

ДЕСЕТ ГОДИНИ РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ИПИЛИМУМАБ, ДЕСЕТ ГОДИНИ УСПЕШНА ИМУНОТЕРАПИЯ СРЕЩУ РАК

ПЪРВИ УСПЕШНИ ИМУНОТЕРАПИИ ЗА РАК (1998-2005)

В продължение на десетилетия, различни предклинични изследвания и клинични изпитвания имаха за цел да създадат смислена имунотерапия срещу рак. Многократно обещаващите подходи в крайна сметка не успяха да осигурят изключителната клинична полза, на която всички се надяваха. Преди десет години, през 2011 г., въпреки големите надежди, изглеждаше, че отново няма да има истински промени в борбата срещу рака, въпреки множеството лицензирани лекарства.

Моноклоналните антитела отдавна са част от лечението на рака. През 1998 г. моноклоналното анти тяло ритуксимаб бе одобрен за лечение на пациенти с III-IV степен фоликуларен лимфом, които са устойчиви на химиотерапия или са във втори, или последващ рецидив след химиотерапия. Тези научни открития установиха, че прицелната терапия към повърхностни антигени на кръвни клетки с моноклонални антитела представлява клинично значима концепция за лечение на хематологични неоплазми. Две години по-късно, през 2000 г., моноклоналното анти тяло трастузумаб, насочено към HER2-рецепторите върху клетките на рака на гърдата, установява, че прицелването към антигените на клетъчната повърхност с моноклонални антитела е също клинично значима концепция за лечение на солидни тумори. Тези твърдения бяха допълнително обосновани, когато моноклоналното анти тяло цетуксимаб, насочено към рецептора на епидермалния растежен фактор (Epidermal growth factor, EGF), беше одобрено за лечение на колоректален рак през 2004 г. През 2005 г. бе одобрено моноклоналното анти тяло бевацизумаб - първият лекарствен продукт, който успешно използва молекулярния сигнален път на съдовия ендотелен растежен фактор и неговия рецептор (VEGF/VEGF-рецептор) като фармакологична мишена (Фигура 1). Независимо от големите надежди, че много нови моноклонални антитела за лечение на рак скоро ще последват описаните по-горе нови продукти, това не се случи в продължение на няколко години.

Годишите между 2005 и 2011 остават без никакъв друг лекарствен продукт от тип „растежен фактор“ или „рецептор на растежен фактор“ като мишена на моноклонално анти тяло при терапия на рак; и не могат да се установят допълнителни повърхностни

антигени на кръвни клетки като допълнителни мишени за хематологични неоплазми през това време.

ФИГУРА 1:

	IL 3 Rec. 2020		
	BCMA 2020		
	CD79b 2020	MET 2020	
	CD194 2018	BCMA 2021	
	CD33 2018	FGR2 2021	
	CD22 2017	RET 2020	
	CD38 2016	PDGFR, KIT 2020	
	CD319 2016	FLT3 2017	
„Stimulans“ 2009	CD19 2015	VEGF/R 2005	PD-L1 2017
„ROS-protection“	CD30 2012	EGFR 2004	PD-1 2015
Thalidomide and similar	CD20 1998	HER2 2000	CTLA-4 2011
Immuno-modulators	Blood cell surface	Growth factor cell surface receptors	Immunological checkpoints

- Молекулярни прицелни молекули за имунотерапия, преди 2011;
- Нови молекулярни прицелни молекули за имунотерапия, след 2011;
- Нови молекулярни прицелни молекули за малко молекулните инхибитори на рецепторите на протеин киназните растежни фактори, след 2011.

ФИГ. 1: През 2011 г. е разрешен първия инхибитор на „контролни точки“. Това е моноклоналното антитяло ипилимумаб. В последствие се появяват множество други лекарствени продукти за имунотерапия.

