Monoklonska protutijela u liječenju limfocitnih neoplazmi

Brblić, Tomislav

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:295137

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Tomislav Brblić

Monoklonska protutijela u liječenju limfocitnih neoplazmi

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava pod vodstvom prof. dr. sc. Vlatka Pejše i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

KRATICE

ABVD – engl. doxorubicin (**A**driamycin ®), **b**leomycin, **v**inblastine, **d**acarbazine

ADC – engl. antibody drug conjugate

ADCC – engl. antibody-dependent cellular cytotoxicity

ADCP – engl. antibody dependent cellular phagocytosis

ALCL – engl. anaplastic large cell lymphoma

ALK – engl. anaplastic lymphoma kinase

ALP – engl. alkaline phosphatase

ALT – engl. alanine aminotransferase

ASCT – engl. autologous stem cell transplant

AST – engl. aspartate aminotransferase

BCL2 – engl. B-cell lymphoma 2

BCL6 – engl. B-cell lymphoma 6

CD – engl. cluster of differentiation

CDC – engl. complement dependent cytotoxicity

CHOP – engl. **c**yclophosphamide, doxorubicin (**h**ydroxydaunomycin), vincristine (**O**ncovin ®), **p**rednisolone

CIRS – engl. Cumulative Illness Rating Scale

CMV – engl. cytomegalovirus

CrCl – engl. Creatinine Clearance

CRP – C-reaktivni protein

CVAD – engl. **c**yclophosphamide, **v**incristine, doxorubicin (**A**driamycin ®), **d**examethasone

CVP – engl. **c**yclophosphamide, **v**incristine, **p**rednisolone

CYP – engl. cytochrome P450

DIRA – engl. daratumumab IFE reflex assay

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

EBV – Epstein-Barr virus

ECOG – engl. Eastern Cooperative Oncology Group

EMA – engl. European Medicines Agency

Fab – engl. antigen-binding fragment

Fc – engl. fragment crystallizable

FDA – engl. Food and Drug Administration

GI – gastrointestinalni

HHV8 – engl. Human Herpesvirus 8

IFE – engl. immunofixation electrophoresis

IRF4 – engl. interferon regulatory factor 4

KHL – klasični Hodkinov limfom

KLL – kronična limfocitna leukemija

MAC – engl. membrane attack complex

MALT – engl. mucosa-associated lymphoid tissue

MGUS – engl. monoclonal gammopathy of undetermined significance

MHC – engl. major histocompatibility complex

MMAE – monometil auristatin E

MRD – engl. minimal residual disease

MYC – engl. Myelocytomatosis

NHL – engl. Non-Hodgkin lymphoma

NK – engl. natural killer

PCR – engl. polymerase chain reaction

PML – progresivna multifokalna leukoencefalopatija

RIT – engl. Radioimmunotherapy

SLAMF7 – engl. signaling lymphocytic activation molecule family 7

SPE – engl. serum protein electrophoresis

SZO – svjetska zdravstvena organizacija

SŽS – središnji živčani sustav

TNF – engl. tumor necrosis factor

UGT - uridin-difosfat-glukuronozilltransferaza

VLA-4 – engl. very late antigen-4

WHO – engl. World Health Organization

SADRŽAJ

1. SAŽETAK
2. SUMMARY
3. UVOD 1
3.1. IMUNOLOŠKI SUSTAV 1
3.2. PROTUTIJELA 1
3.3. MONOKLONSKA PROTUTIJELA 4
3.3.1 MEHANIZAM DJELOVANJA MONOKLONSKIH PROTUTIJELA 4
3.3.2. VRSTE MONOKLONSKIH PROTUTIJELA 6
4. LIMFOCITNE NEOPLAZME 7
4.1. KLASIFIKACIJA LIMFOCITNIH NEOPLAZMI 8
5. ANTI-CD20 MONOKLONSKA PROTUTIJELA 11
5.1. RITUKSIMAB 11
5.1.1. FARMAKODINAMIKA 12
5.1.2. FARMAKOKINETIKA 12
5.1.3. DOZIRANJE 12
5.1.4. REZISTENCIJA 13
5.1.5. KLINIČKA DJELOTVORNOST 13
5.1.6. NUSPOJAVE 14
5.2. OBINUTUZUMAB 15
5.2.1. MEHANIZAM DJELOVANJA 15
5.2.2. KLINIČKA DJELOTVORNOST I SIGURNOST 16
5.2.2.1. MONOTERAPIJA 16
5.2.2.2. KOMBINIRANA TERAPIJA 17
5.2.3. DOZIRANJE, NAČIN PRIMJENE I INTERAKCIJE 19
5.2.4. NUSPOJAVE 20
6. BRENTUKSIMAB VEDOTIN 21
6.1. FARMAKODINAMIKA 22
6.2. FARMAKOKINETIKA 22
6.3. KLINIČKA DJELOTVORNOST 23
6.4. DOZIRANJE 23
6.5. NUSPOJAVE 24
7. DARATUMUMAB 24
7.1. KLINIČKA ISTRAŽIVANJA 25
7.2. DOZIRANJE 26

7.3. NUSPOJAVE 26
7.4. INTERAKCIJE 27
8. ELOTUZUMAB 27
8.1. FARMAKODINAMIKA 28
8.2. FARMAKOKINETIKA 28
8.3. DOZIRANJE I INDIKACIJE 28
8.4. ISTRAŽIVANJA 29
8.5. NUSPOJAVE 30
8.6. INTERAKCIJE 31
9. ALEMTUZUMAB 31
10. LIJEKOVI U ISTRAŽIVANJIMA 33
10.1. MILATUZUMAB 33
10.2. ANTI-CD22 MONOKLONSKA PROTUTIJELA 33
10.3. ANTI-CD40 MONOKLONSKA PROTUTIJELA 35
11. ZAHVALE 36
12. LITERATURA 37
13. ŽIVOTOPIS 41

1. SAŽETAK

Monoklonska protutijela u liječenju limfocitnih neoplazmi

Limfocitne neoplazme heterogena su skupina bolesti koje nastaju klonskom ekspanzijom i proliferacijom limfocita, bijelih krvnih stanica. Prema najnovijoj klasifikaciji SZO-a iz 2016. dijele se u 3 skupine: tumori zrelih limfocita B, tumori zrelih limfocita T i NK, i Hodkinov limfom. Posebna klasifikacija postoji za akutne leukemije. U njihovu se liječenju primjenjuju različiti postupci: radioterapija, kemoterapija, transplantacija matičnih stanica koštane srži, a u novije vrijeme i terapija inhibitorima tirozin kinaze, Bcl-2 inhibitorima, imunomodulatorima i monoklonskim protutijelima. Monoklonska protutijela su imunoglobulini nastali od jednog klona plazma-stanica, što znači da imaju samo jednu specifičnost za antigen. S obzirom da ljudski limfociti na svojoj površini imaju niz specifičnih molekula, idealna su meta za djelovanje nekog monoklonskog protutijela, koja su danas nezaobilazna terapijska opcija, ne samo u hematologiji, već i u brojnim drugim granama medicine. Ovaj pregledni rad donosi prikaz farmakokinetičkih i farmakodinamičkih svojstava, indikacija i kliničkog profila najčešće upotrebljavanih monoklonskih protutijela u liječenju limfocitnih neoplazmi.

2. SUMMARY

Monoclonal antibodies in the treatment of lymphoid neoplasms

Lymphoid neoplasms are a heterogeneous group of diseases deriving from clonal expansion and proliferation of lymphocytes, white blood cells. According to the latest classification of WHO from 2016, they are divided into 3 groups: mature B-cell lymphoid neoplasms, mature T- and NK-cell neoplasms, and Hodgkin's lymphoma. There is a special classification for acute leukemias. Various procedures are used in their treatment: radiotherapy, chemotherapy, stem cell transplantation, and recently tyrosine kinase inhibitors, Bcl-2 inhibitors, immunomodulators and monoclonal antibodies. Monoclonal antibodies are immunoglobulins produced by a single plasma cell clone, which means they only bind to one unique antigen. Since human lymphocytes have a number of specific molecules on their surface, they are an ideal target for the action of a monoclonal antibody, which is nowadays an inevitable therapeutic option not only in hematology, but also in many other branches of medicine. This review describes the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, indications and clinical profile of the most commonly used monoclonal antibodies in the treatment of lymphoid neoplasms.

3. UVOD

3.1. IMUNOLOŠKI SUSTAV

Imunost se definira kao otpornost na bolest, prvenstveno infektivnu [2]. Imunološki sustav čine stanice, tkiva i organi koji se nalaze posvuda u ljudskom tijelu, a njegova je osnovna funkcija obrana organizma od stranih tvari (antigena) koja se postiže kooordiniranim odgovorom stanica i molekula koje ga čine [1,2]. Dvije su vrste imunosti:

1) urođena (nespecifična) imunost – otpornost na antigene koja postoji i prije dodira sa stranim tvarima. Temeljni mehanizmi mogu se podijeliti:
    - lokalne – anatomske zapreke (koža i sluznice), lokalne kemijske antimikrobne tvari (lizozim, laktoferin, defenzini itd.) te sukobljavanje normalne i patogenične flore
    - sistemne – stanična obrana (fagociti i NK stanice) i humoralna obrana (sustav komplementa, interferon, CRP, bjelančevine akutne faze upale itd.) [1],

2) stečena (specifična) imunost – otpornost na onaj antigen koji je ušao u organizam i izazvao reakciju imunosnog sustava, odnosno ekspanziju i diferencijaciju limfocita [1,2]. Ima dva osnovna oblika:
    - humoralna imunost – imunost posredovana protutijelima koji su proizvod B limfocita
    - stanična imunost – imunost posredovana stanicama (T limfocitima), radi obrane od intracelularnih mikroorganizama [1,2].

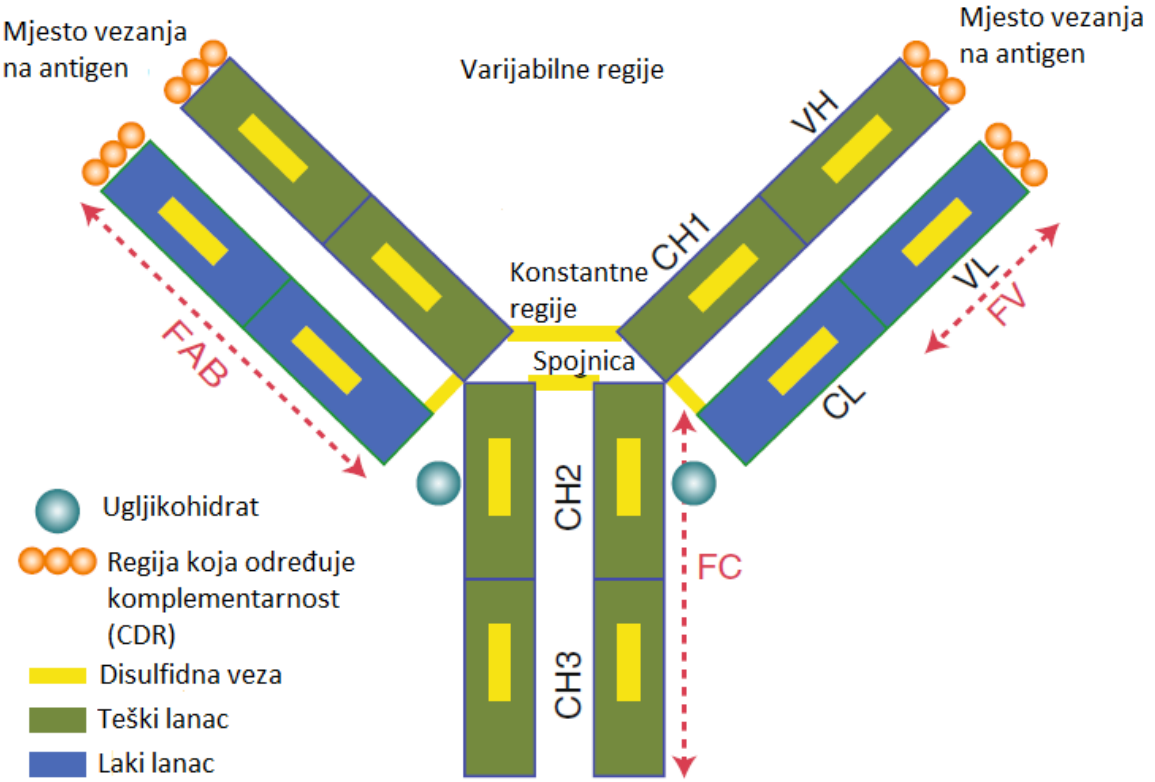
3.2. PROTUTIJELA

Protutijela (antitijela, imunoglobulini) glikoproteini su građeni od osnovne četverolančane jedinice koja se sastoji od dvaju lakih i dvaju teških lanaca [1]. Proizvode ih plazma-stanice, završni stadij diferencijacije limfocita B [1,2]. Vezno mjesto za antigen na protutijelu naziva se paratop, a dio antigena na koji se veže paratop naziva se epitop [1,4]. Vezanjem protutijela i antigena nastaje imunokompleks [1,2]. Funkcijski i topološki, protutijela se sastoje od 2 različita dijela:

1) ulomak Fab – paratop, dio protutijela koji obavlja funkciju prepoznavanja, tj. specifičnog reverzibilnog vezanja s antigenom

2) ulomak Fc – aktivira različite efektorske mehanizme (npr. sustav komplementa, makrofagi, stanice NK) koji mogu razoriti antigen [1,2].

