

Нові інгібітори протеасом у терапії множинної мієломи

Множинна мієлома (ММ) – злоякісна пухлина з переважною локалізацією патологічного процесу в кістковому мозку, морфологічним субстратом якої є плазматичні клітини. ММ – невиліковне захворювання, але досягнуто значного прогресу в розумінні його патогенезу та розробленні нових терапевтичних стратегій. В останні роки велике значення приділяється вибору оптимальної схеми лікування та використанню нових препаратів, таких як іксазоміб, що сприяє покращенню прогнозу та якості життя пацієнтів. На конференції «Діагностика та лікування гематологічних захворювань», яка відбулася 11-12 травня, провідні експерти поділилися власним досвідом ведення пацієнтів із ММ.



Завідувачка відділення онкогематології ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ) Тетяна Вікторівна Каднікова представила доповідь «Алгоритми вибору схеми лікування хворих на ММ».

– За даними Національного канцер-реєстру за 2020 р., загальна кількість хворих на рак в Україні становила 1,2 млн. При цьому щорічно відзначається значне збільшення кількості нових випадків раку. Так, за даними бюлетеня Національного канцер-реєстру України за 2020 р., зафіксовано 138 5009 нових випадків раку. Злоякісне гематологічне захворювання мали майже 60 тис. пацієнтів із загальної когорти онкохворих, з них близько 4000 – ММ. Звичайно, епідеміологічні дані в Україні є неточними та не відповідають реальній картині захворюваності та смертності. У США та Європі щорічно реєструється близько 20 тис. нових випадків ММ. Захворюваність на ММ у Європі становить 4,1 на 100 тис. населення, а у США – 4,3. Такі відмінності у показниках, ймовірно, свідчать, що не всі пацієнти з ММ включені в канцер-реєстр.

Завдяки появі нових препаратів через кожні 10 років загальна вживаність (ЗВ) хворих на ММ підвищується. За світовими даними, медіана ЗВ у 2010 р. склала 73 міс, тоді як в Україні на той час 5-річна ЗВ у хворих цієї групи не перевищувала і 20% (S.K. Kumar, 2008; 2014; D. Robinson, 2014). Такі дані пов'язані, ймовірно, з поганою діагностикою, зокрема виявленням ММ на поширених стадіях захворювання.

Відповідно до рекомендацій Міжнародної робочої групи з мієломи (International Myeloma Working Group – IMWG, 2014), діагноз ММ встановлюється згідно з такими критеріями:

- наявність $\geq 10\%$ плазматичних клітин у кістковому мозку або підтверженої біопсії кісткової чи екстремедулярної плазмоцитомі;
- будь-який один або більше з таких факторів, що визначають активну ММ:
 - вміст кальцію на $0,25$ ммоль/л (>1 мг/дл) перевищує верхню межу норми або $>2,75$ ммоль/л (>11 мг/дл);
 - ниркова недостатність (рівень креатиніну >2 мг/дл або >177 мкмоль/л) чи кліренс креатиніну <40 мл/хв;
 - анемія (вміст гемоглобіну <10 г/дл або на 2 г/дл нижчий за нижню межу норми);
 - одне чи більше остеолітичних уражень на рентгенограмі скелета, комп'ютерній томограмі або позитронно-емісійній комп'ютерній томографії із фтордезоксиглюкозою;
 - $\geq 60\%$ клональних плазматичних клітин у кістковому мозку;
 - співвідношення вільних легких ланцюгів (ВЛЛ) імуноглобулінів (Ig)

сироватки крові ≥ 100 та концентрація ВЛЛ Ig 10 мг/дл або вище;

- >1 вогнищевого ураження ≥ 5 мм, виявленого на магнітно-резонансній томографії (S.V. Rajkumar, 2014).

Що стосується доступності діагностичних процедур в Україні, то зараз Програмою медичних гарантій покриваються цитологічне, патологічне й імуногістохімічне дослідження кісткового мозку, загальний і біохімічний аналізи крові, а також інструментальні дослідження – рентгенографія, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія. На жаль, обмежено доступні (тобто оплачуються власними коштами пацієнтів) цитогенетичне дослідження та електрофорез сироваткових білків (SPEP), електрофорез білків сечі (UPEP), електрофорез із імунофіксацією сироватки (SIFE), електрофорез із імунофіксацією сечі (UIFE).

