

С.О. Сівкович, д. мед. н., професор, завідувачка відділення цитогенетичної діагностики та лікування онкогематологічних захворювань
ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», м. Київ

Ефективність імунomodуляторів III покоління у лікуванні пацієнтів з рефрактерною множинною мієломою



С.О. Сівкович

Множинна мієлома (ММ) – злоякісне неопластичне захворювання, яке характеризується надмірною проліферацією моноклональних плазматичних клітин у кістковому мозку (КМ) із появою моноклонального парапротеїну у сироватці крові або сечі, зниженням рівня нормальних імуноглобулінів і деструктивними змінами у кістках.

ММ є другим за частотою діагностування злоякісним гематологічним захворюванням. У 2016 р. у світі було зафіксовано майже 160 000 нових випадків ММ [1]. Частка ММ складає приблизно 10% у структурі гематологічної захворюваності [2]. На відміну від інших злоякісних новоутворень, що метастазують у кістки, остеолітичні ураження при ММ супроводжуються пригніченням чи повним виключенням активності остеобластів [3]. Ураження кісток найкраще діагностується з використанням низькодозової комп'ютерної томографії всього тіла, позитронно-емісійної томографії з комп'ютерною томографією або магнітно-резонансної томографії (МРТ) [4]. Клінічно ММ часто характеризується анемією, гіперкальціємією, нирковою недостатністю та підвищеним ризиком розвитку інфекційних ускладнень.

За останні 20 років підходи до діагностики та лікування ММ зазнали істотних змін. До ХХІ ст. хворі на ММ помирали протягом кількох років після встановлення діагнозу. Донедавна діагноз множинна мієлома повинен був відповідати критеріям CRAB (гіперкальціємія, ниркова недостатність, анемія та ураження кісток). Основна складність верифікації ММ за критеріями CRAB полягала в тому, що цей підхід є клініко-патологічним. Це означає, що для встановлення діагнозу мають бути клінічні прояви тяжкого ураження органів, а саме деструкція

кісткової тканини та ниркова недостатність. За таких умов хворий втрачає шанси раннього початку терапії та запобігання ушкодженню органів. Критерії CRAB були доречними в епоху, коли можливості терапії ММ були дуже обмеженими. Проте з розвитком фармакології та появою сучасних ефективних препаратів, раннє застосування яких дозволяє покращити виживаність хворих, виникла потреба в оновленні діагностичних критеріїв [5].

У 2014 р. Міжнародна робоча група з вивчення мієломи (International Myeloma Working Group, IMWG) оновила діагностичні критерії, які істотно розширили терапевтичні можливості та дозволили лікувати пацієнтів із високим ризиком прогресування захворювання ще до появи вираженої клінічної картини (табл. 1).

Раніше лікування пацієнтів з ММ обмежувалося трансплантацією стовбурових клітин, застосуванням алкілуювальних агентів і кортикостероїдів. Сучасна стратегія лікування ММ доповнилася новими лікарськими засобами, які істотно покращили виживаність таких хворих. До них належать імунomodулювальні агенти, інгібітори протеасом, моноклональні антитіла, інгібітори гістондеацетилази. Так, завдяки впровадженню нових стандартів лікування ММ всього за кілька років медіана загальної виживаності (ЗВ) хворих збільшилася приблизно з 3 до 7 років [6]. По суті, ММ – це

хронічне лімфопроліферативне захворювання, яке можна успішно контролювати протягом певного часу, але жоден з відомих методів терапії, включаючи трансплантацію аlogenних гемопоетичних стовбурових клітин, не може забезпечити повного одужання пацієнта [7]. У процесі клональної еволюції пухлина набуває стійкості до дії препаратів, які раніше застосовувалися у конкретного хворого. Під час захворювання формується рефрактерність до лікарських препаратів, наростає кумулятивна токсичність, погіршується соматичний статус пацієнта.

Здебільшого такі пацієнти вже пройшли багато курсів терапії та накопили медикаментозну токсичність. У них обмежені резерви кровотворення КМ і часто спостерігаються тяжкі супутні захворювання. Прогноз у разі одночасної резистентності до бортезомібу та леналідоміду абсолютно несприятливий. Можливості подальшого лікування в подібних випадках практично вичерпані, а медіана ЗВ і виживаності без прогресування (ВБП) не перевищує 9 і 5 міс відповідно [8-9].

Одним з ефективних препаратів для терапії рефрактерної/рецидивуючої ММ (РРММ) є помалідомід. Як і леналідомід, помалідомід проявляє високу активність при РРММ.