Osnovna jedinica protutijela sastoji se od dvaju teških (H) i dvaju lakih (L) peptidnih lanaca pa je opća formula imunoglobulina $(H_2L_2)n$. Lanci su povezani disulfidnim vezama – međulančanim i unutarlančanim [1]. (Slika 1)



Slika 1 Struktura imunoglobulina G [preuzeto iz 6]

Laki se lanac sastoji od dviju domena koje se nazivaju varijabilnom (V_L) i konstantnom domenom (C_L) [1,2]. Teški lanac svih razreda imunoglobulina sadržava po jednu varijabilnu domenu (V_H) i 3 ili 4 konstantne domene (C_H) [1,2]. U čovjeka postoji 5 razreda (izotipova) ljudskih serumskih imunoglobulina, koji se razlikuju prema građi lakog lanca [1,2].

Tablica 1 Izotipovi humanih imunoglobulina [preuzeto i prilagođeno iz 2]

IZOTIP	PODTIP	TEŠKI LANAC	PLAZMATSKA KONCENTRACIJA (g/l)	POLUVIJEK ELIMINACIJE (dani)	FUNKCIJE
IgA	IgA1,2	α (1 ili 2)	3.5	6	najzastupljeniji imunoglobulin na sluznicama
IgD	Nema	δ	u tragovima		receptor za antigen na B limfocitima, uključen u njihovu aktivaciju
IgE	Nema	ε	0.05	2	aktivacija mastocita, obrana od parazita
IgG	IgG1-4	γ (1,2,3 ili 4)	13.5	23	opsonizacija, aktivacija komplementa, ADCC, neonatalna imunost
IgM	Nema	μ	1.5	5	prvi imunoglobulin koji se pojavljuje u primarnoj imunoreakciji

Protutijela se mogu podijeliti na monoklonska i poliklonska. Poliklonska se protutijela vežu na različite epitope antigena ili na različite antigene, a izlučuju ih plazma-stanice različitih staničnih linija. Imunološki odgovor na antigene u tijelu je poliklonski [5].

3.3. MONOKLONSKA PROTUTIJELA

Monoklonska su protutijela skup imunoglobulina koji su proizvod jednog jedinog klona B limfocita, tj. plazma-stanica, imaju jednaka fizikalno-kemijska svojstva i samo jednu specifičnost za antigen (imaju identične paratope) [1]. Njihova se proizvodnja zasniva na stvaranju hibridoma – fuzija limfocita B koji proizvodi protutijelo željene specifičnosti s mijelomskom stanicom koja je besmrtna i neobuzdano raste [1,2]. Zbog toga su mnogostruko učinkovitija (veći afinitet) i specifičnija za antigen te se mogu davati u manjim količinama, a to smanjuje opasnost od serumske bolesti i drugih oblika alergijskih reakcija te nuspojava općenito [1].

3.3.1 MEHANIZAM DJELOVANJA MONOKLONSKIH PROTUTIJELA

Monoklonska protutijela mogu djelovati na više načina :

a) uništavanjem ciljnih limfocita mehanizmom citotoksičnosti ovisne o protutijelima (ADCC)
    - Stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima (ADCC) sposobnost je imunosnih stanica da prepoznavanjem Fc ulomka protutijela razore ciljne stanice obložene protutijelima [1,2]. Najveći dio reaktivnosti ADCC-a posreduju limfociti NK [14], koji se na protutijelo vežu svojim FcγRIII receptorom [2], no učinkovite su i druge stanice koje imaju receptor za Fc ulomak (monociti, makrofagi, neutrofili). Imunološka specifičnost reakcije određena je protutijelima. Efektorske stanice nisu prethodno senzibilizirane na antigen [1].
b) uništavanjem ciljnih limfocita aktivacijom fagocita (ADCP) i stanica NK
    - Fagociti su stanice koje nastaju u koštanoj srži, a u njih se ubrajaju monociti, makrofagi i srodne stanice mononuklearnog fagocitnog sustava, kao što su: Kupfferove stanice u jetri, mikroglija u mozgu, mezangijalne stanice u bubregu i granulociti (mikrofagi) u krvi i tkivima [1]. Glavni mehanizam djelovanja fagocita je endocitoza i pinocitoza topljivih tvari, te fagocitoza čestica i mikroorganizama s posljedičnom enzimskom razgradnjom [1]. Vežu se na Fc fragment protutijela svojim FcγRI (CD64) receptorom [2].
    - Stanice NK podvrsta su limfocita koje mogu ubiti ciljne stanice bez prethodne senzibilizacije. Na sebi imaju i 2 receptora – receptor za Fc ulomak protutijela i receptor za iC3b-ulomak komplementa [1].

c) kočenjem funkcije limfocita nakon vezanja s funkcijskim limfocitnim molekulama, čime je onemogućeno vezanje aktivacijskih molekula.

d) citotoksičnost ovisna o komplementu (CDC)

- Komplementski sustav (skraćeno komplement) jest sustav tridesetak spojeva, pretežno enzima u izvanstaničnoj tekućini, koji djeluju kao posrednici humoralne imunosti [1,2]. Aktivacija sustava može započeti klasičnim, lektinskim ili alternativnim putem [1,2]. Monoklonsko protutijelo veže se na antigen, a komplementska komponenta C1q prepoznaje i reagira s Fc ulomkom monoklonskog protutijela i time započinje aktivacija sustava komplementa klasičnim putem. Aktivacija završava stvaranjem tzv. kompleksa koji napada membranu (MAC), koji uzrokuje lizu stanice [1,14].

e) blokada staničnog rasta

- Vezanjem na receptor na tumorskoj stanici, neka monoklonska protutijela blokiraju vezanje faktora rasta, što je nužno za rast tumora i njegovo preživljavanje.

f) blokiranje rasta krvnih žila

g) direktan učinak na tumorsku stanicu

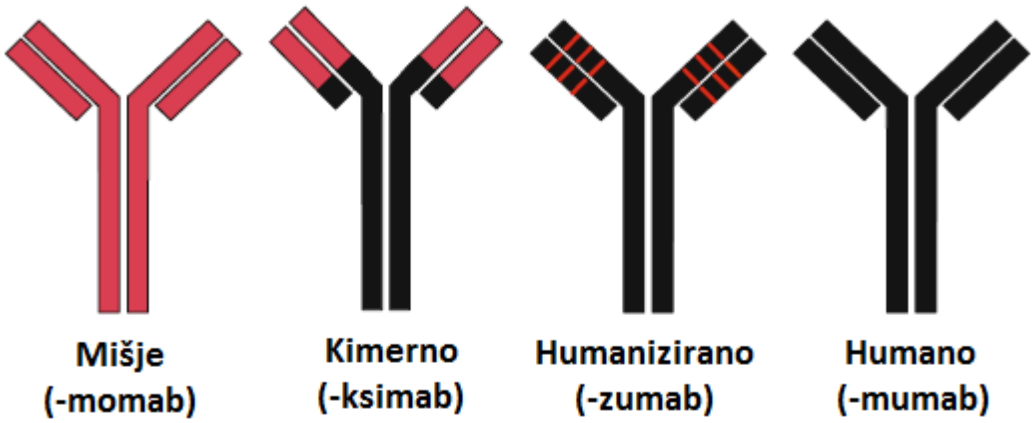
- Neka monoklonska protutijela, kao npr. skupina II anti-CD20 protutijela, vezanjem na tumorsku stanicu uzrokuju aktivaciju signalnih puteva koji dovode do apoptoze – oblik stanične smrti koji nastaje zbog aktivacije unutrašnjeg staničnog genskog programa za smrt, pri čemu se fragmentira jezgrina DNK [13].

h) „nosači“ za radioterapiju ili kemoterapiju

- S obzirom na sposobnost monoklonskih protutijela da se direktno vežu na tumorsku stanicu, neka od njih su povezana ili s radioaktivnom komponentom (eng. *radioimmunotherapy*, RIT) ili s kemoterapijskim lijekom (eng. *antibody drug conjugate*, ADC, imunotoksin) čime se omogućuje direktno djelovanje radio- ili kemoterapije na tumor, što smanjuje utjecaj na zdrave stanice, a time i nuspojave [1,9]. Najčešće korištena radioaktivna komponenta je izotop joda 131 (^{131}I), a u hematologiji koristi se i izotop itrija 90 (^{90}Y) [9]. Oba izotopa povezana su s mišjim monoklonskim protutijelom, jod u tositumomabu, a itrij u ibritumomabu, te pokazuju stope odgovora između 65% i 80% primijenjeni u pacijenata s relapsirajućim limfomima [9].

3.3.2. VRSTE MONOKLONSKIH PROTUTIJELA

Postoje 4 vrste monoklonskih protutijela koje se rabe u terapijske svrhe (slika 2).



Slika 2 Vrste monoklonskih protutijela [preuzeto iz 6]

- Mišja (nastavak –momab) najstarija su, 100% mišjeg podrijetla [6]. Stvaraju se nakon injiciranja antigena mišu te vađenja njegove slezene iz koje se dobivaju plazma-stanice koje proizvode protutijela specifična za antigen, spajanjem tih stanica s besmrtnim mijelomskim stanicama miša te daljnjim uzgojem ovih hibridnih stanica iz kojih se izoliraju protutijela [1,3]. Imaju ograničenu kliničku primjenu jer induciraju stvaranje humanih anti-mišjih protutijela. Mogu uzrokovati serumsku bolest (tip III hipersenzitivne reakcije), neefikasno aktiviraju antigen-predočne stanice i T-limfocite te su kratkoga vijeka [7].
- Kimerna (nastavak –ksimab) sastoje se od humane konstantne i varijabilne mišje regije. Humana komponenta čini 60-70% protutijela [6]. Proizvode se PCR tehnologijom radi replikacije gena koji kodiraju varijabilne regije mišjih protutijela i zatim dijeljenjem tih gena na konstantne genske regije humanih protutijela. Učinkovitija su u aktivaciji antigen-predočnih stanica i T-limfocita od mišjih protutijela, ali ipak mogu inducirati stvaranje humanih anti-kimernih protutijela [7].
- Humanizirana (nastavak –zumab) su 90-95% humana, a mišjeg podrijetla je regija koja određuje komplementarnost [6]. Proizvode se spajanjem antigen-vezujućih regija varijabilnih regija mišjih protutijela s ostatkom varijabilne i konstantne regije humanog protutijela [7].

- Humana (nastavak –mumab) u 100% su sekvenci slična ljudskima [6].

U medicini se monoklonska protutijela koriste za otkrivanje nekih tvari u tijelu (npr. hormona, lijekova), mikroorganizama ili tumora te se pomoću njih može definirati i pripremiti cjepivo. Koriste se i u dijagnostici bolesti imunološkog sustava, liječenju zloćudnih tumora, presađivanju tkiva i organa (posebno koštane srži) te u brojnim drugim područjima kliničke prakse [1]. Najčešće se rabe protutijela protiv limfocitnih biljega, limfocitnog receptora za antigen, kostimulacijskih i adhezijskih molekula, molekula MHC, citokina i citokinskih receptora [1]. U daljnjem tijeku rada osvrt će biti isključivo na monoklonska protutijela koja se primjenjuju u liječenju limfocitnih neoplazmi.

4. LIMFOCITNE NEOPLAZME

Limfocitne su neoplazme zloćudni tumori limfocitne loze [8]. Njihova podjela prema SZO-u iz 2016. godine (prva revizija nakon skoro 8 godina) temelji se na histološkim obilježjima tumora u kombinaciji s imunofenotipskim, kliničkim i genetskim obilježjima [8,9,10]. Ova podjela dijeli zloćudne tumore limfocita u tri osnovne skupine: tumori zrelih limfocita B, tumori zrelih limfocita T i NK, i Hodkinovu bolest koja je izdvojena kao posebna skupina, iako se radi o tumoru B loze [10]. Klasifikacija SZO-a prevladava podjelu na limfome i leukemije, jer se ti tumori nerijetko prezentiraju u isto vrijeme i kao limfomi i leukemije ili prelaze iz jednog oblika u drugi [8]. U svakoj od navedenih skupina nalazi se niz tipova tumora koji se razlikuju po izgledu stanica, imunološkim obilježjima, genetskim promjenama, kliničkoj slici, odgovoru na liječenje i prognozi [8]. Prema tijeku bolesti svi se tumori T i B loze mogu podijeliti u 3 skupine: indolentne, agresivne i vrlo agresivne [8], na temelju obilježja bolesti u vrijeme dijagnoze i očekivanog životnog vijeka pacijenta, ako se bolest ne liječi [9]. Indolentni limfomi/leukemije bolesti su koje sporo napreduju i s kojima bolesnik ponekad može živjeti godinama i bez liječenja. Često su praćeni autoimunim fenomenima, obično citopenijama, a u uznapredovaloj fazi dolazi do povećane učestalosti infekcija zbog imunopareze [8]. Agresivni su limfomi karakterizirani bržim porastom tumorske mase, a bez liječenja bolesnik umire u roku od nekoliko mjeseci, a kod vrlo agresivnih to je razdoblje svedeno na nekoliko dana ili tjedana [8]. Hodkinova bolest po svom kliničkom tijeku odgovara agresivnom limfomu [8]. Općenito, T-stanični limfomi/leukemije imaju agresivniji klinički tijek od B-staničnih limfoma/leukemija

slične histologije [9]. Prema mjestu nastanka i raspodjeli tumorske mase limfocitne se neoplazme mogu podijeliti na:

a) nodalne limfome – tumor nastaje u limfnim čvorovima,
b) ekstranodalne limfome – tumor nastaje u ekstralimfatičnim i ekstramedularnim organima (npr. probavni trakt, mozak, pluća),
c) leukemije – dominantno je zahvaćena koštana srž [8].

