



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.05

文章编号: 2095-1264(2022)06-0709-05

治疗成人复发或难治性多发性骨髓瘤新药: 免疫偶联物 belantamab mafodotin

狄潘潘

(亳州市人民医院 静配中心, 安徽 亳州, 236800)

摘要: belantamab mafodotin(BLENREP)是由 GlaxoSmithKline 公司研发的靶向抗肿瘤药物,可选择性作用于恶性浆细胞表面的 B 细胞成熟抗原。该药于 2020 年 8 月 5 日获美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,用于治疗成人复发或难治性多发性骨髓瘤。临床试验表明,belantamab mafodotin 具有较好的临床疗效,常见不良反应包括角膜病变、血小板减少症及贫血。本文主要对 belantamab mafodotin 的作用机制、用法用量、药动学、临床研究及不良反应等方面进行介绍,以期临床用药提供一定的参考。

关键词: belantamab mafodotin; 免疫偶联药物; 作用机制; 临床研究

中图分类号: R733.3;R730.51 **文献标识码:** A

New drug for the treatment of adult relapsed or refractory multiple myeloma: immunoconjugate belantamab mafodotin

DI Panpan

(Pharmacy Intravenous Admixture Services, Bozhou People's Hospital, Bozhou, 236800, Anhui, China)

Abstract: Belantamab mafodotin (BLENREP) is a targeted anti-tumor drug developed by GlaxoSmithKline. It can selectively act on B cell maturation antigens on the surface of malignant plasma cells. The drug was approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) on August 5, 2020 for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma in adults. Clinical trials have shown that belantamab mafodotin has good clinical effects. Its common adverse reactions include corneal disease, thrombocytopenia and anemia. In this paper, we mainly introduced the mechanism of action, dosage, pharmacokinetics, clinical research and adverse reactions of belantamab mafodotin, in order to provide some reference for clinical medication.

Keywords: Belantamab mafodotin; Immunoconjugate drugs; Mechanism of action; Clinical research

前言

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种无法治愈的浆细胞癌^[1],属于恶性血液病,其疾病特征是血液中浆细胞的恶性克隆增殖^[2]。MM的年发病率约为十万分之五,且多发生于老年人群,会导致患者出现多种器官功能障碍,包括骨病变、贫血、肾功能不全和高钙血症等^[3-4]。在过去十几年中,新型治疗方法和自体移植手术使得MM患者的生存率

得到了显著改善,老年患者平均中位总生存期(overall survival, OS)为5年,而接受自体移植手术的年轻患者OS为10年^[5]。目前,治疗MM的药物有免疫调节剂(immunomodulatory drug, IMiD)(如沙利度胺和来那度胺)、蛋白酶体抑制剂(proteasome inhibitor, PI)(如硼替佐米和卡非佐米)、组蛋白脱乙酰酶抑制剂(如帕比司他)和单克隆抗体(如依洛珠单抗)等^[6],其中,PIs与糖皮质激素联合使用是治疗复发或难治性多发性骨髓瘤(relapsed or refractory

multiple myeloma, RRMM)的标准疗法^[7]。但是,由于克隆的异质性、基因组的复杂性及对抗治疗药物的多重耐药性,大部分MM患者会出现肿瘤复发^[2, 8],因此急需新的治疗方法。

B细胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA)属于肿瘤坏死因子超家族成员,是一种主要由浆细胞表达的细胞表面受体,其配体包括BAFF和APRIL^[9]。BCMA具有维持长寿命浆细胞稳态的作用,主要由恶性和正常浆细胞以及一些成熟B细胞表达。BCMA可通过 γ -分泌酶介导的裂解从浆细胞表面脱落,在循环中形成可溶的sBCMA,从而可被检测到^[10]。研究表明,BCMA与MM细胞的增殖、存活和耐药性有关,较高的sBCMA浓度与较差的临床预后亦相关,因此,BCMA可作为MM的治疗靶点^[11-12]。belantamab mafodotin (GSK2857916)是由葛兰素史克公司(GlaxoSmithKline)开发的一种靶向BCMA的抗体-药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC),商品名为BLENREP(图1)。该药于2020年8月5日获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市,用于治疗先前接受过抗CD38单克隆抗体、PIs和IMiDs治疗的成人RRMM患者^[13-14]。本文就belantamab mafodotin的作用机制、用法用量、药动学、临床研究及不良反应等作一介绍。