ИМУНОМОДУЛАТОРИ ЗА ТЕРАПИЯ НА РАК (2005-2011)

В продължение на няколко години нито едно моноклонално антитяло срещу друга прицелна мишена не е получило разрешение за употреба при лечението на рак. В периода от 2005 г. до 2011 г. смесена група от „имуномодулатори“ се опитва да запълни липсата на противоракови моноклонални антитела. Най-важната иновация беше използването на лекарствения продукт талидомид (през 2007 г.) за лечение на множествен миелом и свързаната с него неоплазия.

Информацията, която имаме за точните фармакологични механизми и начина на действие на талидомид, леналидомид и помалидомид все още остава неясен, въпреки че се смята за общоприето, стимулирането на имунния отговор да бъде ефикасен метод при лечение на множествен миелом. Нещо повече, талидомидът никога не е бил разработен като имунотерапия. Откриването на ефективността на талидомид срещу множествения миелом е по-скоро случайност, отколкото успех на стратегически планирани изследвания. Разработването и одобряването на лекарствени продукти, съдържащи активното вещество талидомид или негови аналози е добър пример за пренасочване на употребата за лечение от едно заболяване към друго, дори когато съществуват специфични предизвикателства, като например притесненията на жертвите от предишната употреба на това лекарство. За талидомид и сродните му лекарствени продукти беше важно да се отбележат притесненията на жертвите от предишната му употреба и надеждите на пациентите с множествен миелом за бъдещата му употреба. По време на оценката на заявлението за разрешаване за употреба на леналидомид (първият одобрен аналог на талидомид), Европейската агенция по лекарствата покани жертвите на талидомид и пациентите с миелом да обсъдят ползите и рисковете, включително етичните съображения и съдържанието на плана за управление на риска, листовката и етикетирването.

През 2008 г. хистаминът получава европейско разрешение за употреба за лечение на остра миелоидна левкемия (ОМЛ) в комбинация с интерлевкин-2. Той не се използва широко, не е одобрен от FDA и неговият фармакологичен механизъм не е напълно изяснен; но се предполага, че въздейства, чрез защита на имунните клетки като потиска образуването на реактивни кислородни съединения.

През 2009 г. активното вещество мифамуртид е разрешен за лечение на остеосарком. Като имуномодулатор, мифамуртид стимулира моноцитите и макрофагите. Независимо

от тази на пръв поглед основна стимулация на имунната система, мифамуртид остава лекарствен продукт, който си извоюва позиция при лечение на саркома.

Като цяло никой от тези лекарствени продукти не изглежда да въздейства по фармакологичен механизъм или да използва молекулна мишена, която би позволила разширяването му за лечение на други видове тумори.

ШИРОКОТО ИЗПОЛЗВАНЕ НА МОНОКЛОНАЛНИ АНТИТЕЛА ЗА ИМУННАТА ТЕРАПИЯ НА РАК (2011 Г.)

Разрешаването на моноклоналното антитяло ипилимумаб през 2011 г. беше началото на десет много успешни години за моноклоналните антитела и имунотерапията на рак, като бяха идентифицирани и успешно използвани няколко нови цели. Има три основни групи мишени за моноклонални антитела, използвани в имунната онкология: повърхностни антигени на кръвни клетки, сигнални пътища на растежен фактор и имунологични контролни точки.

Насочване към повърхностни антигени на кръвни клетки

От 2011 г. няколко моноклонални антитела срещу повърхностни антигени на кръвни клетки са одобрени за лечение на хематологична неоплазия (Фигура 2). Почти всички целеви антигени са характерни за В-клетъчната линия, с изключение на CD194, който се експресира върху Т-клетките, и CD123, който се експресира върху плурипотентни прогениторни клетки, базофилни гранулоцити и дендритни клетки. В допълнение към „нормалните“ моноклонални антитела, са разработени конюгати тип антитяло-лекарство срещу трансмембрания протеин CD22 (инотузумаб озогамицин и моксетумомаб пасудототокс), CD79b (полатузумаб ведотин) и CD269 (белантамаб мафодотин). Последните също са насочени от CAR-T клетки (идекаптаген виклеусел). CD19 се използва като мишена не само за „нормално“ моноклонално антитяло (тафаситамаб), но също така и за биспецифичния блинатумомаб и за трите CAR-T клетки аксикаптаген-цилолеуцел, тисагенлеклеуцел и KTE-X19.