4.1. KLASIFIKACIJA LIMFOCITNIH NEOPLAZMI

Tablica 2 Podjela limfocitnih neoplazmi iz 2016. [prevedeno iz 10]

Neoplazme zrelih B stanica

- **kronična limfocitna leukemija/limfom malih limfocita**
- **monoklonalna B-stanična limfocitoza**
- **B-stanična prolimfocitna leukemija**
- **splenični limfom marginalne zone**
- **leukemija vlasastih stanica**
- **splenični B-stanični limfom/leukemija, nespecificiran**
  - **limfom crvene pulpe slezene malih B-stanica**
  - **leukemija vlasastih stanica, varijanta**
- **limfoplazmocitni limfom**
  - **Waldenströmova makroglobulinemija**
- **monoklonalna gamapatija neodređenog značaja (MGUS), IgM**
- **bolest teških lanaca (μ, γ, α)**
- **monoklonalna gamapatija neodređenog značaja (MGUS), IgG/A**
- **plazma-stanični mijelom**
- **solitarni koštani plazmocitom**
- **ekstraosealni plazmocitom**
- **monoklonalna bolest odlaganja imunoglobulina**
- **ekstranodalni B-stanični limfom marginalne zone podrijetlom limfatičnog tkiva sluznice (MALT-limfom)**
- **nodalni B-stanični limfom marginalne zone**
  - **pedijatrijski nodalni limfom marginalne zone**
- **folikularni limfom**
  - **folikularna neoplazija in situ**
  - **folikularni limfom duodenalnog tipa**

- **pedijatrijski folikularni limfom**
- **velikostanični B-limfom sa IRF4 preuredbom**
- **primarni folikularni limfom kože**
- **limfom plaštene zone**
    - **neoplazija plaštene zone in situ**
- **dizufni velikostanični B-limfom, nespecificiran**
    - **tip germinalnog centra**
    - **tip aktiviranih B-stanica**
- **T-stanicama/histiocitima bogat B-velikostanični limfom**
- **primarni B-velikostanični limfom SŽS-a**
- **primarni B-velikostanični limfom kože, nožni tip**
- **EBV pozitivni B-velikostanični limfom kože, nespecificiran**
- **EBV pozitivan mukokutani ulkus**
- **B-velikostanični limfom povezan s kroničnom upalom**
- **limfoidna granulomatoza**
- **primarni medijastinalni (timusni) velikostanični B-limfom**
- **intravaskularni B-velikostanični limfom**
- **ALK pozitivni B-velikostanični limfom**
- **plazmablastični limfom**
- **primarni efuzijski limfom**
- **HHV8 pozitivni B-velikostanični limfom, nespecificiran**
- **Burkittov limfom**
- **limfom nalik Burkittu s 11q aberacijom**
- **B-velikostanični limfom, neklasificiran, s karakteristikama između B-velikostaničnog i klasičnog Hodkinovog limfoma**
- **B-stanični limfom visokog stupnja, nespecificiran**
- **B-stanični limfom visokog stupnja, uz MYC i BCL2 i/ili BCL6 preuredbu**

<u>Neoplazme zrelih T i NK stanica</u>

- **prolimfocitna leukemija limfocita T**
- **T-stanična leukemija velikih granuliranih limfocita**
- **kronične limfoproliferativne bolesti NK-stanica**
- **agresivne leukemije NK-stanica**
- **EBV pozitivni T-stanični limfom djece**
- **T-stanična leukemija/limfom u odraslih**
- **ekstranodalni NK/T stanični limfomi, nazalni tip**
- **T-stanični limfom povezan s enteropatijom**
- **monomorfni epiteliotropni intestinali T-stanični limfom**

- **indolentni T-stanični limfoproliferativni poremećaji GI trakta**
- **hepatosplenični T-stanični limfom**
- **T-stanični limfom sličan subkutanom panikulitisu**
- **Mycosis fungoides**
- **Sezaryjev sindrom**
- **primarne CD30 pozitivne limfoproliferativne bolesti kože**
    - **limfomatoidna papuloza**
    - **primarni kožni anaplastični limfom velikih stanica**
- **primarni γδ T-stanični limfom kože**
- **primarni CD8 pozitivni agresivni epidermotropni citotoksični T-limfom kože**
- **primarni CD8 pozitivni akralni T-stanični limfom kože**
- **primarne CD4 pozitivne limfoproliferativne bolesti kože malih/srednjih T-stanica**
- **periferni T-stanični limfomi, nespecificirani**
- **angioimunoblastični T-stanični limfomi**
- **folikularni T-stanični limfom**
- **nodalni periferni T-stanični limfom TFH fenotipa**
- **anaplastični velikostanični limfom (ALCL), ALK-pozitivan**
- **anaplastični velikostanični limfom (ALCL), ALK-negativan**
- **anaplastični velikostanični limfom udružen sa grudnim implantatima**

Hodkinov limfom (HL)

- **nodularna limfocitna predominacija HL (5%)**
- **klasični HL – KHL (95%)**
    - **nodularna skleroza KHL**
    - **mješovita celularnost KHL**
    - **limfocitima bogat KHL**
    - **limfocitna deplecija KHL**

5. ANTI-CD20 MONOKLONSKA PROTUTIJELA

Monoklonska protutijela na molekulu CD20 dijele se u dvije skupine na temelju karakteristike vezanja za molekulu CD20, sposobnosti induciranja CDC i aktivacije drugih stanica imunološkog sustava [13].

Tablica 3 Funkcionalne razlike između tipa I i tipa II anti-CD20 monoklonskih protutijela [preuzeto i prilagođeno iz 13]

Tip I (rituksimab, ofatumumab, veltuzumab, ublituksimab)	Tip II (obinutuzumab, tositumomab)
• internalizacija CD20 u kolesterolom bogatije glikoproteinske mikrodomene membrane, povećavajući CDC • nizak stupanj induciranja apoptoze • induciraju ADCC • induciraju ADCP	• bez internalizacije CD20 u kolesterolom bogatije glikoproteinske mikrodomene membrane, što smanjuje CDC, a povećava aktivaciju NK stanica • visok stupanj induciranja apoptoze • induciraju ADCC • induciraju ADCP

5.1. RITUKSIMAB

Rituksimab je kimerno monoklonsko protutijelo na CD20 molekulu limfocita tipa I [11,14], te je prvo monoklonsko protutijelo odobreno od strane FDA [9]. Molekula CD20 nalazi se na normalnim i na više od 90% neoplastičnih B limfocita, a prisutna je od pre-B stadija sve do terminalne diferencijacije u plazma-stanice [1,9]. Rituksimab je inicijalno odobren kao monoterapija u liječenju relapsa indolentnog limfoma, no primjenjuje se u još nekoliko indikacija:

- u kombinaciji s kemoterapijom kao inicijalno liječenje folikularnog i difuznog velikostaničnog B limfoma;
- u kombinaciji s kemoterapijom u liječenju indolentnih B-staničnih NHL-a, uključujući kroničnu limfocitnu leukemiju, limfom plaštene zone, Waldenströmovu makroglobulinemiju i splenični limfom marginalne zone;
- u kombinaciji s kemoterapijom za liječenje mnogih indolentnih i agresivnih B-staničnih NHL-a [9].

5.1.1. FARMAKODINAMIKA

Rituksimab pripada razredu imunoglobulina IgG1. Sastoji se od teškog i lakog lanca konstantne regije (Fc) humanog podrijetla te teškog i lakog lanca varijabilne regije (Fab) mišjeg podrijetla [12]. Ulomak Fab visokim se afinitetom veže za molekulu CD20, a Fc ulomak formira veze s Fcγ receptorima na tumorskim stanicama i na efektorskim stanicama imunološkog sustava [11]. CD20 se nakon vezanja s rituksimabom ne internalizira niti se izlučuje u cirkulaciju [11]. Vezanjem na CD20 rituksimab dovodi do deplecije B stanica [11], mehanizmima koji uključuju ADCC, ADCP, CDC i u manjoj mjeri apoptozu [12]. ADCC i CDC povezane su s Fc ulomkom protutijela, dok je apoptoza posljedica vezanja Fab domene na CD20 [11]. Također, *in vitro* podaci ukazuju da rituksimab senzitizira tumorske stanice na kemoterapeutike [12].

5.1.2. FARMAKOKINETIKA

Rituksimab se primjenjuje intravenski u obliku infuzije i u monoterapiji i u kombinaciji s kemoterapijom, u dozi od 375 mg/m^2 [9], jer je primijećeno da je farmakokinetika rituksimaba slična kad se daje u kombinacij s kemoterapijom [12]. Poluvijek eliminacije u pacijenata s NHL-om iznosi 22 dana [9]. Rituksimab se katabolizira u jetri i drugim organima nespecifičnim procesima, a izlučuje se većinom preko bubrega. Na farmakokinetiku kod pacijenata s NHL ne utječu dob, spol i rasa, iako treba naglasiti da studije nisu provedene na pedijatrijskoj populaciji i na pacijentima s jetrenim te bubrežnim poremećajima [11]. Danas postoji i rituksimab za supkutanu primjenu.

5.1.3. DOZIRANJE

Primijenjen kao monoterapija, daje se jednom tjedno tijekom 4 tjedna uz doze održavanja svakih 3 do 6 mjeseci [9]. U liječenju NHL-a primjenjuje se u dozi od 375 mg/m^2, a u liječenju KLL-a u dozi od 500 mg/m^2. Prvu infuziju treba započeti brzinom od 50 mg/h i, u slučaju izostanka reakcije na infuziju, povećavati za 50 mg/h u intervalima od 30 minuta, do maksimalne brzine od 400 mg/h [11]. U idućim ciklusima, uz izostanak prijašnje reakcije na infuziju, infuzija može započeti brzinom od 100 mg/h i povećavati za 100 mg/h svakih 30 minuta, do maksimalne brzine od 400 mg/h [9]. Infuzija se treba prekinuti ili usporiti u slučaju pojave reakcije na infuziju te nastaviti dvostruko manjom brzinom kad se simptomi povuku [11]. Premedikacija s antihistaminicima, acetaminofenom/paracetamolom i glukokortikoidima postala je standardna mjera moduliranja reakcije na infuziju [9]. U pacijenata s KLL-om, preporuča se i profilaksa protiv *Pneumocystis jiroveci* pneumonije i herpes virusa [11]. Pacijenti

s velikim brojem cirkulirajućih tumorskih stanica pod povećanim su rizikom za razvoj sindroma lize tumora i trebaju primiti smanjenu dozu od 50 mg/m^2 prvi dan liječenja uz standardnu profilaksu za sindrom lize tumora, a ostatak doze može se dati 3. dan [9].

5.1.4. REZISTENCIJA

Rezistencija na rituksimab može nastati zbog down-regulacije CD20, oštećenja ADCC-a, smanjene aktivacije komplementa, smanjenja utjecaja na signalizaciju i izazivanje apoptoze, ili neadekvatnih razina u krvi [9]. Studije o relapsu indolentnog B-staničnog NHL-a ukazuju na korelaciju između veće serumske koncentracije rituksimaba i kliničkog učinka, što upućuje da povećanje doze može nadmašiti rezistenciju u nekih pacijenata [9], ali u praksi se to ne radi, već se prelazi na drugo monoklonsko protutijelo (ofatumumab ili obinutuzumab).

5.1.5. KLINIČKA DJELOTVORNOST

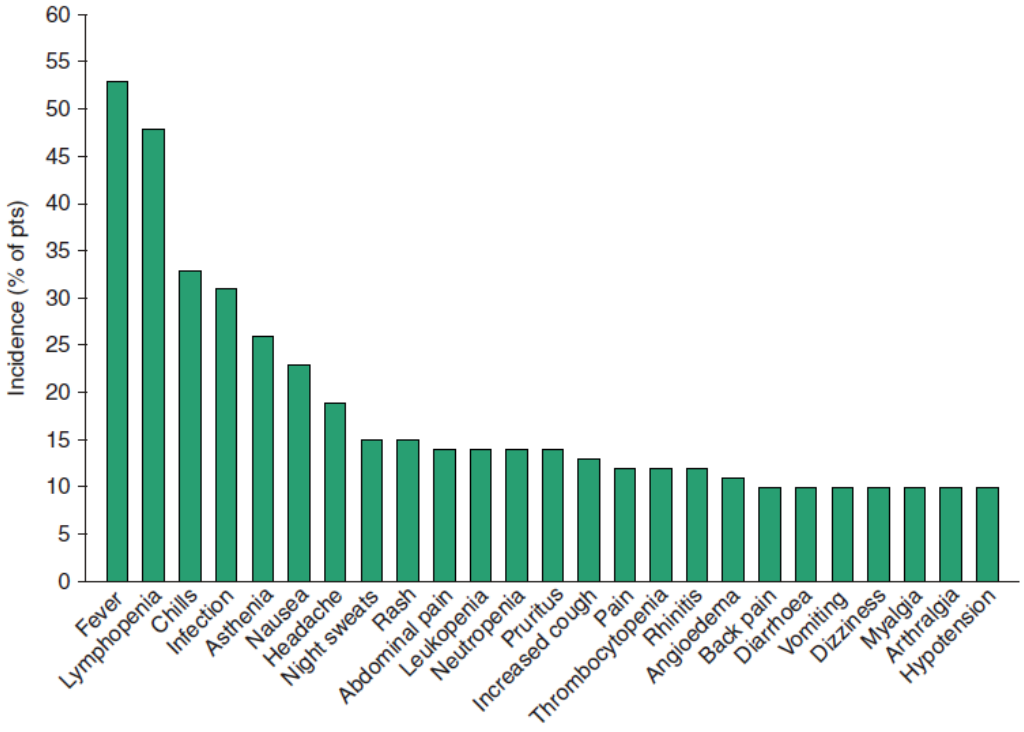
Rituksimab u kombinaciji s fludarabinom i ciklofosfamidom značajno produljuje razdoblje bez progresije bolesti kod pacijenata s do tada neliječenom KLL-om, kao i u onih s relapsom/refrakternom KLL-om, prema dvije randomizirane, multicentrične studije [11]. Monoterapija rituksimabom kod pacijenata s relapsom/refrakternom KLL-om postigla je stope ukupnog odgovora 23-45%, s medijanom trajanja odgovora 3-10 mjeseci, prema nekoliko manjih studija (n < 40) [12].