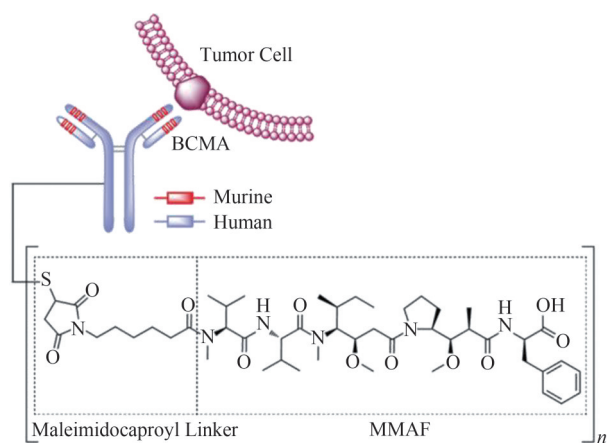


图1 belantamab mafodotin的结构式

Fig. 1 Structural formula of belantamab mafodotin

1 作用机制

belantamab mafodotin是一种经修饰的人源化IgG1单克隆抗体与一甲基溴瑞他汀F(monomethyl auristatin F, MMAF)的偶联药物,其中的抗体成分

是针对BCMA的岩藻糖基化IgG1, MMAF则是一种小分子微管抑制剂。belantamab mafodotin进入人体与BCMA结合后,通过蛋白水解作用释放MMAF,从而破坏细胞内的微管网络,导致细胞周期停滞但不凋亡^[15-16]。belantamab mafodotin在MM细胞中具有抗肿瘤活性,可通过MMAF诱导的凋亡、抗体依赖性细胞毒性(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)及抗体依赖性细胞吞噬作用(antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP)等多种途径杀死肿瘤细胞^[17-18]。

2 用法用量

belantamab mafodotin的推荐给药剂量为 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,静脉滴注约30 min,每3周给药一次,直至患者出现疾病进展或不可耐受的毒性。若出现不良反应,可将剂量降低至 $1.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,若患者仍不能耐受,则永久停止使用belantamab mafodotin^[13]。

3 药动学

belantamab mafodotin在体内表现出一级消除动力学特征,其在单位时间内消除的药量与血浆药物浓度成正比,随着时间的推移,其清除率逐渐降低。该药达到稳态的时间约为70 d,持续输注0.5 h后,可达最大血浆浓度($C_{\max}$)。以推荐剂量首次给药后, belantamab mafodotin药时曲线下面积(area under the curve, AUC)为 $4\,666 \text{ mcg} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, $C_{\max}$ 为 $42 \text{ mcg} \cdot \text{mL}^{-1}$,达峰时间($T_{\max}$)为0.78 h,下一次给药前观察到的血浆浓度(C_{trough})为 $2.4 \text{ mcg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。belantamab mafodotin平均稳态分布体积为11 L(15%)。稳态下belantamab mafodotin的平均总血浆清除率(CV%)为 $0.7 \text{ L} \cdot \text{d}^{-1}$ (50%),较首次给药后的血浆清除率 $[0.9 \text{ L} \cdot \text{d}^{-1}$ (42%)]低约22%。belantamab mafodotin的终末半衰期为首次给药后第12 d,并在第14 d达到稳态。belantamab mafodotin的主要代谢产物为小分子肽和单个氨基酸。年龄(34~89岁)、性别、种族、体重(42~130 kg)及轻中度肾功能不全或轻度肝功能不全对belantamab mafodotin药动学的影响无明显差异,而belantamab mafodotin在严重肾功能不全或中重度肝功能不全患者中的药动学特征未知^[13]。