Важливо зауважити, що на сьогодні з метою стадіювання ММ прийнято використовувати переглянуту Міжнародну систему стадіювання ММ (Revised Multiple Myeloma International Staging System – R-ISS), яка є модифікованою версією Міжнародної системи стадіювання ММ (ISS), розробленою для точнішого прогнозування прогресування захворювання та виживаності пацієнтів з ММ (A. Palumbo, 2015). Основними відмінностями між R-ISS та ISS є врахування цитогенетичних аномалій та оцінка ризику прогресування захворювання на основі тріади факторів. З метою оцінки прогнозу ММ рекомендовано використовувати класифікацію mSmart 2.0 – комплексну систему оцінювання прогнозу та вибору лікування ММ, яка враховує біологічні та генетичні фактори. Вона дає змогу визначити ризик прогресування захворювання на основі різних факторів, включаючи генетичні аномалії, вік, стадію захворювання та ін. mSmart 2.0 також враховує доступні терапевтичні можливості та стратегії лікування, що допомагає вибрати оптимальний режим терапії для кожного пацієнта.

Протягом останніх десятиріч досягнуто значного прогресу в лікуванні ММ завдяки впровадженню нових лікарських засобів. Так, у 2003 р. було презентовано бортезоміб, перший препарат класу інгібіторів протеасом (ІП), який було затверджено для лікування ММ. У 2006 р. впроваджено талідомід і леналідомід, у 2012 р. – карфілзоміб. Застосування нових препаратів сприяло високій ефективності контролю пухлинного процесу, але ЗВ значно не змінилася. Важливо зауважити, що у зазначені роки

препарати для лікування ММ зареєстровані за кордоном, в Україні їх впроваджено значною пізніше. Наприклад, леналідомід в Україні з'явився лише у 2020 р. На жаль, ця тенденція зберігається й досі.

ММ є досить агресивним захворюванням, небагато пацієнтів доживають до 3-ї і наступних ліній терапії. За даними K. Yong та співавт. (2016), з кожною новою лінією терапії втрачаються 15–35% пацієнтів. Ця статистика підкреслює важливість вибору оптимальної терапевтичної стратегії для пацієнтів з ММ. З моменту виявлення хвороби поступово звужується спектр лікувальних опцій, це зумовлює високий ризик прогресування захворювання та погіршення прогнозу. Тому збільшення ефективності лікування на кожній лінії стає критичним завданням. Сьогодні в Україні доступні майже всі наявні у світі опції лікування ММ.

Тактика лікування пацієнтів з ММ залежить від того, чи є пацієнт кандидатом на аутологічну трансплантацію стовбурових клітин (АТСК). За сучасними рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology – ESMO) і Національної онкологічної мережі США (The National Comprehensive Cancer Network – NCCN), золотим стандартом терапії є комбінація бортезоміб + леналідомід + дексаметазон (VRd).

Сучасні дані свідчать, що у більшості пацієнтів з ММ розвивається рецидив захворювання. Критеріями рецидиву ММ є збільшення рівня М-протеїну, кількості плазматичних клітин, ураження кісток, поява м'якотканинних плазмоцитом і гіперкальціємія. При контролі перебігу ММ також відзначається збільшення ВЛЛ Ig більше ніж на 100 мг/л. Розрізняють клінічний і біохімічний рецидив ММ, які потребують різної тактики ведення (табл. 1).

При клінічному рецидиві захворювання необхідне лікування. Він визначається наявністю однієї з таких ознак: поява нової м'якотканинної плазмоцитомі або вогнища ураження кісток; збільшення розмірів плазмоцитомі чи уражень кісток на $\geq 50\%$; гіперкальціємія, анемія, ниркова недостатність, підвищення густини крові, що потребує корекції.

У свою чергу, біохімічний рецидив визначається зміною лабораторних показників. При цьому рекомендоване активне спостереження за хворим (S.V. Rajkumar, 2011; H. Ludwig, 2012). Винятком є збільшення рівня М-протеїну при повторному дослідженні у 2 рази (інтервал між

дослідженнями не більше 2 міс), а також виявлення у двох послідовних дослідженнях хоча б однієї з наведених ознак:

- збільшення вмісту М-протеїну >10 г/л;
- збільшення експресії білка Бенс-Джонса в сечі >500 мг/добу;
- збільшення ВЛЛ Ig ≥ 200 мг/л (при патологічному співвідношенні) або збільшення залучених ВЛЛ Ig $>25\%$ (P. Sonneveld, 2017).