FIGURE 2

	IL 3 Rec. 2020		
	BCMA 2020		
	CD79b 2020		
	CD194 2018		
	CD33 2018		
	CD22 2017		
	CD38 2016		
	CD319 2016		
„Stimulans“ 2009	CD19 2015	VEGF/R 2005	PD-L1 2017
„ROS-Protection“ 2008	CD30 2012	EGFR 2004	PD-1 2015
Thalidomide and similar 2007	CD20 1998	HER2 2000	CTLA-4 2011
Immuno-modulators	Blood cell surface antigens	Growth factor cell surface receptors	Immunological checkpoints

CD123 2020	Elzonris , Tagraxofusp, 20
CD269 2020	Abecma , Idecaptagene Vicleucel 21 Blenrep , Belantamab Mafodotin 20
CD79b 2020	Polivy , Polatuzumab Vedotin 20
CD194 2018	Poteligeo , Mogamulizumab 18
CD33 2018	Mylotarg , Gemtuzumab 18
CD22 2017	Lumoxiti , Moxetumomab Pasudotox 20 Besponsa , Inotuzumab Ozogamicin 17
CD38 2016	Sarclisa , Isatuximab 20 Darzalex , Daratumumab 16
CD319 2016	Empliciti , Elotuzumab 16
CD19 2015	Minjuvi , Tafasitamab 21 Tecartus , KTE-X19 20 Kymriah , Tisagenlecleucel 18 Yescarta , Axicabtagene-Ciloleucel 18 Blinicyto , Blinatumomab 15
CD30 2012	Adcetris , Brentuximab-Vedotin 12
CD20 1998	Gazyvaro , Obinutuzumab 14 Zevalin , Ibritumomab 04 MabThera , Rituximab 98
Blood cell surface antigens	

Фиг. 2: Антигените, които се намират по повърхността на червените кръвни клетки и представляват прицелна мишена за противоракова имунотерапия – Car-T клетки, конюгирани моноклонални антитела, биспецифични моноклонални антитела и протеини за сливане (фюжън протеини)

НАСОЧВАНЕ КЪМ РАСТЕЖНИ ФАКТОРИ И РЕЦЕПТОРИ НА РАСТЕЖЕН ФАКТОР

През 2000 г. разрешението за употреба на трастузумаб показва, че моноклоналното антитяло срещу рецепторите на растежния фактор, които се намират по повърхността на солидни тумори може да има изключителна ефикасност. Когато моноклоналното антитяло цетуксимаб, което е насочено към рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR), беше одобрен през 2004 г., валидността на този подход за лечение беше

потвърдена. Въз основа на успеха на моноклоналното антитяло трастузумаб са въведени повече HER2 моноклонални антитела, включително конюгирани антитела. По същия начин, допълнителни моноклонални антитела срещу EGFR последваха появата на цетуксимаб (Фигура 3). За разлика от моноклоналното антитяло цетуксимаб, показанието за моноклоналното антитяло панитумумаб, което е насочено към EGFR (макар и подобно на моноклоналното антитяло цетуксимаб), не се ограничава до експресиращи EGFR тумори. Друго анти-EGFR моноклонално антитяло, нецитумумаб, което подобно на моноклоналното антитяло цетуксимаб е показано само за тумори, експресиращи EGFR, вече не се предлага в ЕС. Притежателят на разрешението за употреба (Eli Lilly) на моноклоналното антитяло нецитумумаб (® Portrazza) не кандидатства за подновяване на разрешението за употреба, тъй като няма достатъчно търсене на този лекарствен продукт в ЕС.