4 临床研究

2014年,Trudel等^[19]开展了一项针对belantamab mafodotin的多中心、开放性I期临床试验

(NCT02064387), 包括剂量递增研究和剂量扩展研究。在剂量递增研究中, 给药剂量范围为 $0.03\sim 4.60\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 静脉输注 1 h, 每 3 周 1 次, 最多给药 16 个周期。剂量扩展研究的给药剂量为 $3.4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 每 3 周给药 1 次, 直至疾病进展或出现不可耐受的毒性, 随访时间为 3 个月。结果显示, 患者首次出现反应的中位时间为 1.4 个月 (95% *CI*: $0.8\sim 2.0$), 中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 7.9 个月, 没有观察到剂量限制性毒性 (dose-limiting toxicity, DLT), 也没有达到最大耐受剂量 (maximum tolerated dose, MTD)。Trudel 等^[20] 随后更新的试验数据表明, 在进行 14 个月的随访后, 剂量扩展研究队列患者的中位 PFS 为 12 个月, 中位缓解时间为 14.3 个月, 总缓解率 (overall response rate, ORR) 为 60%。正是基于此项临床试验结果, 欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 于 2017 年 10 月授予 belantamab mafodotin 治疗 MM 孤儿药称号和优先药物资格, FDA 亦授权该药单药治疗 MM 的突破疗法称号。该临床试验结果表明, belantamab mafodotin 对 RRMM 具有明显的单药活性和可控的安全性, 作用快速且持久, 是一种比较有治疗希望的药物。

Lonial 等^[21] 于 2018 年开展了 belantamab mafodotin 治疗 RRMM 的 II 期临床研究 (NCT03525678), 以进一步评估其安全性与抗肿瘤活性。患者被分为两组, 给药方案分别为 $2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ($n=97$) 和 $3.4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ($n=99$), 每个治疗周期的第一天给药, 21 d 为 1 个治疗周期, 直到疾病进展或出现不可耐受的毒性。结果显示, $2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组 ORR 为 31% ($30/97$; 97.5% *CI*: $20.8\sim 42.6$), 18 例 (19%) 达到非常好的部分缓解 (very good partial response, VGPR), 33 例 (34%; 95% *CI*: $24.7\sim 44.3$) 达到临床获益; 给药剂量为 $3.4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 99 例患者中, ORR 为 34% ($34/99$; 95% *CI*: $3.9\sim 46.0$), 20 例 (20%) 达到 VGPR, 39 例 (39%; 95% *CI*: $29.7\sim 49.7$) 达到临床获益。 $2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组患者中位 PFS 为 2.9 个月 (95% *CI*: $2.1\sim 3.7$), 其中 56 例 (58%) 患者出现疾病进展或死亡; $3.4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组患者中位 PFS 为 4.9 个月 (95% *CI*: $2.3\sim 6.2$), 其中 55 例 (56%) 患者出现疾病进展或死亡。与 I 期临床试验相比, II 期临床试验没有发现新的副作用, 3~4 级肺炎和上呼吸道感染发生率也较低, 对于常见的血小板减少症和输液相关反应, 患者亦可自行缓解。该试验表明, belantamab mafodotin 在 RRMM 患者中具有较好的抗肿瘤作

效, 且安全性可控。

另有临床试验表明, belantamab mafodotin 单药治疗较 selinexor 联合地塞米松方案更为有效, 可显著延长总生存期 (overall survival, OS) 和缓解持续时间 (duration of response, DOR), 而 ORR、缓解时间 (time to response, TTR) 和 PFS 等无显著差异^[22-23]。此外, 体外细胞实验表明, belantamab mafodotin 联合来那度胺、泊马度胺、硼替佐米和/或地塞米松具有协同抗肿瘤作用^[24]。belantamab mafodotin 联合硼替佐米/地塞米松治疗 RRMM 的 II 期临床试验 (NCT03544281) 正在进行, 目前公布的数据表明, 此联合治疗方案具有可接受的安全性^[25]。最常见的不良反应与其他临床试验结果类似, 包括角膜病变和血小板减少症, 且临床可控。

belantamab mafodotin 的 III 期临床试验已于 2019 年底启动, 目的是比较 belantamab mafodotin 单药疗法与标准治疗方案 (泊马度胺联合地塞米松) 治疗 RRMM 患者的安全性和有效性^[26], 目前没有公布更多的临床研究数据。