Вибір тактики лікування при рецидиві ММ залежить від попередньої терапії, часу, що минув після проведення 1-ї лінії, відповіді пацієнта, характеристик пухлини та самого пацієнта, побажань пацієнта, а також доступності лікарських засобів на момент лікування. Сучасні дані свідчать, що трьохкомпонентна схема терапії має переваги над двокомпонентною. Останній варіант лікування може бути розглянутий в ослаблених пацієнтів.

За рекомендаціями ESMO (2021) та NCCN (2023), терапія при рецидиві ММ залежить від 1-ї лінії лікування. Пацієнтів розподіляють на декілька підгруп залежно від чутливості до отримуваних у попередній лінії препаратів (M.A. Dimopoulos, 2021).

Проривом у лікуванні ММ стало впровадження селективного ІП іксазомібу. Сучасні дані свідчать, що іксазоміб виявився ефективним у контролі пухлинного процесу та покращенні ЗВ хворих на ММ. На підставі результатів дослідження TOURMALINE-MM1 іксазоміб у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном (схема IRd) затверджений багатьма регуляторними органами для лікування пацієнтів з рецидивною і рефрактерною (р/р) ММ, які отримали ≥ 1 ліній терапії, у тому числі в США (2015 р.) та в Європі (2016 р.; B. Muz, 2016; P. Moreau, 2016). Для пацієнтів з ММ, які отримали ≥ 1 ліній терапії, рекомендована схема лікування IRd включає іксазоміб у дозі 4 мг 1 раз на тиждень у 1-й, 8 та 15-й дні 28-денного циклу у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном.



Про місце перорального ІП іксазомібу в лікуванні ММ розповіла провідний науковий співробітник відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), кандидат медичних наук Ірина Борисівна Титоренко.

– Плазматичні клітини, з яких розвивається ММ, є термінально диференційованими В-лімфоцитами, що відповідають за продукцію моноклональних антитіл. Одна плазматична клітина за одну хвилину може виробити декілька тисяч молекул патологічного білка, що і є патогенетичною основою розвитку ММ. Відповідно інгібування цих плазматичних клітин відіграє важливу роль у лікуванні захворювання. Клітини ММ особливо сприйнятливі до пригнічення протеасом через їх проліферативну природу, надмірну продукцію дефектних білків і залежність від сигнальних шляхів, що регулюються протеасомами (S. Lub et al., 2016; B. Muz et al., 2016).

Продовження на стор. 10.

Таблиця 1. Критерії рецидиву ММ

М-протеїн	Плазматичні клітини	Кістки	Плазмоцитомі	Гіперкальціємія
Збільшення вмісту М-протеїну на $\geq 25\%$ від мінімально досягнутого рівня: в сироватці крові на 5 г/л, в сечі – на 200 мг/добу	Кількість плазматичних клітин у кістковому мозку $\geq 10\%$	Поява нових вогнищ у кістках або збільшення розмірів уже наявних вогнищ	Поява м'якотканинних плазмоцитомі або збільшення їхніх розмірів	Рівень кальцію сироватки крові $>11,5$ мг/дл (або $>2,65$ ммоль/л)

Нові інгібітори протеасоми у терапії множинної мієломи

Продовження. Початок на стор. 9.

Протеасома, активна у розщепленні білків, називається 26S-протеасомою. ІП блокують активність цієї протеасоми, заважаючи розкладанню білків, які необхідні для виживання та розмноження плазматичних клітин. Усі ці процеси призводять до накопичення плазматичних клітин в ендоплазматичному ретикулумі, що сприяє їх стресу та зниженню виживаності.

Іксазоміб – пероральний борвмісний ІП. Механізм дії іксазомібу подібний до такого інших ІП. Зв'язуючись з активним центром протеасоми, він пригнічує його функцію. Це призводить до накопичення пошкоджених білків у клітині й активації стресового відгуку, що може сприяти зниженню виживаності плазматичних клітин. Перевагою препарату є те, що іксазоміб призначений для перорального застосування, а значить – є більш зручним для пацієнтів порівняно з іншими ІП, які вводять способом ін'єкцій.

Нині відомо понад 160 міжнародних досліджень щодо ефективності іксазомібу в лікуванні ММ. Першими дослідженнями щодо застосування іксазомібу при ММ були TOURMALINE-MM1, -MM2, -MM3, -MM4, -MM5 та -AL1, їх коротка характеристика наведена в таблиці 2.