През следващите години повече рецептори на растежни фактори се използват успешно за разработването на терапии за солидни тумори (макар и по-често с инхибитори на протеинкиназа с малки молекули, отколкото с моноклонални антитела). Молекулярните сигнални пътища на съдовия ендотелен растежен фактор и неговия рецептор (VEGF/VEGFR) са използвани за първи път като фармакологичен принцип при разработване на моноклоналното антитяло бевацизумаб (анти VEGF), разрешен за употреба през 2005 г. По-късно, през 2014 г., моноклоналното антитяло рамуцирумаб, насочен не към VEGF, а към VEGF рецептора, е разрешен, макар и да не е първото моноклонално антитяло, насочено към VEGFR. Преди моноклоналното антитяло рамуцирумаб да бъде разрешено, бяха одобрени няколко малки молекули, инхибиращи тирозин киназата на VEGF рецептора. Понастоящем разработването на нови терапевтични подходи, използващи рецептори на растежни фактори като мишени, се състои най-вече от малки молекули инхибитори на протеинкиназа C. Рецепторите, насочени от тези нови класове инхибитори на протеин киназа, са показани на Фигура 3.

FIGURE 3

VEGFR 2006	Cyramza, Ramucirumab 14
EGFR 2004	Vectibix, Panitumumab 07 Erbitux, Cetuximab 04
HER2 2000	Enhertu, Trastuzumab Deruxtecan 20 Perjeta, Pertuzumab 13 Kadcyla, Trastuzumab Emtansine 13 Herceptin, Trastuzumab 00
Growth Factor Receptors	
EGF 2005	Avastin, Bevacicumab 05
Growth Factors	

Fig. 3: Растежни фактори и рецептори на растежните фактори като прицелни мишени за противоракова имунотерапия

- Молекулярни мишени на клетъчните сигнални пътища за моноклоналните антитела;
- Нови прицелни молекули; малки инхибиторни молекули само, участващи само в клетъчната сигнализация;

НАСОЧВАНЕ КЪМ ИМУНОЛОГИЧНИ КОНТРОЛНИ ТОЧКИ

Най-динамичното развитие на имунотерапията срещу рак е в групата на инхибиторите на контролните точки. Докато моноклоналното антитяло ипилимумаб има честта да бъде първият инхибитор на контролните точки, одобрен някога за лечение на рак и открил новата ера в тази терапия, той има много по-тясна употреба от своите наследници. Освен в комбинация с друг инхибитор на контролните точки, той сам по себе си е ефективен само срещу меланома.

Днешният флагман на имунотерапията срещу рак е инхибирането на взаимодействието на мембранните протеини PD-1 и PD-L1. Само броят на моноклоналните антитела, насочени към мембранните протеини PD-1/PD-L1, илюстрира динамиката в тази област. В момента, през август 2021 г., са одобрени седем моноклонални антитела, а други са в процедура за одобряване (Фигура 4). Никоя друга молекулярна мишена в онкологията не е привлякла толкова много моноклонални антитела за толкова кратко време, колкото мембранните протеини PD-1 и PD-L1. Само антителата срещу В-лимфоцитния антиген

CD20 се приближават, с три одобрени лекарствени продукта. Те обаче се натрупват за период от 16 години след първото одобряване на моноклоналното антитяло ритуксимаб през 1998 г.