Kod pacijenata s do tada neliječenim uznapredovalim folikularnim limfomom, dodatak rituksimaba kemoterapiji (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon [CHOP]; ciklofosfamid, vinkristin i prednizon [CVP]) povezuje se s boljom prognozom, nego sama kemoterapija, prema nekoliko randomiziranih, multicentričnih studija [11]. U sličnom istraživanju, razdoblje bez progresije bolesti bilo je značajno dulje u do tada neliječenih pacijenata s folikularnim limfomom, ostalim indolentnim limfomima ili limfomom plaštene zone koji su dobivali rituksimab u kombinaciji s bendamustinom, u usporedbi s pacijentima koji su dobivali rituksimab u kombinaciji s CHOP kemoterapijom [11].

U 4 randomizirane, multicentrične studije kod mlađih ili starijih pacijenata s do tada neliječenim difuznim velikostaničnim B limfomom, razdoblje bez progresije bolesti i ukupno preživljenje bili su značajno produženi dodatkom rituksimaba CHOP-u (R-CHOP) ili nekom sličnom kemoterapijskom protokolu [11], zbog čega je danas ta kombinacija (R-CHOP) zlatni standard u liječenju agresivnih B-staničnih NHL-a.

5.1.6. NUSPOJAVE

Infuzijom rituksimaba nastaje reakcija na mišji dio protutijela koja može biti životno ugrožavajuća ukoliko se ne primijeni premedikacija antihistaminicima, uz koju su simptomi obično blagi i uključuju vrućicu, zimicu, svrbež, urtikariju i blagu hipotenziju – svi se poboljšavaju na smanjenje brzine infuzije i antihistaminike [9]. Pacijenti s NHL-om općenito dobro podnose monoterapiju rituksimabom. Najčešće zabilježene nuspojave kod pacijenata s relapsom/refraktornim folikularnim limfomom niskog stupnja bile su: vrućica, limfopenija, zimica, infekcije, kronični umor, mučnina, glavobolja, noćna znojenja i osip. Incidencija ovih i ostalih nuspojava prikazana je na donjoj slici [11].



Slika 3 - Nuspojave monoterapije rituksimabom [preuzeto iz 11]

Rituksimab u kombinaciji s bendamustinom bolje se podnosi od kombinacije rituksimaba i CHOP-a, kod pacijenata s folikularnim limfomom, ostalim indolentnim limfomima i limfomom plaštene zone [11]. Infektivne komplikacije, periferna neuropatija i stomatitis, bile su znatno učestalije u pacijenata koji su dobivali kombinaciju rituksimaba i CHOP-a, dok su se eritematozne kožne reakcije pojavljivale češće u pacijenata koji su dobivali kombinaciju rituksimaba i bendamustina [11].

Kod pacijenata s prethodno liječenom KLL-om, prema REACH studiji, koji su liječeni kombinacijom rituksimaba s fludarabinom i ciklofosfamidom, najčešće nehematološke

nuspojave bile su: mučnina (40%), povraćanje (21%), vrućica (25%), umor (16%), zimica (15%), konstipacija (15%) i proljev (12%). Sve su se pojavljivale češće nego u pacijenata liječenih samo kombinacijom fludarabina i ciklofosfamida, osim glavobolje (9% vs 11%) [11].

Od hematoloških nuspojava rituksimaba, najčešće su: leukopenija (14%), limfopenija (48%), neutropenija (14%) i trombocitopenija (12%) [16]. Hipogamaglobulinemija i odgođena neutropenija mogu se pojaviti 1 do 5 mjeseci nakon terapije [9].

Rijetko, infuzija rituksimaba uzrokuje Steven-Johnson sindrom [9].

Kao rezultat imunosupresije, rituksimab može dovesti do reaktivacije hepatitisa B, zbog čega se preporuča provođenje probira pacijenata na hepatitis B infekciju prije početka terapije [9,11]. Može rijetko dovesti do progresivne i fatalne multifokalne leukoencefalopatije uzrokovane Creutzfeld-Jacob virusom [9].

5.2. OBINUTUZUMAB

Obinutuzumab je humanizirano i glikoinženjeringom modificirano monoklonsko protutijelo na CD20 molekulu limfocita tipa II, koje pripada razredu imunoglobulina IgG_1 [14]. Proizveden je s ciljem poboljšanja terapije u pacijenata s kroničnom limfocitnom leukemijom i B-staničnim limfomom. Dokazana je njegova učinkovitost kao monoterapija u pacijenata s relapsom/refraktornim indolentnim i agresivnim NHL-om te u pacijenata s KLL-om B-staničnog podrijetla [13,14]. Također je dokazana učinkovitost i u kombinaciji s kemoterapijom u pacijenata s NHL-om B-staničnog podrijetla, i njegova superiornost nad rituksimabom u kombiniranoj terapiji pacijenata s KLL-om [13,14]. Odobren je od strane FDA i EMA u 2013.godini, za pacijente s KLL u kombinaciji s kemoterapijom te kao druga terapijska opcija za pacijente s folikularnim limfomom [14].

5.2.1. MEHANIZAM DJELOVANJA

U procesu razvoja obinutuzumaba korišten je proces glikoinženjeringa, kojime je uklonjena molekula fukoze s oligosaharidnog dijela Fc regije protutijela, čime je višestruko povećan afinitet za FcγRIII receptor na efektorskim stanicama imunološkog sustava, poput NK-stanica, makrofaga i monocita [14]. Vežući se na molekulu CD20, obinutuzumab primarno djeluje potičući izravnu staničnu smrt i ADCC/ADCP (uključivanjem FcγRIII pozitivnih efektorskih stanica imunološkog sustava), a manje CDC, što ga razlikuje od tipa I anti-CD20 monoklonskih

protutijela [13]. Mehanizam kojim obinutuzumab potiče izravnu staničnu smrt još je uvijek nejasan, ali je istraživan u nekoliko studija, od kojih jedna upućuje na ulogu lizosoma i stvaranje slobodnih radikala kisika [14]. Mjerenje ukupne deplecije B stanica u krvi omogućuje brzu i grubu procjenu učinkovitosti monoklonskih protutijela [14]. U istraživanju Mössnera i sur. pokazano je da je obinutuzumab 10-25 puta potentniji i 1.5-2.5 puta efikasniji ($p<0.001$) od rituksimaba u depleciji B stanica u krvi zdravih ljudskih donora [18]. Konačno, pokazalo se da je obinituzumab superijorniji tipu I anti-CD20 monoklonskih protutijela u antitumorskoj učinkovitosti *in vivo*, bilo kao monoterapija [18] ili u kombiniranoj terapiji s fludarabinom, klorambucilom i ciklofosfamidom/vinkristinom [19]. Također, monoterapija obinutuzumabom pokazala se učinkovitijom, nego rituksimab u kombinaciji s kemoterapijom *in vivo* [19].

5.2.2. KLINIČKA DJELOTVORNOST I SIGURNOST

5.2.2.1. MONOTERAPIJA

Obinutuzumab primijenjen kao monoterapija istraživan je u multicentričnoj, randomiziranoj kliničkoj studiji GAUGIN (NCT00517530) faze Ib/II, na pacijentima s B-staničnim neoplazmama [14]. Cilj faze Ib bio je istražiti sigurnost i toleranciju različitih intravenskih doza obinutuzumaba u pacijenata s CD20-pozitivnim limfocitnim neoplazmama, uključujući NHL i KLL [14]. Slijedila je faza II u kojoj se proučavala sigurnost i efikasnost. Pacijenti su bili stariji od 18 godina uz ECOG status 0-2 [14] (ECOG skala je ljestvica za procjenu općeg tjelesnog stanja bolesnika).

Pacijenti s relapsom/refraktornim indolentnim NHL-om, njih 21 (medijan od 5 prijašnjih terapija, 20/21 primili i rituksimab), primili su monoterapiju obinutuzumabom kroz 8 ciklusa, svaki po 21 dan, u fazi I [14]. Najčešće nuspojave bile su reakcije na infuziju, od kojih većina stupnja 1-2 [14]. Incidencija i težina reakcije na infuziju nakon primjene obinutuzumaba veća je nego nakon rituksimaba, a povezuje se s oslobađanjem IL-6 i IL-8, uz brzu destrukciju cirkulirajućih B stanica i nestanak cirkulirajućih NK stanica iz periferne krvi [20]. Zabilježene su nuspojave stupnja 3-4, od kojih najčešće neutropenija [14]. U nekoliko pacijenata s limfomom marginalne zone zabilježena je izrazito nagla deplecija cirkulirajućih B stanica, što je uzrokovalo klinički manifestan sindrom lize tumora [13]. Od devet pacijenata refraktornih na rituksimab, kod pet ih je zabilježen kompletan, a kod četiri parcijalan odgovor na terapiju obinutuzumabom [13,14]. Podaci iz faze II kod pacijenata s relapsom/refraktornim NHL-om ($n=40$) ukazuju na obećavajuću efikasnost i toleranciju obinutuzumaba, pogotovo u pacijenata koji su dobivali veću dozu (1600/800mg) kroz medijan praćenja od 33.7 mjeseci [13,14]. 90%

pacijenata imalo je stadiji bolesti 3-4, a 55% je bilo refraktorno na prijašnji tretman rituksimabom [14]. Od tih pacijenata, stopa ukupnog odgovora na kraju tretmana bila je 8% u grupi koja je primala dozu 400/400mg, a 50% u grupi koja je dobivala dozu 1600/800mg [14]. U grupi koja je dobivala veću dozu zabilježene su i dvije kompletne remisije [14]. Na temelju ovih studija definirana je klinički primjenjiva doza.

Kod pacijenata s agresivnim oblikom B-staničnog NHL-a zabilježena je slična učinkovitost i tolerancija u istraživanju faze II (n=40) [14]. Pokazalo se i da doza obinutuzumaba od 1000mg po ciklusu, uz dodatnih 1000mg na osmi i petnaesti dan prvog ciklusa, postiže sličan učinak režimu doziranja 1600/800mg [14].

Kod pacijenata s KLL-om, u fazi I kliničkog istraživanja 12 od 13 pacijenata s relapsom/refrakternom KLL pokazalo je odgovor na 8 ciklusa obinutuzumaba, od kojih je njih 8 postiglo parcijalnu remisiju [13]. U fazi II GAGE studije pokazano je da doze obinituzumaba od 2000mg i 1000mg postižu sličan odgovor (stope ukupnog odgovora 67% i 49%), uz reakciju na infuziju kao najčešću nuspojavu [13]. U GAUGIN studiji u svih je pacijenata zabilježena brza i kompletna eliminacija B stanica iz periferne krvi, neovisno o primijenjenoj dozi [14].

5.2.2.2. KOMBINIRANA TERAPIJA

Uslijed dobrih rezultata studija u kojima je obinutuzumab primjenjivan kao monoterapija, uslijedila su klinička ispitivanja u fazi I i II obinutuzumaba u kombiniranoj terapiji [13,14]. U većini studija ispitivala se učinkovitost obinutuzumaba(G) u kombinaciji s ciklofosfamidom, vinkristinom, doksorubicinom i prednizonom (CHOP; G-CHOP) ili s fludarabinom i ciklofosfamidom, u studiji GAUDI u pacijenata s relapsom/refraktornim folikularnim limfomom koji su prije toga primili do 6 terapija [13,14]. Zabilježene su velike stope kompletne remisije te su svi pacijenti refraktorni na rituksimab odgovorili na terapiju [14], i to barem u obliku parcijalne remisije [13]. Stopa ukupnog odgovora iznosila je 96% za G-CHOP, odnosno 93% za kombinaciju obinutuzumab, fludarabin i ciklofosfamid [13]. Najčešća je nuspojava bila reakcija na infuziju stupnja 1-2, i to najčešće tijekom prvog ciklusa, a oportunističke infekcije bile su rijetke [14].

U fazi III kliničkog ispitivanja studija GADOLIN (NCT01059630) usporedila je monoterapiju bendamustinom (120 mg/m^2 prvi i drugi dan, do 6 ciklusa od 28 dana) s kombinacijom obinutuzumab (1000mg na 1.,8. i 15.dan prvog ciklusa i prvi dan 2.-6.ciklusa, svaki ciklus u trajanju od 28 dana) i bendamustin (90 mg/m^2 prvi i drugi dan, do 6 ciklusa od 28 dana) kao indukcijska terapija i zatim terapija održavanja obinutuzumabom (1000mg svaka 2 mjeseca

kroz 2 godine) u 396 pacijenata s indolentnim NHL-om koji su prosječno do tada primili dvije terapije [14]. Medijan praćenja bio je 20.3 mjeseca za monoterapiju bendamustinom i 21.9 mjeseci za kombinaciju obinutuzumab i bendamustin [14]. Razdoblje bez progresije bolesti bilo je znatno dulje pri primjeni kombinirane terapije [14]. Također su se uspoređivali rezultati MRD analize, koja mjeri broj malignih stanica zaostalih nakon tretmana, te se pokazalo da je broj MRD-negativnih pacijenata bio znatno veći kod indukcije kombiniranom terapijom, nego bendamustinom u monoterapiji (82% vs. 43%; $p<0.0001$) [14].