5 不良反应

根据 I 期临床研究结果, belantamab mafodotin 的安全性及耐受性普遍较好, 最常见的 3~4 级不良反应为血小板减少症 (35%) 和贫血 (14%), 其他不良反应还包括视力模糊、干眼、咳嗽、天冬氨酸转氨酶升高、寒战、畏光、发热、血小板减少及疲劳等, 多为 1~2 级^[19], 没有与治疗相关的死亡病例。II 期临床试验显示^[21], belantamab mafodotin 所致不良反应发生率会随着给药剂量的增加而上升, $2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 $3.4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给药剂量所导致的 2 级及以上不良反应发生率分别为 5% 和 17%, 中性粒细胞减少症发生率分别为 14% 和 27%, 首次输液的不良反应发生率分别为 19% 和 14%。角膜病变是导致 belantamab mafodotin 减量或永久性停用的主要不良反应, 经处理后大部分患者视力可恢复至基线水平, 目前没有永久性视力丧失的报告。试验期间有 2 例患者死亡, 其中 1 例发生脓毒血症, 另 1 例发生噬血细胞性淋巴组织细胞增多症, 研究认为与 belantamab mafodotin 治疗具有潜在相关性。

6 结语

MM 是常见的血液系统恶性肿瘤, 无法彻底治愈。因此, MM 的治疗目标为最大程度缓解患者病

情,以延长其生存期。MM的常用治疗药物有IMiDs、PIs、组蛋白脱乙酰酶抑制剂及单克隆抗体等,但均可能导致患者产生耐药性,因此临床获益率较低。belantamab mafodotin 是一种单克隆抗体与抗肿瘤药物的偶联物,其中抗体作为载体,可将药物选择性运送至恶性浆细胞,进而作用于其表面的 BCMA。因此, belantamab mafodotin 较其他类型的药物选择性更高,副作用更低,作用更快,作用时间也更为持久。belantamab mafodotin 单药应用于 MM 具有较为理想的临床治疗活性,联合其他类型药物则可以起到协同治疗作用,具有较为广阔的应用前景。belantamab mafodotin 的不良反应与一般抗肿瘤药物相似,但其眼毒性较为明显和常见,在应用前及治疗过程中应充分对患者进行眼部检查和评估。belantamab mafodotin 在严重肾功能不全或中重度肝功能不全患者中的药动学特征未知,此类人群在用药时应充分权衡利弊,密切监测肝、肾功能。期待未来开发更多的 ADC 类药物并扩展其适应证范围,使更多的肿瘤患者受益。