Помалідомід – імунomodулювальний препарат III покоління, схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США в 2013 р. у комбінації з низькими дозами дексаметазону як терапія порятунку для пацієнтів з подвійною рефрактерністю. Відповідно до рекомендацій Національної онкологічної мережі США (версія 4.2020) та оновлених протоколів Європейського товариства медичної онкології (2019), схеми помалідомід + дексаметазон та помалідомід + бортезоміб + дексаметазон є пріоритетними для дорослих пацієнтів з РРММ, у яких відбулося прогресування захворювання на тлі попередніх режимів лікування.

Механізм дії помалідоміду багаторівневий і на молекулярному рівні досі повністю не вивчений. Однак відомо, що помалідомід володіє прямою протипухлинною та імунomodулювальною дією та пригнічує живлення стромальних клітин, які сприяють росту клітин ММ. Зокрема, препарат

пригнічує проліферацію та індукує апоптоз пухлинних гемопоетичних клітин. Крім того, помалідомід інгібує проліферацію клітин, резистентних до леналідоміду [10]. Помалідомід здатний пригнічувати ріст пухлинних клітин як у результаті прямої цитотоксичності, так і опосередковано, через дію на Т-/NK-клітинний імунітет [11]. Помалідомід також інгібує ангиогенез, блокуючи міграцію та адгезію клітин ендотелію, при цьому забезпечення пухлинних клітин поживними речовинами погіршується.

Ефективність помалідоміду підтверджена результатами 2 великих багатоцентрових рандомізованих досліджень ММ-003 і STRATUS, у які були включені 940 пацієнтів з РРММ і рефрактерністю до леналідоміду, у 772 з них відзначалася подвійна рефрактерність – до леналідоміду і бортезомібу.

Багатоцентрове рандомізоване відкрите дослідження III фази ММ-003

Дослідження ММ-003 було проведене в Австралії, Канаді, США, Європі та Росії. Основною вимогою для включення пацієнта у дослідження була наявність РРММ після терапії бортезомібом і леналідомідом. Метою дослідження було порівняти ефективність та безпеку лікування помалідомідом із низькими дозами дексаметазону та дексаметазоном у високих дозах у монорежимі. Пацієнти були рандомізовані на групи у співвідношенні 2:1. У 1-й групі (n=302) застосовували помалідомід (4 мг/добу перорально у 1-21-й день 28-денного циклу) + низькі дози дексаметазону (40 мг/добу перорально у 1-й, 8, 15 та 22-й дні). Учасники 2-ї групи (n=153) отримували високодозовий режим гормональної терапії: дексаметазон по 40 мг/добу перорально у 1-4-й, 9-12-й та 17-20-й дні. Лікування проводилося до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Після медіани спостереження 10 міс отримано такі результати: медіана ВБП у групі помалідомід + низькі дози дексаметазону становила 4,0 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 3,6-4,7), у групі високодозового лікування дексаметазоном – 1,9 міс (95% ДІ 1,9-2,2; рис. 1). При фінальному аналізі медіана ЗВ була істотно більшою у групі

Таблиця 1. Критерії діагностики ММ за IMWG [5]

IgM-MGUS	Не IgM-MGUS	ММ із млявим перебігом	Активна ММ
<ul style="list-style-type: none"> Сироватковий IgM <30 г/л Лімфоплазматична інфільтрація КМ <10% Відсутні конституційні симптоми, анемія, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія або інші ознаки ураження органів, які можна віднести до основного лімфопроліферативного розладу 	<ul style="list-style-type: none"> Сироватковий М-моноклональний протеїн <30 г/л Моноклональні плазматичні клітини в КМ <10% Невідповідність критеріям CRAB та відсутність амілоїдозу, який можна віднести до порушення проліферації плазматичних клітин 	<p>Необхідна наявність обох критеріїв:</p> <ul style="list-style-type: none"> М-протеїн ≥30 г/л (у сироватці крові) або ≥500 мг/добу (у сечі) та/або плазматичні клітини в КМ ≥10-60% Невідповідність критеріям CRAB та відсутність амілоїдозу 	<ul style="list-style-type: none"> Плазматичні клітини в КМ ≥10% або підтверджена шляхом біопсії плазмоцитома ≥1 ознака CRAB або біомаркер злоякісного перебігу

CRAB: C (Calcium [elevated]) – гіперкальціємія (>2,65 ммоль/л, або >11,5 мг/дл); R (Renal failure) – ниркова недостатність (рівень креатиніну сироватки крові >177 мкмоль/л, або >2 мг/дл); A (Anemia) – анемія (вміст гемоглобіну <100 г/л або нижчий за нижню межу норми більш ніж на 20 г/л); B (Bone lesions) – літчні ураження кісток, остеопороз.