U fazi III kliničkog ispitivanja studija CLL11 usporedila je monoterapiju klorambucilom i kombiniranu terapiju, u 6 ciklusa po 28 dana, obinutuzumaba (1000mg na 1.,8. i 15.dan prvog ciklusa i prvi dan 2.-6.ciklusa) ili rituksimaba (375 mg/m2 na 1.dan prvog ciklusa, zatim 500 mg/m2 na 1.dan 2.-6.ciklusa) s klorambucilom (0.5 mg/kg 1. i 15. dan svakog ciklusa), u pacijenata s prethodno neliječenom KLL-om s komorbiditetima [13]. U prvom je dijelu istraživanja uspoređena učinkovitost sve 3 terapijske opcije te su dobiveni sljedeći rezultati:

Tablica 4 Prikaz rezultata prvog dijela studije CLL11 [napravljeno prema podacima iz 13]

TERAPIJA	BROJ PACIJENATA	STOPA UKUPNOG ODGOVORA	KOMPLETNA REMISIJA	MRD-negativnost u perifernoj krvi/koštanoj srži	Razdoblje bez progresije bolesti(mjeseci)
KLORAMBUCIL	118	31.4%	0%	0%	11.1
KLORAMBUCIL + RITUKSIMAB	233	65.7%	7.3%	2.0%/2.8%	16.3
KLORAMBUCIL + OBINUTUZUMAB	238	77.3%	22.3%	31.1%/17%	26.7

U drugom je dijelu istraživanja u novih pacijenata uspoređena učinkovitost dvije kombinirane terapije uz ove rezultate:

Tablica 5 Prikaz rezultata drugog dijela studije CLL11 [napravljeno prema podacima iz 13]

TERAPIJA	BROJ PACIJENATA	STOPA UKUPNOG ODGOVORA	KOMPLETNA REMISIJA	MRD-negativnost u perifernoj krvi/koštanoj srži	Razdoblje bez progresije bolesti(mjeseci)
KLORAMBUCIL + RITUKSIMAB	330	65.1%	7.0%	3.3%/2.6%	15.2
KLORAMBUCIL + OBINUTUZUMAB	333	78.4%	20.7%	37.7%/19.5%	26.7

Na temelju ovih rezultata odobren je i u Republici Hrvatskoj za liječenje KLL-a u kombinaciji s kemoterapijom u starijih bolesnika.

5.2.3. DOZIRANJE, NAČIN PRIMJENE I INTERAKCIJE

Obinutuzumab se primjenjuje intravenski u liječenju prethodno neliječene kronične limfocitne leukemije u kombinaciji s klorambucilom i folikularnog limfoma u slučaju relapsa ili refrakternosti na terapiju koja sadrži rituksimab [15]. Doze su identične, razlikuju se samo brzine infuzije:

- ciklus 1:
  - dan 1: 1000 mg
  - dan 8: 1000 mg
  - dan 15: 1000 mg
- ciklusi 2-6: 1000 mg

Premedikacija se primjenjuje u svrhu smanjenja reakcije na infuziju: acetaminofen/paracetamol, antihistaminik (30 minuta prije prve doze prvog ciklusa i idućih primjena ukoliko je potrebno) i kortikosteroid (prednizon 100mg intravenski minimalno jedan sat prije prve doze prvog ciklusa) [13].

Obinutuzumab nije supstrat, inhibitor niti induktor enzima citokrom P450 (CYP450), enzima uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT), niti prijenosnika poput P-glikoproteina [15].

Zbog imunosupresivnog učinka obinutuzumaba, cijepljenje živim virusnim cjepivima ne preporučuje se tijekom liječenja, a nakon liječenja sve do normalizacije broja B stanica [15].

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti kontracepciju tijekom, i 18 mjeseci nakon liječenja obinutuzumabom. Nije poznato izlučuje li se u humano majčino mlijeko [21].

5.2.4. NUSPOJAVE

Obinutuzumab je povezan sa sljedećim nuspojavama :

- reakcija na infuziju (69%)
    - Ovo je najčešća primijećena nuspojava, a javljala se prvenstveno tijekom infuzije prvih 1000mg [13,14]. Potrebno je primjenjivati navedene mjere premedikacije radi smanjenja učestalosti ove nuspojave. Bolesnici s velikom tumorskom masom (bolesnici s KLL-om koji imaju broj limfocita u perifernoj krvi > 25 x 10^9/l) mogu imati povećan rizik od teških reakcija na infuziju, kao i bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega (CrCl < 50 ml/min) te bolesnici u kojih je rezultat na ljestvici za procjenu kumulativne bolesti (CIRS) iznosio > 6, a CrCl bio < 70 ml/min [15].
- neutropenija (33%)
    - U fazi III kliničkog ispitivanja studije CLL11 primijećena je povećana incidencija neutropenije stupnja ≥ 3 kod pacijenata koji su dobivali kombinaciju obinutuzumaba i klorambucila u usporedbi s monoterapijom klorambucilom (35% vs. 16%), ali je učestalost infekcija stupnja ≥ 3 bila nešto viša u pacijenata liječenih monoterapijom klorambucilom (14% vs. 11%) [13]. Pretpostavlja se da je povećana incidencija neutropenije povezana s većom potrošnjom neutrofila u ADCP-u [13]. Rizik od neutropenije veći je u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (CrCl < 50 ml/min) [15].
- hipokalcijemija (32%)
- hiperkalijemija (31%)
- hiponatrijemija (31%)
- povećanje razine kreatinina (28%), AST-a (28%), ALT-a (25%) i ALP-a (16%) u krvi
- hipoalbuminemija (16%)
- trombocitopenija (15%)
    - Rizik od pojave veći je u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (CrCl < 50 ml/min). Primijećene su pojave teške i po život opasne trombocitopenije, smrtonosnih krvarenja te akutne trombocitopenije (koja se javlja unutar 24 sata nakon infuzije), a svi su navedeni oblici bili češći u prvom ciklusu terapije [15].

- hipokalijemija (13%)
- anemija (12%) i leukopenija (7%)
- sindrom lize tumora (2%)
- reaktivacija hepatitisa B
    - Prije početka liječenja obinutuzumabom u svih je bolesnika potrebno napraviti probir na virus hepatitisa B; u slučaju aktivnog hepatitisa primjena obinutuzumaba je kontraindicirana [15].
- progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)
    - Na PML je potrebno posumnjati u svih bolesnika u kojih se pojave novi ili promijene već postojeći neurološki simptomi [15].

6. BRENTUKSIMAB VEDOTIN

Brentuksimab vedotin, prvi lijek odobren za liječenje Hodkinovog limfoma nakon 30 godina, konjugat je protutijela i lijeka koji se sastoji od triju komponenata:

1. kimerno monoklonsko protutijelo cAC10 specifično usmjereno protiv molekule CD30,
2. potentni citotoksični antitubulinski agens monometil auristatin E (MMAE),
3. visokostabilna dipeptidna veza valin-citrulin između prvih dviju komponenata [22].

CD30 transmembranski je glikoproteinski receptor koji je dio superporodice TNF-receptora, a njegova aktivacija dovodi do transdukcije signala koji promovira staničnu proliferaciju preko produkcije citokina, povećane ekspresije intracelularne adhezijske molekule-1 i aktivacije NF-κβ, što inducira ekspresiju antiapoptotičkih gena nužnih za preživljavanje RS-stanica [22,24] .U visokom je stupnju izražen na stanicama Hodkinovog limfoma i sistemskog anaplastičnog velikostaničnog limfoma (sALCL), a slabo je izražen na zdravim stanicama, osim aktivnih limfocita [22]. Brentuksimab vedotin drugi je konjugat lijeka i protutijela koji je odobren u liječenju hematoloških malignoma, nakon gemtuzumab ozogamicina [23]. Indiciran je u liječenju pacijenata s relapsom Hodkinovog limfoma nakon autologne transplantacije matičnih stanica (ASCT), pacijenata koji nisu kandidati za ASCT i nisu odgovorili na najmanje dva različita kemoterapijska protokola i pacijenata sa sALCL koji nisu odgovorili na najmanje jedan kemoterapijski protokol [22].

6.1. FARMAKODINAMIKA

Vezanjem na CD30 na membranama tumorskih stanica, brentuksimab vedotin započinje kaskadu događaja koji dovode do apoptoze stanice [24]. Djelovanjem na NF-κβ signalni put, senzitizira tumorske stanice na kemoterapeutike *in vitro* [22]. Monometil auristatin E, sintetski analog prirodnog produkta dolastatina 10, inhibira polimerizaciju tubulina u stanicama koje se dijele [22]. *In vitro* studije ukazuju da je MMAE stabilno vezan za protutijelo prije internalizacije brentuksimab vedotina (samo 2% MMAE je oslobođeno iz konjugata tijekom 10 dana inkubacije u humanoj plazmi), ali se otpušta iz konjugata djelovanjem lizosomskih proteaza [24]. Koncentracija MMAE oko 1000 je puta veća u tumorskoj masi nego u krvi [22]. Približno 4 molekule MMAE vezane su za svaku molekulu protutijela u konjugatu [24]. MMAE ostvaruje dodatan učinak difundirajući iz stanica čime pojačava citotoksičan učinak na susjedne stanice [22], bez obzira na njihov CD30 status [24].

6.2. FARMAKOKINETIKA

Maksimalne serumske koncentracije brentuksimab vedotina zabilježene su pri kraju tridesetominutne infuzije, a maksimalne serumske koncentracije MMAE-a postignute su za približno 1 do 3 dana [24]. *In vitro*, 62-82% MMAE-a vezano je za plazmatske proteine, ne očekuje se da bude istisnut ili da će ga istisnuti lijekovi koji se u visokom postotku vežu za proteine plazme [24]. *In vitro*, MMAE je supstrat, ali ne i inhibitor P-glikoproteina [24]. Brentuksimab vedotin katabolizira se kao protein, razgrađuje se na aminokiseline koje se recikliraju ili eliminiraju [25]. *In vivo* studije ukazuju da se samo mala frakcija MMAE-a otpuštenog u cirkulaciju metabolizira, a *in vitro* studije sugeriraju da postoji bar jedan aktivni metabolit MMAE-a [24]. *In vitro*, metabolizam MMAE-a odvija se primarno oksidacijom posredovanom enzimskim sustavom citokrom p450 (CYP450),a uz iznimku CYP3A4, MMAE nije inhibirao CYP enzime u humanoj jetri [24]. Poluvijek eliminacije brentuksimab vedotina je približno 4 do 6 dana, a volumen distribucije približno 6 do 10 litara, što ukazuje da se nalazi većinom u vaskularnom prostoru [22]. Dob, spol i rasa ne utječu bitno na farmakokinetiku [24]. S obzirom da se MMAE izlučuje preko jetre i bubrega, njihova oštećenja utječu na farmakokinetiku, pri čemu je moguća češća pojava nuspojava stupnja ≥3 u pacijenata s teškim oštećenjem bubrega [24].

6.3. KLINIČKA DJELOTVORNOST

AETHERA, kliničko istraživanje faze 3, ispitivalo je učinkovitost brentuksimab vedotina kao konsolidacijske terapije nakon autologne transplantacije matičnih stanica u odraslih pacijenata (≥18 godina) s relapsom/refraktornim histološki potvrđenim Hodkinovim limfomom [24]. Primarna analiza pokazala je da je terapija brentuksimab vedotinom značajno produljila razdoblje bez progresije bolesti u usporedbi sa skupinom koja je dobivala placebo (42.9 vs. 24.1 mjesec), a dugoročno praćenje (≈1 godinu nakon primarne analize) potvrdilo je benefit konsolidacijske terapije brentuksimab vedotinom [24].

U jednom je kliničkom istraživanju faze 2 ispitivana ponovna terapija brentuksimab vedotinom u pacijenata s hematološkim neoplazmama (21 ih je imalo Hodkinov limfom) koji su doživjeli relaps nakon postizanja kompletne ili parcijalne remisije tijekom inicijalne terapije brentuksimab vedotinom [24]. Pacijenti na ponovljenom tretmanu postigli su visoku stopu ukupnog odgovora, pri čemu je njih 30% zabilježilo kompletnu remisiju, 30% parcijalnu remisiju, a u 20% pacijenata najbolji odgovor bio je stabilna bolest [24].

U još jednom kliničkom istraživanju faze 2, terapija brentuksimab vedotinom primijenjena je kao 2. linija u 37 pacijenata s relapsom/refraktornim Hodkinovim limfomom, prije ASCT-a, pri čemu je u 13 pacijenata zabilježena kompletna remisija, u 12 parcijalna remisija, a u njih 10 stabilna bolest nakon 4 ciklusa terapije [24].

U retrospektivnoj analizi iz Francuske, u 240 pacijenata s histološki potvrđenim relapsom CD30-pozitivnog Hodkinovog limfoma nakon ASCT-a ili dvije linije kemoterapije, rezultati nakon medijana od 4 ciklusa terapije brentuksimab vedotinom bili su: kompletna remisija u 29.2% pacijenata, nepotvrđena kompletna remisija u 4.6% pacijenata, parcijalna remisija u 26.7% pacijenata, stabilna bolest u 7.5% pacijenata i progresivna bolest u 28.3% pacijenata, 3.8% pacijenata nije bilo u mogućnosti procijeniti [24].

6.4. DOZIRANJE

Preporučena je doza brentuksimab vedotina 1.8 mg/kg primijenjena intravenski u obliku infuzije kroz 30 minuta svaka 3 tjedna, maksimalno tijekom 16 ciklusa ili do pojave bolesti ili neprihvatljive toksičnosti [22]. Pacijenti u kojih se postigne stabilizacija bolesti ili bolje trebaju primiti minimalno 8 ciklusa terapije [24]. Doziranje se računa do maksimalne težine od 100kg [22]. Konsolidacijska terapija brentuksimab vedotinom u pacijenata s ASCT-om treba započeti nakon 4 do 6 tjedana [24]. Doza se mora modificirati u slučaju pojave periferne neuropatije ili

neutropenije [22]. Preporučena početna doza u bolesnika s oštećenjem jetre i/ili bubrega iznosi 1.2 mg/kg [25].