TOURMALINE-MM1 – подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження III фази, у якому порівнювали схеми IRd та плацебо + Rd у пацієнтів з р/рММ. Згідно з отриманими результатами, при застосуванні схеми IRd відзначено значуще покращення виживаності без прогресування (ВБП). Так, спостереження упродовж 15 міс після застосування схеми з іксазомібом засвідчило 6-місячне збільшення ВБП порівняно з контрольною групою (медіана 20,6 проти 14,7 міс), що зумовило подовження медіани ВБП на 40% (рис. 1; P. Moreau, 2016). Отримані дані продемонстрували, що додавання іксазомібу до схеми Rd забезпечує вирішення проблеми низької ВБП, пов'язаної

з цитогенетикою високого ризику (M.V. Mateos, 2017; H. Avet-Loiseau, 2017). При застосуванні IRd ВБП була довшою, ніж при використанні плацебо + Rd, незалежно від кількості попередніх ліній терапії або їх типу. Також у групі IRd спостерігалось покращення усіх вторинних кінцевих точок і поглиблення відповіді з часом.

У 2021 р. були оприлюднені результати остаточного аналізу у рамках дослідження TOURMALINE-MM1, згідно з якими збільшення ЗВ спостерігалось в попередньо визначених підгрупах пацієнтів із несприятливими характеристиками: з цитогенетикою високого ризику, осіб, які не отримали більш інтенсивне лікування, з ММ III стадії за R-ISS, а також рефрактерних до попереднього лікування (P.G. Richardson, 2021). Остаточний аналіз також продемонстрував, що пацієнти, які отримували терапію за схемою IRd, мали потребу в меншій кількості наступних ліній терапії. Медіана для групи IRd становила 2 лінії лікування, для групи плацебо + Rd – 3 лінії, тобто ці пацієнти частіше змінювали терапію після прогресування захворювання. Згідно з отриманими даними, ЗВ пацієнтів групи IRd була вищою, ніж у контрольній групі.

Важливо зазначити, що протягом 7-річного спостереження не виявлено нових або додаткових побічних явищ, вони були майже зіставні в обох досліджуваних групах. Побічними явищами ≥ 3 ступеня тяжкості були тромбоцитопенія та діарея, їх реєстрували на 25% частіше у групі IRd порівняно з групою плацебо + Rd.

Ще одним важливим фактором оцінки ефективності та безпеки терапії є якість життя пацієнтів. За даними остаточного аналізу, на фоні терапії IRd якість життя пацієнтів зберігається.

Порівняння ефективності іксазомібу продемонстрована в іншому рандомізованому багаточетровому подвійному сліпому дослідженні III фази

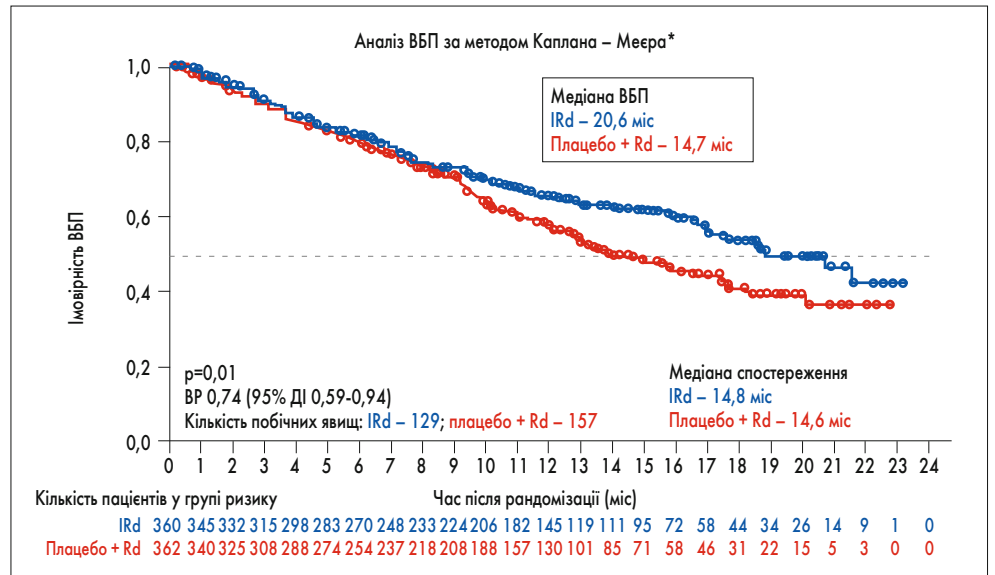


Рис. 1. Значуще покращення ВБП у дослідженні TOURMALINE-MM1

ДІ – довірчий інтервал; ВР – відношення ризику.
* Популяція всіх рандомізованих пацієнтів.