Біомаркери злоякісного перебігу:

- моноклональні плазматичні клітини в КМ ≥60%;
- співвідношення легких ланцюгів (Light chains) ≥100 (каппа) або ≤0,01 (лямбда);
- зміни на МРТ (>1 літчного вогнища >5 мм у діаметрі).

MGUS – моноклональна гаммапатія невизначеного генезу – безсимптомна передзлоякісна стадія, яка майже завжди передеє ММ.

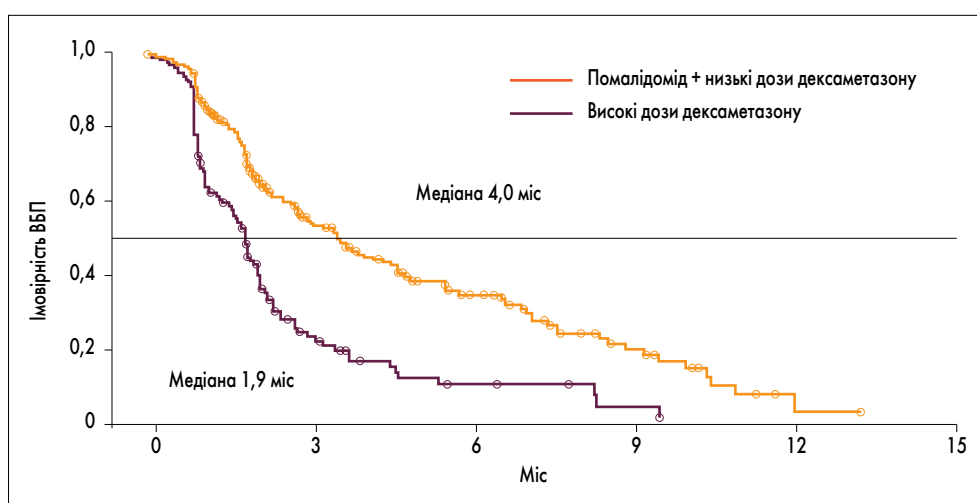


Рис. 1. ВБП у дослідженні ММ-003

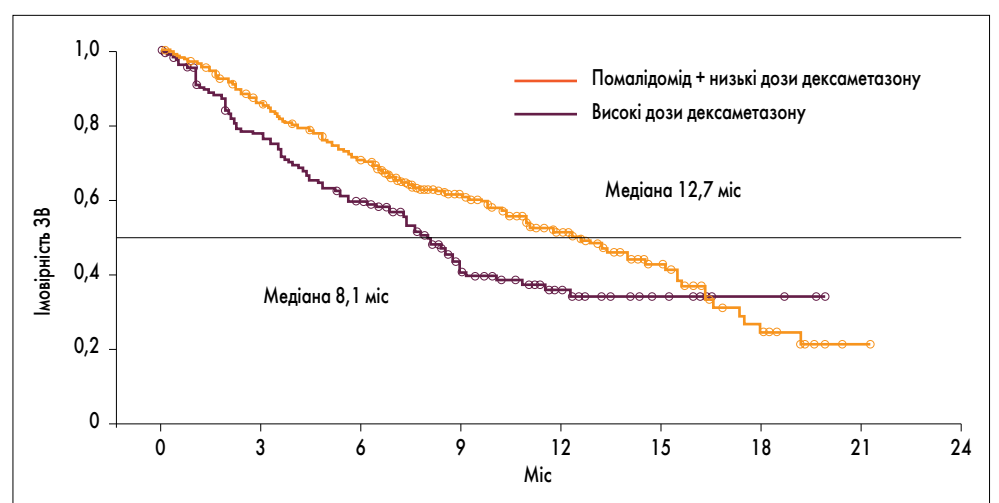


Рис. 2. ЗВ у дослідженні ММ-003

Таблиця 2. Результати дослідження OPTIMISM

ВБП	PVd	Vd	BP (95% ДІ)	P
Первинна точка – медіана ВБП, міс	11,2	7,1	0,61 (0,49-0,77)	<0,0001
• Гематологічна відповідь, часткова відповідь, %	82,2	50,0	–	–
• Дуже добра часткова відповідь, %	52,7	18,3	–	–
Медіана ВБП у пацієнтів, у яких проведена 1 попередня лінія терапії, міс	20,7	11,6	0,54 (0,36-0,82)	0,0027
• 12 міс, %	68	48	–	–
• 18 міс, %	50	33	–	–

PVd – схема помалідомід + бортезоміб + дексаметазон; Vd – схема бортезоміб + дексаметазон; BP – відносний ризик.
Медіана тривалості лікування за схемою PVd 8,8 міс, за Vd – 4,9 міс. Середній час спостереження 15,9 міс.