6.5. NUSPOJAVE

Najčešće (incidencija ≥ 20%) nuspojave tijekom terapije brentuksimab vedotinom, koje su se pojavile tijekom već spomenutih kliničkih istraživanja, bile su: neutropenija, periferna senzorna neuropatija, umor, mučnina, anemija, infekcije gornjeg respiratornog trakta, proljev, trombocitopenija i kašalj [24]. Većina je uspješno liječena redukcijom/odgodom doze [24].

U kliničkom istraživanju faze 1, koje je ispitivalo kombiniranu terapiju brentuksimaba i ABVD kemoterapije, 7 pacijenata je prekinulo s terapijom zbog pojave izrazite plućne toksičnosti, zbog čega je kontraindicirana primjena brentuksimaba s bleomicinom [22].

Na europskim i američkim uputama o lijeku postoje upozorenja o potencijalnim teškim nuspojavama, uključujući progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju, akutni pankreatitis (zabilježeni smrtni slučajevi), plućnu toksičnost (zabilježeni smrtni slučajevi), ozbiljne infekcije i oportunističke infekcije, reakcije vezane za infuziju i sindrom lize tumora [24].

Ostale nuspojave uključuju: febrilnu neutropeniju, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (zabilježeni i smrtni ishodi), hepatotoksičnost (većinom povišenje AST-a i ALT-a, ali zabilježeni su i smrtni slučajevi) i hiperglikemiju [25].

Prije primjene svake doze ovog lijeka potrebno je kontrolirati kompletnu krvnu sliku [25].

7. DARATUMUMAB

Daratumumab je humano monoklonsko IgG1 protutijelo protiv antigena CD38, odobreno u liječenju multiplog mijeloma [26]. U studenom 2015. odobren je od strane FDA za liječenje multiplog mijeloma u pacijenata koji su do tada primili bar 3 linije terapije [28], uključujući inhibitor proteasoma i imunomodulatorni lijek [27], a u svibnju 2016. odobren je od strane EMA-e za pacijente s relapsom/refraktornim multiplim mijelomom, čije su prijašnje terapije sadržavale inhibitor proteasoma i imunomodulatorni lijek te za one koji su tijekom prethodne terapije doživjeli progresiju bolesti [27,29]. U studenom 2016. FDA je odobrila daratumumab u kombinaciji s lenalidomidom, bortezumibom i deksametazonom za liječenje pacijenata s multiplim mijelomom koji su do tada primili bar jednu liniju terapije [28].

CD38 transmembranski je glikoprotein izražen na limfoidnim i mijeloidnim stanicama, na ne-hematopoetskom tkivu, a najbitnije, na stanicama multiplog mijeloma [26]. Sudjeluje u ektoenzimskoj aktivnosti, kao i regulaciji stanične adhezije i u transdukciji signala [26]. Vezanjem na CD38, daratumumab aktivira nekoliko mehanizama koji uzrokuju smrt stanice, uključujući CDC, ADCC, ADCP i apoptozu [27]. U pretkliničkim istraživanjima dokazana je indukcija CDC i ADCC protiv stanica multiplog mijeloma u prisutnosti stromalnih stanica koštane srži, što upućuje na aktivnost daratumumaba u mikrookolišu koštane srži [26]. U istraživanju van der Veera i sur., ustanovljeno je da pretretman mononuklearnih stanica periferne krvi lenalidomidom izrazito pojačava daratumomabom uzrokovan ADCC na stanicama multiplog mijeloma [26].

7.1. KLINIČKA ISTRAŽIVANJA

GEN501 otvorena je, multicentrična studija koja je provela klinička istraživanja u fazi 1/2 monoterapije daratumumabom u pacijenata s relapsom/refraktornim multiplim mijelomom [26]. Ispitivala se sigurnost, efikasnost i farmakokinetika daratumumaba [26]. Pokazalo se da farmakokinetika daratumumaba ima nelinearne karakteristike: poluvijek eliminacije povećavao se povećanjem doze i s multiplim dozama, a klirens se smanjivao povećanjem doze i s multiplim dozama, pogotovo u grupi koja je primala ≥2 mg/kg [27]. U drugom dijelu studije, 72 pacijenata bilo je raspoređeno u dvije grupe: 30 je primalo daratumumab u dozi od 8 mg/kg, a 42 u dozi od 16 mg/kg [26]. Stopa ukupnog odgovora bila je 10% u prvoj grupi i 36% u drugoj grupi koja je dobivala veću dozu, a od tih 36% pacijenata zabilježene su 2 kompletne remisije, 2 vrlo dobre parcijalne remisije i 11 parcijalnih remisija [26].

SIRIUS je otvorena, multicentrična studija koja je provela klinička istraživanja u fazi 2 terapije daratumumabom u pacijenata koji su do tada primili bar 3 linije terapije ili su bili refraktorni na inhibitor proteasoma i imunomodulatorni lijek [27]. Ukupno je 106 pacijenata primalo daratumumab u dozi od 16 mg/kg u dva dijela istraživanja [26]. Medijan godina bio je 63.5, uz medijan od 5 prijašnjih terapija, te je 95% pacijenata bilo refrakterno na inhibitor proteasoma ili imunomodulatorni lijek [27]. Stopa ukupnog odgovora bila je 29.2% (3 kompletne remisije, 10 vrlo dobrih parcijalnih remisija i 18 parcijalnih remisija) uz medijan trajanja odgovora od 7.5 mjeseci [26]. Medijan razdoblja bez progresije bolesti bio je 3.7 mjeseci, a dvanaestomjesečno ukupno preživljenje bilo je 65% [26].

GEN503 otvorena je, multicentrična studija koja provodi kliničko istraživanje faze 1/2 u kojoj se ispituje daratumumab u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom u pacijenata s

relapsom/refraktornim multiplim mijelomom [26]. U fazi 2, u proširenoj kohorti koja je primala daratumumab u dozi od 16 mg/kg zajedno s lenalidomidom i deksametazonom, stopa ukupnog odgovora bila je 88%, uz 8 kompletnih remisija, 9 vrlo dobrih parcijalnih remisija i 11 parcijalnih remisija [26].

Trenutno traje otvorena, multicentrična studija koja provodi kliničko istraživanje faze 1b u kojoj se ispituje daratumumab u sljedećim kombinacijama: bortezomid/deksametazon, bortezomib/talidomid/deksametazon, bortezomib/melfalan/prednizon i pomalidomid/deksametazon [26].

7.2. DOZIRANJE

Daratumumab se primjenjuje intravenski u obliku infuzije, u dozi od 16 mg/kg tjelesne težine, prema sljedećem rasporedu primjene [30]:

Tablica 6 Doziranje daratumumaba [preuzeto i prilagođeno iz 30]

RASPORED	TJEDNI
Svaki tjedan	1. – 8. tjedan
Svaka 2 tjedna	9. – 24. tjedan
Svaka 4 tjedna	Od 25. tjedna do progresije bolesti

S obzirom na rezultate populacijske farmakokinetičke analize, nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije i blagim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin ili AST 1,0 – 1,5 x iznad gornje granice normale) [30]. Daratumumab se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije [30].

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti kontracepciju tijekom i 3 mjeseca nakon liječenja daratumumabom [31].

7.3. NUSPOJAVE

U studiji GEN501, najčešća nuspojava bila je reakcija vezana za infuziju, koja se javila u 71% pacijenata, većinom tijekom prve infuzije, te je bila stupnja 1 ili 2 [26]. Simptomi reakcije na infuziju bili su: vrućica, bolest slična gripi, umor, bronhospazam, mučnina i crvenilo obraza [26,27]. Najčešća hematološka nuspojava bila je neutropenija, koja se razvila u 12% pacijenata koji su dobivali dozu od 16 mg/kg [26,27]. Najčešće nehematološke nuspojave koje su se pojavljivale s učestalošću ≥ 25% bile su: umor, alergijski rinitis, vrućica, proljev, infekcije gornjeg respiratornog trakta i dispneja [26,27].

U studiji SIRIUS, najčešće hematološke nuspojave koje su se pojavile prilikom primjene doze od 16 mg/kg bile su: anemija (33%), trombocitopenija (25%) i neutropenija (23%), a najčešće nehematološke nuspojave bile su umor, mučnina i kašalj [26].

U obje studije nije bilo potrebe prekidati terapiju zbog nuspojava [26,27].

U studiji GEN503 najčešće zabilježene nuspojave bile su neutropenija, mišićni spazmi, kašalj, proljev i umor [26]. U 75% pacijenata zabilježena je neutropenija stupnja 3 ili 4, a 56% pacijenata razvilo je blagi do umjereni oblik reakcije na infuziju, čiji su simptomi bili kašalj, alergijski rinitis, mučnina, povraćanje i dispneja [26]. Od 2 pacijenta koji su razvili reakciju na infuziju 3. stupnja, u jednog je prekinuta terapija zbog razvoja edema larinksa [26].

7.4. INTERAKCIJE

Daratumumab se veže za CD38 na eritrocitima i utječe na testove kompatibilnosti, uključujući probir na protutijela i križne probe. Postoje metode za ublažavanje ove interferencije, a jedna od njih uključuje tretiranje reagentnih eritrocita ditiotreitolom kako bi se prekinulo vezanje daratumumaba [30].

Daratumumab humano je IgG kapa monoklonsko protutijelo koje interferira s testom elektroforeze serumskih proteina (SPE) i testom imunofiksacije (IFE) koji se koriste za kliničko praćenje bolesnika s multiplim mijelomom, a njegova interferencija dovodi do netočne kvantifikacije endogenih M proteina [26,30]. Zbog toga je razvijen test imunofluorescencije daratumumaba (DIRA) u kojem se koriste mišja anti-daratumumab protutijela koja se vežu na daratumumab i tako pomiču njegovu migraciju dalje od M proteina [26].

8. ELOTUZUMAB

Elotuzumab je imunostimulirajuće humanizirano monoklonsko protutijelo razreda IgG, jedno od prvih odobrenih za liječenje multiplog mijeloma, druge najčešće hematološke zloćudne bolesti [32,33]. Specifično djeluje na protein SLAMF7 (član 7 obitelji signalnih molekula za aktivaciju limfocita), površinski biljeg koji je izražen na normalnim i malignim plazma stanicama [32,34]. Prvotno je identificiran na NK stanicama, a Hsi i sur. su dokazali da se nalazi i na CD8+ T stanicama, aktiviranim monocitima i dendritičkim stanicama, ali u nižim razinama nego na normalnim plazma stanicama [32]. Nije prisutan na normalnim solidnim tkivima ni hematopoetskim matičnim stanicama [34]. Gen za SLAMF7 nalazi se na dugom kraku 1.

kromosoma, čije su amplifikacije učestale u agresivnim oblicima multiplog mijeloma i povezane su s ranijim smrtnim ishodom [32]. Funkcija SLAMF7 u stanicama multiplog mijeloma nije do kraja poznata, ali izgleda da ima ključnu ulogu u interakciji stanica multiplog mijeloma i stromalnih stanica koštane srži [33].

8.1. FARMAKODINAMIKA

Elotuzumab ima dvostruki mehanizam djelovanja, direktni i indirektni [33]. Vežući se za SLAMF7 na stanicama multiplog mijeloma, olakšava interakciju s NK stanicama radi posredovanja u uništavanju stanica mijeloma putem stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima (ADCC) [33,34]. Direktan mehanizam postiže se aktivacijom NK stanica, koje elotuzumab aktivira vežući se svojim Fc ulomkom na SLAMF7, čime aktivira signalni put koji dovodi do pojačavanja aktivnosti protiv mijeloma *in vitro* [33, 34].

8.2. FARMAKOKINETIKA

Elotuzumab se primjenjuje intravenskim putem, stoga je njegova bioraspoloživost trenutačna i potpuna [32,33,34]. Put metabolizma nije okarakteriziran, ali zato što se radi o IgG monoklonskom protutijelu, očekuje se da će se kataboličkim putevima razgraditi na male peptide i aminokiseline [34]. Elotuzumab pokazuje nelinearnu farmakokinetiku, pri čemu se njegov klirens smanjuje sa 17.5 na 5.8 ml/dan/kg kada se doza poveća s 0.5 na 20 mg/kg, što ukazuje na klirens posredovan ciljnim mjestom [34]. Berdeja i sur. proveli su studiju faze 1b u kojoj je elotuzumab primijenjen u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom u 26 pacijenata s različitom bubrežnom funkcijom, te je pokazano da su serumske koncentracije bile slične u pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom, onih s teškim oštećenjem bubrega koji ne zahtijevaju dijalizu i pacijenata s terminalnom bubrežnom bolešću, što ukazuje na to da nisu potrebne redukcije doze u bolesnika s bubrežnim oštećenjem [33].

8.3. DOZIRANJE I INDIKACIJE

Elotuzumab je odobren od strane FDA u studenom 2015. u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom za liječenje multiplog mijeloma u odraslih bolesnika koji su prethodno primili najmanje jednu liniju terapije [33,34].

Preporučena doza elotuzumaba je 10 mg/kg intravenski; tijekom prva dva ciklusa (28-dnevni ciklusi) primjenjuje se svaki tjedan, tj. 1., 8., 15. i 22. dana, a nakon toga svaka 2 tjedna, tj. 1. i 15. dana [34,35].

Liječenje treba nastaviti do pojave progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti [35].

Premedikacija, u svrhu prevencije reakcije na infuziju elotozumaba, potrebna je 45 – 90 minuta prije primjene, a u tu svrhu koriste se deksametazon, difenhidramin ili ekvivalentni blokator H1 receptora, ranitidin ili ekvivalentni blokator H2 receptora i paracetamol [34,35].