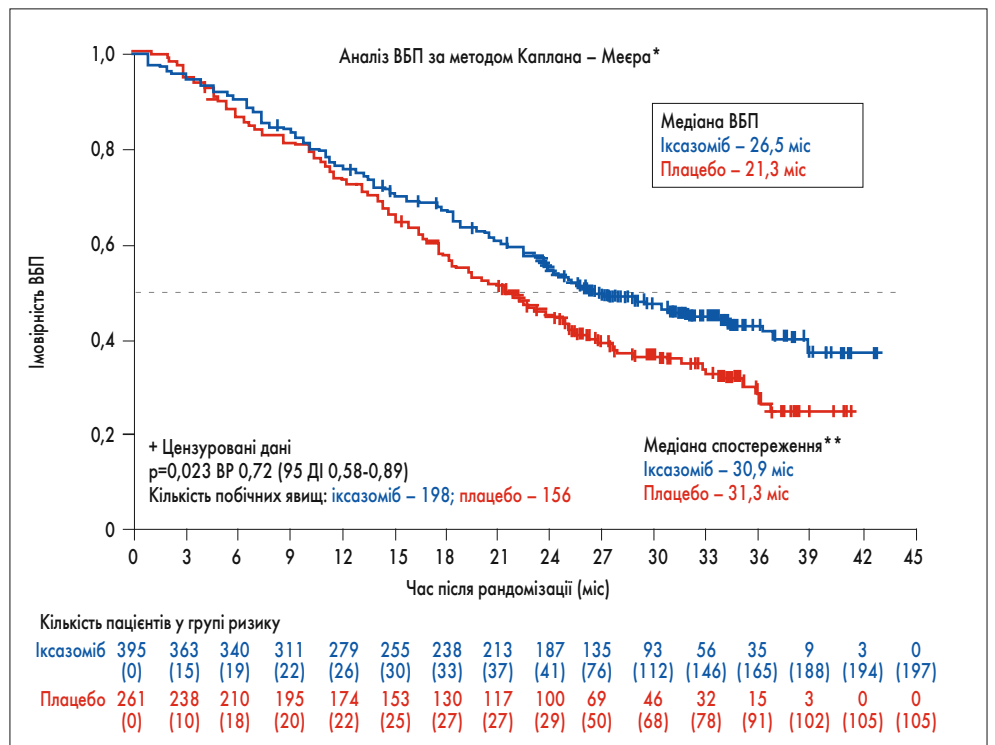


Рис. 2. Покращення первинної кінцевої точки ВБП у дослідженні TOURMALINE-MM3

* Популяція всіх рандомізованих пацієнтів; ** первинний (остаточний) аналіз ВБП.

Захворювання	Фаза	Дослідження	Характеристика дослідження	Лінія терапії	Результати*
ММ	III	TOURMALINE-MM1	Застосування схеми IRd порівняно зі схемою плацебо + Rd при р/рММ (C16010; NCT01564537) та китайське дослідження продовження терапії (CCS; NCT01564537)	2+	Первинний аналіз, остаточний аналіз** та субаналізи
		TOURMALINE-MM2	Використання схеми IRd порівняно зі схемою плацебо + Rd у дорослих пацієнтів з ВДММ, яким не підходить ТСК (C16014, NCT01850524)	1	Первинний аналіз (другий ІА)
		TOURMALINE-MM3	Застосування іксазомібу як підтримуючої терапії порівняно з плацебо у пацієнтів ВДММ, які перенесли АТСК (C16019; NCT02181413)	1	Первинний аналіз та субаналізи
		TOURMALINE-MM4	Використання іксазомібу як підтримуючої терапії порівняно з плацебо у пацієнтів з ВДММ, яким не призначали ТСК (C16021; NCT02312258)	1	Первинний аналіз (перший ІА) та субаналізи
	II	TOURMALINE-MM5	Застосування схем Id та Pd у пацієнтів з р/рММ (C16029; NCT03170882)	3+	Первинний аналіз (остаточний аналіз)
Амілодоз легких ланцюгів	III	TOURMALINE-AL1	Схема Id порівняно з певними схемами за вибором лікаря при р/р амілодозі легких ланцюгів (C16011; NCT01659658)	2+	Первинний аналіз та субаналізи

* Станом на 17 травня 2021 р.; ** окрема регіональна розширена частина глобального дослідження TOURMALINE-MM1.
ІА – проміжний аналіз; Id – іксазоміб + дексаметазон; ВДММ – вперше діагностована ММ; Pd – помалідомід + дексаметазон;
Rd – леналідомід + дексаметазон; ТСК – трансплантація стовбурових клітин.