помалідомід + дексаметазон порівняно з групою високодозового режиму з дексаметазоном (12,7 міс; 95% ДІ 10,4-15,5 та 8,1 міс; 95% ДІ 6,9-10,8 відповідно; рис. 2). Найпоширенішими гематологічними побічними явищами (ПЯ) 3-4 ступеня у групах помалідомід + низькі дози дексаметазону та високодозового режиму дексаметазону були нейтропенія (у 43 (48%) із 300 хворих та у 24 (16%) зі 150 хворих відповідно), анемія (у 99 (33%) та 55 (37%) відповідно), тромбоцитопенія (у 7 (22%) та 39 (26%)). Серед негематологічних ПЯ 3-4 ступеня були пневмонія (у 38 (13%) та 12 (8%)), біль у кістках (у 21 (7%) та 7 (5%)), втома (у 6 (5%) та 9 (6%)).

Таким чином, пероральний режим помалідомід + низькі дози дексаметазону може розглядатися як ефективний варіант лікування у пацієнтів з РРММ. Терапія була однаково ефективна при стандартному і високому цитогенетичному ризику [13].

Дослідження STRATUS

Метою дослідження STRATUS (MM-010) було оцінити ефективність і безпеку режиму помалідомід + низькі дози дексаметазону у пацієнтів з РРММ і несприятливим прогнозом. Як і в попередньому дослідженні, критеріями включення були наявність хвороби та попереднє лікування бортезомібом і леналідомідом. Помалідомід застосовувався в дозі 4 мг/добу у 1-21-й день 28-денного циклу, дексаметазон – 40 мг/добу (у хворих старше 75 років – 20 мг/добу) у 1-й, 8, 15 та 22-й дні циклу до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Загалом у дослідженні було включено 682 пацієнти. Медіана спостереження склала 16,8 міс. Медіана ВБП та ЗВ у пацієнтів досягли 4,6 та 11,9 міс, загальний рівень відповіді – 32,6%, тривалість відповіді – 7,4 міс. Найпоширенішими гематологічними ПЯ 3-4 ступеня були нейтропенія (у 49,7%), анемія (у 33,0%) та тромбоцитопенія (у 24,1%), негематологічними ПЯ – пневмонія (у 10,9%) та втома (у 5,9%). Венозна тромбоемболія та периферична нейропатія 3-4 ступеня були рідкісними ПЯ (по 1,6%).

STRATUS (MM-010) на сьогодні є найбільшим дослідженням, у якому оцінено ефективність та безпеку режиму помалідомід + низькі дози дексаметазону у пацієнтів із РРММ. Отримані дані підтверджують, що режим забезпечує клінічно значущі переваги та, як правило, добре переноситься пацієнтами [14].

Дослідження OPTIMISM

Окремої уваги заслугове рандомізоване відкрите дослідження OPTIMISM – єдине дослідження III фази, результати якого засвідчили покращення ВБП у пацієнтів з ранньою стадією РРММ, котрі мали рефрактерність до леналідоміду, на 70%. У дослідженні були включені 559 пацієнтів зі 133 лікарень і дослідницьких центрів 21 країни. Попередньо пацієнти отримали щонайменше 2 курси терапії леналідомідом, у 71% хворих до нього була рефрактерність. Пацієнти були рандомізовані на 2 групи: 281 хворий отримували потрійну терапію (помалідомід 4 мг/добу у 1-14-й день + бортезоміб 1,3 мг/м² у 1-й, 4, 8 і 11-й дні 1-8-го циклу + дексаметазон 20 мг/добу), решта 278 пацієнтів – лікування без помалідоміду

(бортезоміб 1,3 мг/м² + дексаметазон 20 мг/добу). В осіб старше 75 років дексаметазон застосовувався в дозі 10 мг/добу.

У групі помалідоміду медіана ВБП була істотно вищою, ніж у пацієнтів, які його

не отримували (11,2 міс; 95% ДІ 9,66-13,73 та 7,1 міс; 95% ДІ 5,88-8,48 відповідно). У групі помалідоміду також зафіксована вища частота гематологічної відповіді (табл. 2).