8.4. ISTRAŽIVANJA

U pretkliničkim istraživanjima, elotuzumab je inducirao lizu stanica multiplog mijeloma kada je *in vitro* inkubiran zajedno s NK stanicama ili mononuklearnim stanicama periferne krvi [32,33]. Kada je elotuzumab primijenjen sam, stanice multiplog mijeloma nisu bile uništene, što upućuje da je za aktivnost protiv njih nužna aktivacija imunosnih stanica [32,33]. Balasa i sur. dokazali su da se aktivnost elotuzumaba protiv multiplog mijeloma povećava u kombinaciji s lenalidomidom [33].

Provedeno je nekoliko istraživanja faze 1, koja su ispitivala učinkovitost monoterapije elotuzumabom, kombinirane terapije s bortezomibom i kombinirane terapije s lenalidomidom i deksametazonom [32,33]. Najbolji rezultati postignuti su u istraživanju koje je ispitivalo primjenu kombinirane terapije elotuzumaba, lenalidomida i deksametazona, u pacijenata s relapsom/refraktornim multiplim mijelomom [33]. Stopa ukupnog odgovora bila je 82% te 33% u pacijenata prethodno izloženim lenalidomidu, uključujući i pacijente refraktorne na lenalidomid, što je upućivalo na mogući sinergistički učinak [33].

U nekoliko istraživanja faze 2 ispitivala se učinkovitost kombinirane terapije elotuzubama s bortezomibom i/ili deksametazonom, i elotuzumaba s lenalidomidom i deksametazonom [32,33]. Bolji rezultati dobiveni su u istraživanju koje je ispitivalo kombinaciju elotuzumaba s lenalidomidom i deksametazonom u pacijenata s relapsom/refraktornim multiplim mijelomom [32,33]. Stopa ukupnog odgovora bila je 84%; 92% u kohorti koja je primala elotuzumab u dozi od 10 mg/kg, a 76% u kohorti koja je primala dozu od 20 mg/kg [33]. Kroz medijan praćenja od 18 mjeseci, razdoblje bez progresije bolesti također je bilo veće u grupi koja je primala manju dozu (25 vs 21 mjesec) [33].

ELOQUENT-2 je multicentrična, randomizirana studija koja provodi klinička ispitivanja u fazi 3 u kojima uspoređuje primjenu lenalidomida i deksametazona s/bez elotuzumaba u pacijenata s relapsom/refraktornim multiplim mijelomom koji su do tada primili jednu do tri linije terapije [32,33]. Nakon medijana praćenja od 25 mjeseci, rezultati su bili sljedeći:

Tablica 7 Prikaz rezultata ELOQUENT-2 studije [napravljeno prema podacima iz 33]

	Broj pacijenata	Stopa ukupnog odgovora	Razdoblje bez progresije bolesti (mjeseci)
elotuzumab + lenalidomid + deksametazon	321	79%	19.4
lenalidomid + deksametazon	325	66%	14.9

8.5. NUSPOJAVE

S obzirom na velik broj pacijenata koje je uključivala, studija ELOQUENT-2 najreprezentativnija je za evaluaciju sigurnosti elotuzumaba [32,33]. Ozbiljne nuspojave (stupanj 3 i 4) zabilježene su u 65% pacijenata u grupi koja je dobivala elotuzumab, nasuprot 57% u kontrolnoj grupi [33]. Najčešće ozbiljne hematološke nuspojave bile su limfocitopenija (77% naspram 49% u kontrolnoj grupi) i neutropenija (34% nasuprot 44% u kontrolnoj grupi), dok je umor bio najučestalija nehematološka nuspojava stupnja 3 ili 4 (8% u obje skupine) [32, 33]. Proljev i vrućica zabilježeni su u 5% i 3% pacijenata u svakoj grupu [33]. Anemija, trombocitopenija, srčani i bubrežni poremećaji te infekcije bile su slične učestalosti u obje grupe [33]. No, zabilježena je povećana učestalost Herpes zoster infekcije u grupi koja je dobivala elotuzumab, moguće zbog učestale limfocitopenije stupnja 3 i 4 [33]. Reakcija na infuziju zabilježena je u 10% pacijenata koji su dobivali elotuzumab, a očitovala se kao vrućica, zimica, mučnina, povraćanje, crvenilo obraza, dispneja, kašalj, glavobolja, vrtoglavica, osip i hipertenzija [33]. U 29 pacijenata bila je stupnja 1 i 2, reakcija na infuziju stupnja 3 pojavila se u 4 pacijenta, a stupanj 4 nije zabilježen [33]. 70% reakcija bilo je povezano s prvom infuzijom, a samo je u 2 pacijenta liječenje prekinuto [33]. Ako se terapija prekine zbog reakcije na infuziju pa ponovno nastavi, potrebno je smanjiti brzinu infuzije [33]. Smrt zbog nuspojava zabilježena je u 5 pacijenata koji su dobivali elotuzumab: 2 zbog infekcije, 1 zbog gastrointestinalnog karcinoma, 1 zbog plućne embolije i 1 zbog mijelodisplastičnog sindroma [33]. U kohorti koja nije dobivala elotuzumab zabilježeno je 6 smrtnih slučajeva: 5 zbog infekcije i 1 zbog plućne embolije [33]. Kvaliteta života nije se razlikovala između skupina [33].

8.6. INTERAKCIJE

Elotuzumab utječe na rezultate testova elektroforeze serumskih proteina i imunofiksacije u serumu: u elektroforezi može uzrokovati maleni pik u ranoj gama regiji, odnosno IgGκ kod imunofiksacije, što može utjecati na određivanje potpunog odgovora i potencijalno relapsa nakon potpunog odgovora u bolesnika s mijelomskim proteinom IgGκ [33,34].

9. ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab je humanizirano monoklonsko protutijelo usmjereno na molekulu CD52 koja je prisutna na površini normalnih neutrofila i limfocita, kao i na većini B- i T-staničnih limfoma [9,36]. Nije prisutna na površini matičnih i progenitorskih stanica koštane srži [36]. Godine 2001. odobren je od strane FDA za liječenje kronične limfocitne leukemije u pacijenata koji su do tada primili alkilirajući lijek i nisu reagirali na terapiju fludarabinom [17,36].

Vezanjem na CD52, alemtuzumab djeluje putem stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima (ADCC) i lize posredovane komplementom (CDC) [9,36]. Budući da je CD52 smješten na B i T limfocitima, alemtuzumab djeluje kao imunosupresiv, smanjuje broj cirkulirajućih limfocita nakon svakog ciklusa liječenja [36]. Oporavak B limfocita obično završava u roku od 6 mjeseci, a razine T limfocita dosegnu početne za otprilike 12 mjeseci [17,38].

Alemtuzumab je protein za koji se očekuje metabolizam razgradnjom u male peptide i aminokiseline, stoga nisu provedena klasična ispitivanja biotransformacije [38].

Alemtuzumab se u liječenju KLL-a primjenjuje do najviše 12 tjedana [36,38,39]. Tijekom prvog tjedna doza se postupno povećava, pa se tako 1.dan primjenjuje 3mg, 2. dan 10mg i 3.dan 30mg, a nakon toga se primjenjuje u dozi od 30 mg 3 x tjedno svaki drugi dan [36,38,39]. Primjenjuje se intravenski u obliku infuzije [36,38,39].

Odobrenje od strane FDA bilo bazirano je na prospektivnom kliničkom istraživanju faze 2, u kojem je sudjelovalo 93 pacijenta s prethodno liječenom KLL-om [17]. Medijan godina kohorte bio je 68, pacijenti su primili medijan od 3 prethodne terapije, a njih 48 bilo je refrakterno na terapiju fludarabinom [17]. Alemtuzumab je primjenjivan u dozi od 30 mg 3 x tjedno do maksimalno 12 tjedana te je postignuta stopa ukupnog odgovora od 33%, uz medijan trajanja odgovora od 8.7 mjeseci [17]. U 26.9% pacijenata pojavile su se infekcije stupnja 3 ili 4 [17]. U ovoj studiji pokazane su, osim aktivnosti alemtuzumaba u KLL-u refraktornoj na fludarabin,

još dvije stvari [17]. Prva je reakcija na infuziju kao najčešća nuspojava, čiji su simptomi bili rigor, vrućica i osip, a bila je stupnja 1 ili 2 [17]. Druga bitna opservacija bila je izvrstan učinak alemtuzumaba na eliminaciju malignih stanica iz periferne krvi i, u mnogo manjem opsegu, iz koštane srži, slezene i limfnih čvorova [17].

U 2007., FDA je odobrila primjenu monoterapije alemtuzumaba za liječenje KLL zbog rezultata randomiziranog kliničkog istraživanja faze 3 (N=297) koje je uspoređivalo monoterapiju alemtuzumabom s klorambucilom [37]. Dobiveni su sljedeći rezultati:

Tablica 8 Usporedba terapije alemtuzumabom i klorambucilom [napravljeno prema podacima iz 37]

	Stopa ukupnog odgovora	Kompletna remisija	Medijan razdoblja bez progresije bolesti (mjeseci)	Medijan vremena do iduće terapije (mjeseci)
alemtuzumab	83%	24%	14.6	23.3
klorambucil	55%	2%	11.7	14.7

23 pacijenta ,od njih 147 koji su dobivali alemtuzumab, razvili su simptomatsku CMV infekciju, dok je njih 78 imalo asimptomatsku PCR-pozitivnu CMV infekciju, te je 47 pacijenata zahtijevalo privremeni prekid terapije [37].

Stope ukupnog odgovora razlikuju se ovisno je li riječ o KLL-u refraktornoj na terapiju ili do tada neliječenoj KLL: u refraktornoj KLL stopa ukupnog odgovora je 38% uz 6% kompletnih remisija, a u do tada neliječenoj KLL stopa ukupnog odgovora je 83% uz 24% kompletnih remisija [9].

S obzirom da su visoke doze alemtuzumaba povezane s jakom imunosupresijom i infektivnim komplikacijama, uključujući bakterijsku sepsu i CMV reaktivaciju u 2/3 pacijenata, istraživana je učinkovitost alternativnih puteva primjene i manjih doza [17]. Provedeno je istraživanje efikasnosti intermitentnih niskih doza alemtuzumaba, primijenjenih subkutano u 14 pacijenata sa Sezary sindromom, pri čemu je klinički odgovor zabilježen u 85.7% pacijenata uz 3 (21.4%) kompletne remisije, te medijan vremena do potrebe za idućom terapijom od 12 mjeseci [36]. Alemtuzumab se u ovoj indikaciji primjenjuje *off-label* [36].

Najozbiljnije nuspojave uključuju reakciju na infuziju i pad broja neutrofila i T limfocita, što dovodi do čestih oportunističkih infekcija [9]. Svi pacijenti trebaju dobiti profilaktički antibiotik protiv Pneumocystis carinii i profilaksu za herpes virus tijekom liječenja te bi svi trebali biti praćeni za CMV infekciju [9,36]. Izrazite infektivne komplikacije limitirale su

istraživanja alemtuzumaba u kombinaciji s kemoterapijom za liječenje T-staničnih limfoma [9,17].

Danas većina hematologa smatra da je lijek pretoksičan i rijetko se koristi čak i kod bolesnika s delecijom 17p, zbog novih terapijskih opcija koje uključuju inhibitore tirozin kinaze i venetoklaks.

10. LIJEKOVI U ISTRAŽIVANJIMA

Trenutno je mnogo novih monoklonskih protutijela u pretkliničkim/kliničkim istraživanjima, a u ovom poglavlju opisat će se nekoliko najbitnijih.

10.1. MILATUZUMAB

Milatuzumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje se veže na molekulu CD74, izraženu na monocitima, makrofagima i B limfocitima, ali ne i na T limfocitima [40]. Dokazano je da vezanje milatuzumaba na CD74, izražen na malignim leukemijskim stanicama u KLL-u, dovodi do skraćenja preživljavanja malignih stanica *in vitro* i do smanjene migracije ovih stanica u koštanu srž [41]. U kliničkom istraživanju faze 1-2, provedenom na starijim pacijentima (prosjek godina 75) s uznapredovalom refraktornom KLL-om, pokazano je da milatuzumab dovodi do smanjenja razine BCL-2 u malignim stanicama periferne krvi, ali ne utječe bitno na ekspresiju molekule VLA-4 i staničnu adheziju [41]. Milatuzumab je prvo anti-CD74 monoklonsko protutijelo koje se ispituje u kliničkim istraživanjima, a trenutno se istražuje u terapiji NHL-a, KLL-a i multiplog mijeloma [40,41]. Kao konjugat s doksorubicinom, ispituje se u kliničkim istraživanjima faze 1/2 za liječenje pacijenata s relapsom multiplog mijeloma i u kombinaciji s rituksimabom za liječenje pacijenata s limfomom plaštene zone [40].

10.2. ANTI-CD22 MONOKLONSKA PROTUTIJELA

CD22 transmembranski je glikoprotein izražen na zrelim B limfocitima i na do 90% malignih B limfocita [40,43]. Nedavne su studije pokazale da regulira funkciju B limfocita, ima utjecaj na njihovo preživljavanje i služi kao adhezijska molekula [40]. Epratuzumab i inotuzumab su anti-CD22 monoklonska protutijela koja se trenutno istražuju u liječenju B-staničnih neoplazmi [40].