Това динамично развитие на тези инхибитори на контролните точки в имунотерапията срещу рак се доказва допълнително от все по-широкото използване на същите продукти срещу все повече и повече различни видове рак. Докато ефективността срещу няколко вида тумори е обичайна за изпитаните във времето цитотоксични и генотоксични противоракови терапии, моноклоналните антитела за лечение на рак обикновено имат по-малко показания. Не само, че моноклоналните антитела срещу повърхностните антигени на кръвните клетки са ограничени до хематологични показания, моноклоналните антитела срещу рецепторите на растежни фактори като EGFR или HER2 обикновено са насочени към раково заболяване само на един или два органа, с изключение на моноклоналните антитела, носечени срещу VEGF и VEGFR - бевацизумаб (шест органа) и рамуцирумаб (четири органа). За разлика от тях, обаче, двете моноклонални антитела ниволумаб и пембролизимуб са насочени към лечение на рак, на седем различни органа.

FIGURE 4

	IL 3 Rez. 2020		
	BCMA 2020		
	CD79b 2020		
	CD194 2018		
	CD33 2018		
	CD22 2017		
	CD38 2016		
	CD319 2016		
„Stimulans“ 2009	CD19 2015	VEGF/R 2005	PD-L1 2017
„ROS-Protection“ 2008	CD30 2012	EGFR 2004	PD-1 2015
Thalidomide and similar 2007	CD20 1998	HER2 2000	CTLA-4 2011
Immuno-modulators	Blood cell surface antigens	Growth factor cell surface receptors	Immunological checkpoints

PD-L1	Imfinzi, Durvalumab 2018, Indications: 1 Tecentriq, Atezolizumab 2017, Indications: 3 Bavencio, Avelumab 2017, Indications: 3
PD-1	Jemperli, Dostarlimab 2021, Indications: 1 Libtayo, Cemiplimab 2019, Indications: 3 Keytruda, Pembrolizumab 2015, Indications: 8 Opdivo, Nivolumab 2015, Indications: 8

Повишен брой на индикации по време

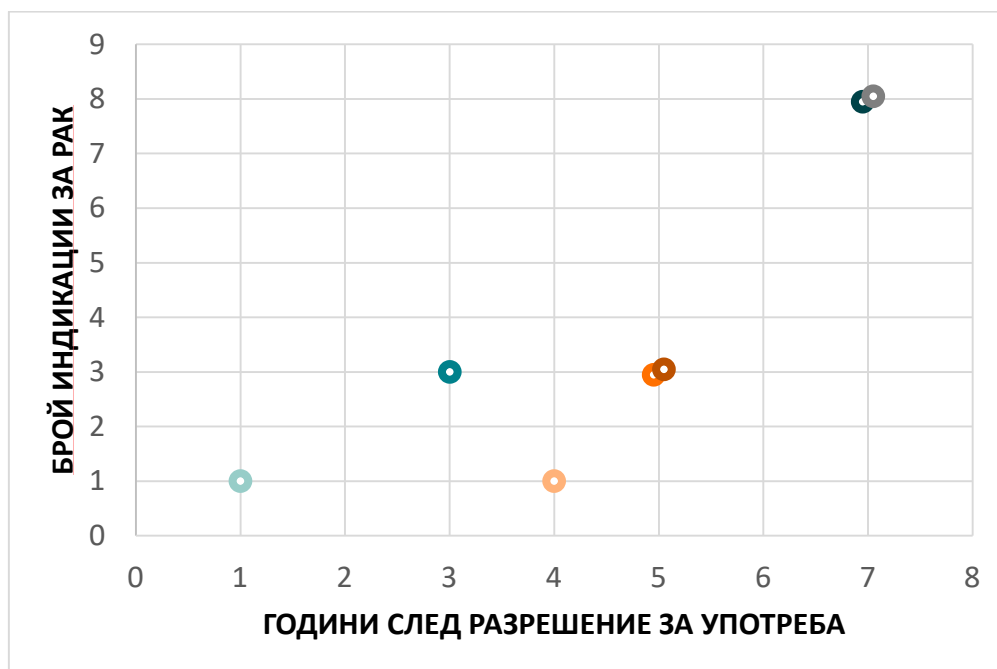


Fig. 4: Имунологични контролни точки като мишени за имунотерапия при рак: повишен брой на индикациите за рак на различни органи.