Найпоширенішими ПЯ 3/4 ступеня на тлі лікування помалідомідом та без нього були нейтропенія (42 проти 9%), інфекції (31 проти 18%) і тромбоцитопенія (27 проти 29%) [16]. Безпека помалідоміду залишалася керованою відповідно до профілю токсичності.

Пацієнтам з ММ, які отримують лікування помалідомідом, для запобігання виникненню тромботичних ускладнень призначається антикоагулянтна терапія (якщо вона не протипоказана). Пацієнтам з нейтропенією 3-4 ступеня, що розвинулася під час лікування помалідомідом, слід розглянути можливість профілактичного призначення препаратів колонієстимулювального

фактора. Слід мати на увазі, що помалідомід, як і леналідомід, схожий за структурою з талідомідом та має тератогенний ефект. Тому при застосуванні помалідоміду пацієнтка та її партнер повинні суворо дотримуватися програми запобігання вагітності.

Отже, результати проспективних досліджень комбінованих режимів на основі помалідоміду якісно змінили алгоритм прийняття рішення щодо тактики лікування пацієнтів з рефрактерною ММ. Можливість використання імуномодуляторів III покоління як терапії порятунку з контролем профілем безпеки дозволить забезпечити пацієнтів тривалою гематологічною відповіддю при хорошій переносимості препаратів.

Список літератури знаходиться в редакції.



ВІСТА
НОВІ МОЖЛИВОСТІ,
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ



Помалідомід-Віста

Помалідомід 4 мг

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ В ГЕМАТОЛОГІЇ



Synthron ВИРОБНИЦТВО:
Сітон Хіспанія, С.Л.

PVd (помалідомід + бортезоміб + низькі дози дексаметазону)

- Пріоритетна схема лікування рефрактерної, рецидивної множинної мієломи у пацієнтів, які раніше отримали не менше ніж один курс лікування [1]
- **Переваги:** застосування триплету PVd (помалідомід + бортезоміб + низькі дози дексаметазону) істотно подовжує виживаність без прогресування – 11,2 міс – порівняно з Vd (бортезоміб + дексаметазон) – 7,1 міс [2]

Pd (помалідомід + низькі дози дексаметазону)

- Пріоритетна схема лікування рефрактерної, рецидивної множинної мієломи у пацієнтів, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії [3-4]
- **Переваги:** при застосуванні схеми Pd (помалідомід + низькі дози дексаметазону) істотно подовжується медіана загального виживання – 12,7 міс – у порівнянні з високими дозами дексаметазону – 8,1 міс [5]

Література:
1. Richardson P., Roccaliguera A.O., Beksas M, et al. Pomalidomide, bortezomib and low dose dexamethasone vs bortezomib and low-dose dexamethasone in lenalidomide exposed patients with relapsed or refractory multiple myeloma: phase 3 OPTIMISM trial. J Clin Oncol. 2018; 36(15): suppl. Abstract 8001. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8001.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Помалідомід-Віста (Pomalidomide-Vista).
3. NCCN guidelines, version 4.2020, Multiple Myeloma.
4. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and COO Joint Clinical Practice Guideline, 2019.
5. San Miguel J., Weisel K., Moreau P., et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013; 14(11): 1055-66. DOI: 10.1016/S1473-2045(13)70380-2. PMID: 24007748.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Помалідомід-Віста. Склад, Діагностика, Лікування. Фармакологічні властивості. Помалідомід чинить пряму протимієломо-протипулинну й імуномодулюючу дію та пригнічує живлення стромальних клітин, які сприяють росту клітин множинної мієломи. Підсилює клітинний імунітет, опосередкований Т-клітинами та природними кіллірами, та інгібує вироблення прозапальних цитокінів (наприклад, TNF та IL-6) моноцитами. Показання. Помалідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном показаний для лікування дорослих пацієнтів із множинною мієломою, які раніше отримували не менше ніж один курс лікування, що включав бортезоміб, Помалідомід у комбінації з дексаметазоном показаний для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом і бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії. Рекомендована початкова доза помалідоміду становить 4 мг двічі на день з 1-го по 14-й день та повторним цілому через 21 день. Помалідомід застосовується у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном, початкова доза бортезомібу становить 1,3 мг/м², вводить внутрішньовенно або перорально. Протипоказання. Вагітність. Жінки дітородного віку, якщо не виконано всі умови програми із запобігання вагітності. Пацієнти чоловічої статі, які не в змозі виконувати необхідні контрацептивні заходи. Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Сітон Хіспанія, С.Л.

Реєстраційне посвідчення
№ UA/18299/01/03.
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
№ 2032 від 04.09.2020,
термін дії по 13.05.2025.

vista.org.ua
vista-mediclub.com