参考文献

- [1] RAJE N, BERDEJA J, LIN Y, et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(18): 1726-1737. DOI: 10.1056/nejmoa1817226.
- [2] ROBAK P, DROZDZ I, SZEMRAJ J, et al. Drug resistance in multiple myeloma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 70: 199-208. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.09.001.
- [3] 狄潘潘, 贾淑云. 一种治疗多发性骨髓瘤新药——核输出蛋白 XPO-1 抑制剂塞利尼索[J]. *肿瘤药学*, 2019, 9(5): 705-709 DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2019.05.01.
- [4] BLOEDJES T A, DE WILDE G, GUIKEMA J E J. Metabolic effects of recurrent genetic aberrations in multiple myeloma [J]. *Cancers*, 2021, 13(3): 396. DOI: 10.3390/cancers13030396.
- [5] SCHÜRCH C M, RASCHE L, FRAUENFELD L, et al. A review on tumor heterogeneity and evolution in multiple myeloma: pathological, radiological, molecular genetics, and clinical integration [J]. *Virchows Arch*, 2020, 476(3): 337-351. DOI: 10.1007/s00428-019-02725-3.
- [6] NOOKA A K, KAUFMAN J L, HOFMEISTER C C, et al. Daratumumab in multiple myeloma [J]. *Cancer*, 2019, 125(14): 2364-2382. DOI: 10.1002/cncr.32065.
- [7] PALUMBO A, CHANAN-KHAN A, WEISEL K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(8): 754-766. DOI: 10.1056/NEJMoa1606038.
- [8] DIMOPOULOS M A, DYTTFELD D, GROSICKI S, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(19): 1811-1822. DOI: 10.1056/nejmoa1805762.
- [9] LI L M, JIANG Y X, SU L L, et al. Study on the mechanism of selective interaction of BR3 and BCMA with BAFF and APRIL [J]. *Protein Pept Lett*, 2020, 27(11): 1114-1123. DOI: 10.2174/0929866527666200413101757.
- [10] CHO S F, ANDERSON K C, TAI Y T. Targeting B cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: potential uses of BCMA-based immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1821. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01821.
- [11] COHEN A D, GARFALL A L, STADTMAUER E A, et al. B cell maturation antigen-specific CAR T cells are clinically active in multiple myeloma [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6): 2210-2221. DOI: 10.1172/jci126397.
- [12] PONT M J, HILL T, COLE G O, et al. γ -Secretase inhibition increases efficacy of BCMA-specific chimeric antigen receptor T cells in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2019, 134(19): 1585-1597. DOI: 10.1182/blood.2019000050.
- [13] U. S. Food and Drug Administration. Labels for BLA761158 [EB/OL]. [2020-09-06]. https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2020/761158s000lbl.pdf.
- [14] MARKHAM A. Belantamab mafodotin: first approval [J]. *Drugs*, 2020, 80(15): 1607-1613. DOI: 10.1007/s40265-020-01404-x.
- [15] MONTES DE OCA R, BHATTACHARYA S, VITALI N, et al. PF558 the anti-BCMA antibody-drug conjugate GSK2857916 drives immunogenic cell death and immune-mediated anti-tumor responses, and in combination with an OX40 agonist potentiates *in vivo* activity [J]. *HemaSphere*, 2019, 3(S1): 231. DOI: 10.1097/01.hs9.0000560524.63281.bc.
- [16] RICHARDSON P G, LEE H C, ABDALLAH A O, et al. Single-agent belantamab mafodotin for relapsed/refractory multiple myeloma: analysis of the lyophilised presentation cohort from the pivotal DREAMM-2 study [J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(10): 106. DOI: 10.1038/s41408-020-00369-0.
- [17] SHEIKH S, LEBEL E, TRUDEL S. Belantamab mafodotin in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *Future Oncol*, 2020, 16(34): 2783-2798. DOI: 10.2217/fon-2020-0521.
- [18] BRUINS W S C, ZWEEGMAN S, MUTIS T, et al. Targeted therapy with immunoconjugates for multiple myeloma [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1155. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01155.
- [19] TRUDEL S, LENDVAI N, POPAT R, et al. Targeting B-cell maturation antigen with GSK2857916 antibody-drug conjugate in relapsed or refractory multiple myeloma (BMA117159): a dose escalation and expansion phase 1 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12): 1641-1653. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30576-X.
- [20] TRUDEL S, LENDVAI N, POPAT R, et al. Antibody-drug conjugate, GSK2857916, in relapsed/refractory multiple myeloma: an update on safety and efficacy from dose expansion phase I study [J]. *Blood Cancer J*, 2019, 9(4): 37. DOI: 10.1038/s41408-019-0196-6.
- [21] LONIAL S, LEE H C, BADROS A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2): 207-221. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30788-0.
- [22] POPAT R, SUVANNASANKHA A, KAPETANAKIS V, et al. DREAMM-2: assessing efficacy via indirect comparison of single-agent belantamab mafodotin versus selinexor plus

- dexamethasone combination in anti-CD38 exposed relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl): e20527. DOI: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.e20527.
- [23] CHARI A, VOGL D T, GAVRIATOPOULOU M, et al. Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 2019, 381(8): 727-738. DOI: 10.1056/nejmoa1903455.
- [24] DE OCA R M, GUPTA I, SHELTON C. Abstract 6711: combinations of belantamab mafodotin with lenalidomide, pomalidomide, bortezomib and/or dexamethasone synergize *in vitro* and potentiate *in vivo* anti-tumor activity in multiple myeloma [J]. Cancer Res, 2020, 80(16_Supplement): 6711. DOI: 10.1158/1538-7445.am2020-6711.
- [25] NOOKA A K, STOCKERL-GOLDSTEIN K, QUACH H, et al. DREAMM-6: safety and tolerability of belantamab mafodotin in combination with bortezomib/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl): 8502. DOI: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.8502.
- [26] WEISEL K, HOPKINS T G, FECTEAU D, et al. Dreamm-3: a phase 3, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of belantamab mafodotin (GSK2857916) monotherapy compared with pomalidomide plus low-dose dexamethasone (Pom/dex) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) [J]. Blood, 2019, 134(Supplement_1): 1900. DOI: 10.1182/blood-2019-129893.

校稿: 李征 王娟

本文引用格式: 狄潘潘. 治疗成人复发或难治性多发性骨髓瘤新药: 免疫偶联物 belantamab mafodotin [J]. 肿瘤药学, 2022, 12(6): 709-713. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.05.

Cite this article as: DI Panpan. New drug for the treatment of adult relapsed or refractory multiple myeloma: immunoconjugate belantamab mafodotin [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2022, 12(6): 709-713. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.05.