Epratuzumab je humanizirano anti-CD22 monoklonsko protutijelo koje djelovanje ostvaruje većinom indukcijom ADCC-a [40,42]. Trenutno se ispituje njegova učinkovitost i sigurnost u kliničkim istraživanjima faze 1/2 u pacijenata s relapsom/refraktornim NHL-om i akutnom limfoblastičnom leukemijom u djece i odraslih, kao monoterapija ili u kombiniranoj terapiji s rituksimabom ili standardnom kemoterapijom [40,42]. Dokazano je da je kombinacija epratuzumaba i rituksimaba učinkovitija od samog rituksimaba u pacijenata s NHL-om, zbog čega su razvijena i trenutno se ispituju dvostruko specifična monoklonska protutijela koja se sastoje od veltuzumaba (humanizirano anti-CD20 monoklonsko protutijelo) i epratuzumaba [40]. Jedna od najnovijih studija ispitivala je učinak epratuzumaba, u kombinaciji s CVAD kemoterapijom, u mlađih odraslih pacijenata s relapsom/refraktornom $CD22^+$ prekursorskom B-staničnom akutnom limfoblastičnom leukemijom, te je dobivena stopa ukupnom odgovora od 50%, uz 9 kompletnih remisija (30%) i 5 parcijalnih remisija (17%), ali je preživljenje nakon terapije bilo kratko (medijan između 3 i 4.7 mjeseci) [42]. Studija je pokazala i da bi se učinkovitost epratuzumaba mogla povećati u kombinaciji s radionuklidom ^{90}-itrij [42].

Inotuzumab ozogamicin konjugat je lijeka i monoklonskog protutijela, koji se sastoji od dviju komponenata:

1. humanizirano anti-CD22 monoklonsko protutijelo i
2. N-acetil-γ-calicheamicin, prirodni produkt gljive Micromonospora echinospora, potentan citotoksični agens [40,43].

Vezanje protutijela za CD22 uzrokuje brzu internalizaciju lijeka, što rezultira oštećenjem DNA i apoptozom [40,43]. Klinička istraživanja pokazala su aktivnost inotuzumab ozogamicina u terapiji B-staničnog NHL-a, uključujući folikularni limfom i difuzni B-velikostanični limfom, u pacijenata koji nisu odgovorili na prethodne terapije [40]. Bio je učinkovit kao monoterapija, a u kombinaciji s rituksimabom povećala se njegova antitumorska aktivnost [40]. Nekoliko studija pokazalo je impresivnu aktivnost monoterapije inotuzumab ozogamicinom u pacijenata s relapsom/refrakternom akutnom limfoblastičnom leukemijom, pri čemu su postignute stope ukupnog odgovora veće u odnosu na tradicionalnu kemoterapiju [43,44], kao i stope remisije, što omogućava većem broju pacijenata transplantaciju matičnih stanica koštane srži [40]. Istražuje se i njegov učinak u kombinaciji s kemoterapijom u pacijenata s akutnom limfoblastičnom leukemijom, a u SAD-u je u tijeku priprema za istraživanje inotuzumab ozogamicina u kombinaciji s kemoterapijom za mlađe odrasle pacijente s akutnom limfoblastičnom leukemijom [43].

10.3. ANTI-CD40 MONOKLONSKA PROTUTIJELA

CD40 transmembranski je protein, dio superporodice TNF receptora, izražen na B limfocitima, epitelnim i endotelnim stanicama i mnogim antigen-prezentirajućim stanicama (dendritičke stanica, aktivirani B limfociti i aktivirani monociti) te na većini neoplazmi B-staničnog podrijetla, uključujući NHL, multipli mijelom i KLL [40,45].

Dacetuzumab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo usmjereno na molekulu CD40 [40,45]. U pretkliničkim studijama zabilježeno je nekoliko stvari: antitumorska aktivnost dacetuzumaba na stanicama nekoliko B-staničnih limfoma i multiplog mijeloma *in vitro*, sinergistička aktivnost dacetuzumaba, gemcitabina i rituksimaba u NHL-u te sinergistička aktivnost dacetuzumaba i lenalidomida na stanicama multiplog mijeloma i KLL-a *in vitro*, a mnoge od ovih kombinacija su sada u kliničkim istraživanjima [40]. U kliničkom istraživanju faze 2b Fayada i sur., ispitivana je učinkovitost dacetuzumaba u kombinaciji s rituksimabom, ifosfamidom, karboplatinom i etopozidom u pacijenata s relapsom difuznog velikostaničnog B-limfoma nakon terapije R-CHOP [45]. Rezultati su pokazali da je grupa koja je dobivala dacetuzumab imala bolje ukupno preživljenje, unatoč nepromijenjenim stopama kompletne remisije, za što se pretpostavlja da je rezultat imunomodulatornog učinka dacetuzumaba na antigen-predočnim stanicama, iako ovu hipotezu treba dodatno istražiti [45].

Lucatumumab je humanizirano monoklonsko protutijelo usmjereno na molekulu CD40 [40,46]. Pretkliničke studije ukazuju na dvostruki mehanizam djelovanja: blokira interakciju CD40 i njegovog liganda čime sprječava aktivaciju signala za proliferaciju i otpuštanje citokina te uzrokuje ADCC na stanicama KLL-a u većem postotku nego rituksimab [40,46]. U kliničkim istraživanjima kod pacijenata s relapsom/refrakternom KLL-om i multiplim mijeomom pokazao je skromnu aktivnost kao monoterapija [40,46]. Provedena su i klinička istraživanja u pacijenata s NHL-om/HL-om, pri čemu je stopa ukupnog odgovora bila 42.9% u pacijenata s MALT-limfomom i 33.3% u pacijenata s folikularnim limfomom [40,46]. Daljnja istraživanja trebala bi se bazirati na primjeni lucatumumaba u kombinaciji s kemoterapijom ili drugim monoklonskim protutijelima [40,46].

11. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Vlatku Pejši na ustupljenom vremenu i pomoći za pisanje ovog diplomskog rada. Također se zahvaljujem članovim komisije prof.dr.sc. Rajku Kušecu, dr.med. i prof dr.sc. Nikoli Đakoviću, dr.med. na uloženom vremenu pri ocjenjivanju ovog rada. Posebne zahvale mojim roditeljima i sestri na podršci tijekom cijelog studiranja.

12. LITERATURA

1. Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M i sur., Imunologija. 7.izd. Zagreb: Medicinska Naklada; 2010. Str. 2-97, 114-117, 158, 208-223, 234-236, 256-259.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. 4.izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. Str. 1-22, 131-170.
3. Liu J. The history of monoclonal antibody development – progress, remaining challenges and future innovations. Annals of Medicine and Surgery 2014;3:113-116.
4. Schroeder H, Cavani L. Structure and function of immunoglobulins. The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010;125:S348-S348.
5. Lobo E, Hansen R, Balthasar J. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Journal of Pharmaceutical Sciences 2004;93:2645-2668.
6. Milčić E. Monoklonska protutijela: Humanizacija i imunogenost. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2016.
7. http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/imunologija-i-alergije/biologija-imunosustava/imunoterapija; [pristupljeno 14.05.2017.]
8. Labar B, Hauptmann E, Aurer I, Batinić D, Boban A, Brkljačić-Kerhin V, i sur., Hematologija. Zagreb: Školska Knjiga; 2007. Str. 243-245.
9. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT. Williams Hematology. 8.izd. New York: McGraw-Hill Medical; 2010. Str. 305-307, 1403-1408.
10. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, i sur. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.
11. Keating GM. Rituximab: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. Drugs. 2010;70(11):1445-76.
12. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. Drugs. 2003;63(8):803-43.
13. Illidge T, Klein C, Sehn LH, Davies A, Salles G, Cartron G. Obinutuzumab in hematologic malignancies: lessons learned to date. Cancer Treat Rev. 2015;41(9):784-92.

14. Tobinai K, Klein C, Oya N, Fingerle-Rowson G. A Review of Obinutuzumab (GA101), a Novel Type II Anti-CD20 Monoclonal Antibody, for the Treatment of Patients with B-cell Malignancies. Adv Ther. 2017;34(2):324-356.
15. European Medicines Agency. Gazyvaro (obinutuzumab) 1000 mg concentrate for solution for infusion. [pristupljeno 17.05.2017.] Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf
16. http://reference.medscape.com/drug/rituxan-rituximab-342243 [pristupljeno 17.05.2017.]
17. Teo EC, Chew Y, Phipps C. A review of monoclonal antibody therapies in lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;97:72-84.
18. Mössner E, Brünker P, Moser S, Püntener U, Schmidt C, Herter S, i sur. Increasing the efficacy od 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(22):4393-402.
19. Herting F, Friess T, Bader S, Muth G, Hölzlwimmer G, Rieder N, i sur. Enhanced anti-tumor activity of the glycoengineered type II CD20 antibody obinutuzumab (GA101) in combination with chemotherapy in xenograft models of human lymphoma. Leuk Lymphoma. 2014;55(9):2151-5160.
20. Freeman CL, Morschhauser F, Sehn L, Dixon M, Houghton R, Lamy T, i sur. Cytokine release in patients with CLL treated with obinutuzumab and possible relationship with infusion-related reactions. Blood. 2015;126(24):2646-9.
21. http://reference.medscape.com/drug/gazyva-obinutuzumab-999895 [pristupljeno 17.05.2017.]
22. Bradley AM, Devine M, DeRemer D. Brentuximab vedotin: an anti-CD30 antibody-drug conjugate. Am J Health Syst Pharm. 2013;70(7):589-97.
23. Lambert JM, Morris CQ. Antibody-Drug Conjugates (ADCs) for Personalized Treatment of Solid Tumors: A Review. Adv Ther. 2017;34(5):1015-1035.
24. Scott LJ. Brentuximab Vedotin: A Review in CD30-Positive Hodgkin Lymphoma. Drugs. 2017;77(4):435-445.
25. European Medicines Agency. ADCETRIS (brentuximab vedotin) 50 mg powder for concentrate for solution for infusion. [pristupljeno 19.05.2017.] Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf

26. Sanchez L, Wang Y, Siegel DS, Wang ML. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. J Hematol Oncol. 2016;9(1):51.
27. Clemens PL, Yan X, Lokhorst HM, Lonial S, Losic N, Khan I, i sur. Pharmacokinetics of Daratumumab Following Intravenous Infusion in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma After Prior Proteasome Inhibitor and Immunomodulatory Drug Treatment. Clin Pharmacokinet. 2016.
28. https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm530249.htm [pristupljeno 20.05.2017.]
29. http://www.businesswire.com/news/home/20160523005679/en/Janssen%25E2%2580%2599s-Single-Agent-DARZALEX%25C2%25AE-daratumumab-Approved-European-Commission [pristupljeno 20.05.2017.]
30. European Medicines Agency. DARZALEX (daratumumab) 20 mg/mL concentrate for solution for infusion. [pristupljeno 20.05.2017.] Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004077/WC500207296.pdf
31. http://reference.medscape.com/drug/darzalex-daratumumab-1000063 [pristupljeno 20.05.2017.]
32. Friend R, Bhutani M, Voorhees PM, Usmani SZ. Clinical potential of SLAMF7 antibodies - focus on elotuzumab in multiple myeloma. Drug Des Devel Ther. 2017;11:893-900.
33. Gavriatopoulu M, Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA. Efficacy and safety of elotuzumab for the treatment of multiple myeloma. Expert Opin Drug Saf. 2017;16(2):237-245.
34. European Medicines Agency. Empliciti (elotuzumab) 300/400 mg powder for concentrate for solution for infusion. [pristupljeno 22.05.2017.] Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003967/WC500206673.pdf
35. http://reference.medscape.com/drug/empliciti-elotuzumab-1000066 [pristupljeno 22.05. 2017.]
36. Geskin LJ. Monoclonal antibodies. Dermatol Clin. 2015;33(4):777-86.
37. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, i sur. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2007;25(35):5616-23.

38. European Medicines Agency. MabCampath (alemtuzumab) 10 mg/ml concentrate for solution for infusion. [pristupljeno 23.05.2017.] Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000353/WC500025270.pdf
39. http://reference.medscape.com/drug/campath-lemtrada-alemtuzumab-342240 [pristupljeno 23.05.2017.]
40. Podhorecka M, Markowicz J, Szymczyk A, Pawlowski J. Target Therapy in Hematological Malignances: New Monoclonal Antibodies. Int Sch Res Notices. 2014;2014:701493.
41. Haran M, Mirkin V, Braester A, Harpaz N, Shevetz O, Shtreiter M, i sur. A phase I-II clinical trial of the anti-CD74 monoclonal antibody milatuzumab in frail patients with refractory chronic lymphocytic leukaemia: A patient based approach. Br J Haematol. 2017.
42. Chevallier P, Chantepie S, Huguet F, Raffoux E, Thomas X, Leguay T, i sur. Hyper-CVAD + epratuzumab as a salvage regimen for younger patients with relapsed/refractory CD22-positive precursor B-cell acute lymphocytic leukemia. Haematologica. 2017;102(5):e184-e186.
43. Thota S, Advani A. Inotuzumab ozogamicin in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. Eur J Haematol. 2017;98(5):425-434.
44. Mori J, Tsuda K, Tanimoto T. Inotuzumab Ozogamicin for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2016;375(21):2100.
45. Fayad L, Ansell SM, Advani R, Coiffier B, Stuart R, Bartlett NL, i sur. Dacetuzumab plus rituximab, ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell lymphoma relapsing after rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. Leuk Lymphoma. 2015;56(9):2569-78.
46. Stiefelhagen M, Gigel C, Vasyutina E, Möllmann M, Breuer A, Mayer P, i sur. Activity of the CD40 antagonistic antibody lucatumumab - insights from CLL-niche mimicking xenografts and fludarabine combinations. Leuk Lymphoma. 2016;57(9):2235-8.

13. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 11.12.1991. u Zagrebu, gdje sam i završio OŠ Vrbani i XI.gimnaziju. 2011.godine upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu, koji prolazim redovito, s prosječnom ocjenom 4.949. Zbog odličnih ocjena sam dobio Dekanovu nagradu za uspjeh u akademskoj godini 2012./2013. Tijekom studija obavljao sam ulogu demonstratora na kolegijima Anatomija (2012./2013.) i Klinička propedeutika (2015./2016.-2016./2017.). Engleski jezik čitam, pišem i govorim na C1 razini. Njemački jezik čitam na B2, a pišem i govorim na B1 razini.