TOURMALINE-MM3. У ньому оцінювали ефективність підтримуючої терапії іксазомібом та плацебо у дорослих пацієнтів з ВДММ після АТСК (M.A. Dimopoulos, 2019). Загалом до аналізу було включено 656 пацієнтів з ВДММ, яких рандомізували на дві групи: перша група отримувала іксазоміб у дозі 3 мг (якщо вони добре переносили терапію, дозу підвищували до 4 мг), друга група – плацебо у 1-й, 8 та 15-й дні 28-денного циклу. Результати дослідження продемонстрували, що при застосуванні іксазомібу відзначалось істотне покращення первинної кінцевої точки ВБП. Так, після періоду спостереження, який становив 31 міс, підтримуюча терапія іксазомібом сприяла зниженню ризику прогресування/смерті на 28%, що відповідає збільшенню ВБП на 39% порівняно з групою плацебо (рис. 2; M.A. Dimopoulos, 2019). Підтримуюча терапія іксазомібом також забезпечила поглиблення відповіді у 139 (46%) із 302 пацієнтів проти 60 (32%) із 187 у групі плацебо (ВР 1,41; 95% ДІ 1,10-1,80; p=0,004). Окрім того, у пацієнтів з підтвердженим поглибленням відповіді було відзначено подовження ВБП порівняно з тими, хто не досяг покращення в кожній групі та в усіх групах лікування (ВР 0,252; p<0,001).

Переваги використання іксазомібу були підтверджені і в інших дослідженнях програми TOURMALINE, в тому числі TOURMALINE-MM4 і -MM5. Про це свідчить і включення іксазомібу у міжнародні рекомендації щодо лікування ММ. Так, у настановах NCCN (2023) зазначено, що іксазоміб рекомендований до застосування як 1-ша лінія терапії (у комбінації з леналідомідом або циклофосфамідом + дексаметазоном) пацієнтам, які є кандидатами на ТСК. Ці ж схеми рекомендовані при р/рММ (NCCN, 2023).

Отже, згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями, використання ІП, зокрема іксазомібу, є варіантом вибору при ММ. Результати серії досліджень TOURMALINE підтверджують ефективність і безпеку застосування іксазомібу при ММ. Отримані дані свідчать про значне зменшення ризику прогресування захворювання та покращення якості життя пацієнтів. Іксазоміб демонструє великий потенціал у досягненні тривалої ремісії та контролю за захворюванням.

Підготувала Анна Сочнева

VV-MEDMAT-88292



TAKEDA — ГЛОБАЛЬНА БІОФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ-ЛІДЕР, У ЦЕНТРІ УВАГИ ЯКОЇ ЗНАХОДИТЬСЯ ПАЦІЄНТ ТА ЙОГО ПОТРЕБИ.

Takeda фокусує свою діяльність на розробці та дослідженнях (R&D) інноваційних препаратів, аби надавати доступ до інноваційної терапії ще більшій кількості пацієнтів. Компанія має три науково-дослідні центри та 36 виробничих майданчиків по всьому світу й щороку інвестує приблизно \$4,5 млрд у науково-дослідний (R&D) сектор.

У всіх наших діях ми керуємось **4-ма ПРІОРИТЕТАМИ:**

- пацієнт;
- довіра;
- репутація;
- бізнес.

R&D НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:



**ГАСТРО-
ЕНТЕРОЛОГІЯ**



НЕВРОЛОГІЯ



ОНКОЛОГІЯ



**РІДКІСНІ
ЗАХВОРЮВАННЯ**



**ТЕРАПІЯ
ДЕРИВАТАМИ
ПЛАЗМИ КРОВІ**



ВАКЦИНИ



ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ TAKEDA В ОНКОЛОГІЇ:

- Лімфома Ходжкіна
- Т-клітинна лімфома
- Множинна мієлома
- Хронічний мієлолейкоз
- Мієлопроліферативні захворювання
- Рак легені
- Солідні пухлини



**ПАЦІЄНТ — У ЦЕНТРІ УВАГИ
ВСЬОГО, ЩО МИ РОБИМО**

Контакти ТОВ «Такеда Україна»:
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; www.takeda.ua



C-ANPROM/UA/OG/0001