

# Терапевтичні можливості при рецидивуючій і рефрактерній множинній мієломі

**Множинна мієлома (ММ) – злякисне новоутворення, в основі якого лежить моноклональна проліферація клітин В-лімфоїдного ростка гемопоєзу, зокрема плазмоцитів, що продукують однорідний імуноглобулін, найчастіше класу G або A. Частка ММ складає 1% у структурі усіх злякисних новоутворень та 10% – у структурі гемобластозів. За порівняно короткий час зроблено вагомий крок у діагностиці та лікуванні ММ, а авторитетні міжнародні організації систематично вдосконалюють підходи до ведення пацієнтів із цим захворюванням.**

**У рамках цьогорічної XII Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань» міжнародний експерт, професор Ягеллонського університету Артур Юрчишин (Краків, Польща) розповів про сучасні аспекти імунотерапії та про лікування рефрактерної/рецидивуючої множинної мієломи (ррММ).**

– Довгий час ММ належала до тих захворювань, які не піддаються лікуванню. Проте за останні десятиліття зроблено значний прорив у цьому напрямі, зокрема завдяки впровадженню імунотерапевтичних стратегій: спочатку завдяки проведенню алlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), далі – застосуванню імунотерапевтичних препаратів (талідомід, леналідомід, помалідомід), які показали високу ефективність та істотно покращили виживаність хворих на ММ. У 2015 р. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США схвалило застосування моноклональних антитіл (даратумумаб та елотузумаб) для лікування ММ. Згодом були розроблені нові підходи до терапії ММ, які включали використання химерного антигенного рецептора Т-клітин, біоспецифічних антитіл, кон'югантів антитіл, інгібіторів контрольних точок (U. Shah et al., 2020).

Помалідомід належить до імуномодулювальних препаратів III покоління, його включено у схеми лікування при ррММ відповідно до оновлених рекомендацій Національної онкологічної мережі США (NCCN) та Європейського товариства медичної онкології (ESMO). Лікарський засіб володіє потрійним механізмом дії:

1) протимієломна дія за рахунок підвищення активності гена-супресора пухлини та пригнічення онкогена, пригнічення клітинного циклу та індукції апоптозу; препарат проявляє свій ефект щодо чутливих і резистентних клітин;

2) протипухлинна дія шляхом пригнічення диференціації остеокластів, продукції факторів росту та ангиогенезу;

3) імуномодулювальний ефект.

Відповідно до клінічних настанов ESMO (2017), алгоритм ведення пацієнта із симптоматичною ММ залежить від того, чи є він кандидатом для проведення аутологічної ТГСК (рис. 1). Основною метою індукційної терапії є досягнення якомога глибшої відповіді, щоб подовжити тривалість і підвищити якість життя пацієнта. При неефективності 1-ї лінії терапії існує кілька терапевтичних опцій (терапія 2-ї та 3-ї лінії представлена на рис. 2), які спрямовані на подовження виживаності з найменшою токсичністю для пацієнта. Лікування при 2-му та наступних рецидивах ММ повинне відповідати таким критеріям: характеризуватися хорошою переносимістю, бути легким у застосуванні, покращувати якість життя пацієнта (рис. 3; P. Moreau et al., 2017).

На кожному з етапів лікування пацієнтів з ММ є місце застосуванню імуномодулювального засобу:

- при вперше встановленому діагнозі множинна мієлома можливе застосування леналідоміду/талідоміду як індукційної терапії перед ТГСК, після ТГСК – як консолідаційної та підтримувальної терапії, а також у складі менш інтенсивного режиму у не кандидатів для ТГСК;

- у 1-й та 2-й ліній терапії леналідомід є основою подвійних і потрійних схем при рецидиві хвороби після застосування бортезомібу чи іншого імуномодулювального засобу;
- помалідомід є базисним препаратом для лікування хворих із 2-м та наступними рецидивами захворювання.

Одними з терапевтичних опцій у хворих на ррММ, у яких не досягнута відповідь на попередній ліній терапії, є помалідомід + дексаметазон + циклофосфамід, або іксазомиб, або обидва препарати, або даратумумаб, або елотузумаб.

У відкритому рандомізованому дослідженні III фази ММ-003 схема помалідомід + низькі дози дексаметазону забезпечила значно кращий ефект, ніж монотерапія високими дозами

дексаметазону: медіана виживаності без прогресування (ВБП) в групах складала 4,0 та 1,9 міс відповідно, медіана загальної виживаності (ЗВ) – 12,7 та 5,7 міс відповідно (S.J. Miguel et al., 2013; G. Morgan et al., 2015). Слід зазначити, що у пацієнтів досягається відповідь на терапію помалідомідом навіть після 5 попередніх курсів лікування, у яких була виявлена резистентність до бортезомібу, леналідоміду чи обох агентів (M.A. Dimopoulos et al., 2015).

У Франції було проведено національне багатопроцентне неінтервенційне дослідження MIROIR за участю 1092 хворих із ррММ, у якому оцінювали ефективність помалідоміду в клінічній практиці. Медіана ВБП у пацієнтів, які раніше отримували леналідомід (n=512) або інше лікування (n=580), безпосередньо перед початком терапії помалідомідом становила 4,7 та 5,2 міс відповідно. Медіана ВБП залежала від кількості проведених ліній терапії (≤2/3/≥4 попередніх ліній терапії – 6,2; 4,0 та 4,4 міс відповідно), віку хворих (<75/≥75 років – 5,4 та 4,0 міс відповідно). У всій популяції медіана ЗВ складала 18,9 міс (C. Hulin et al., 2017).

Польські вчені провели дослідження зі схожим дизайном, у ході якого оцінювали ефективність різних схем терапії на основі помалідоміду (монотерапія, помалідомід + низькі дози дексаметазону, помалідомід + бортезоміб + дексаметазон). Медіана ВБП у всіх

групах складала 9,7 міс, медіана ЗВ – 12,3 міс. У дослідженні відмічена істотна різниця між показниками залежно від кількості попередніх ліній терапії. Так, при ≤4 ліній терапії медіани ВБП та ЗВ були 18,9 та 29,0 міс. У хворих, які отримували >4 ліній терапії, ці показники дорівнювали 7,0 та 10,9 міс (W. Charlinski et al., 2017).

Таким чином, помалідомід демонструє ефективність у лікуванні хворих на ррММ як у великих дослідженнях, так і в клінічній практиці. Помалідомід + низькі дози дексаметазону є базовою комбінацією для створення потрійних схем терапії з іншими агентами.

У 2019 р. були опубліковані результати великого рандомізованого дослідження III фази OPTIMISM, у якому порівнювали ефективність двох схем терапії у 559 пацієнтів з ррММ, котрі раніше отримували 1-3 цикли леналідоміду: схема 1 (n=281) – потрійна терапія (помалідомід + бортезоміб + дексаметазон – PVD), схема 2 (n=278) – терапія без помалідоміду (бортезоміб + дексаметазон – VD). Усього було передбачено проведення 21 циклу терапії. Серед пацієнтів 70% були рефрактерними до леналідоміду. Первинною кінцевою точкою дослідження була ВБП. Медіана тривалості терапії становила 8,8 міс у групі PVD та 4,9 міс у групі VD. У групі PVD медіана ВБП була значно більшою, ніж у групі VD: 11,2 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 9,66-13,73)



А. Юрчишин

та 7,1 міс (95% ДІ 5,88-8,48) відповідно. Лікування за схемою PVD сприяло зниженню ризику прогресування хвороби та смерті на 39% порівняно з VD. Медіана ВБП у пацієнтів, котрі отримали 1 попередню лінію терапії, становила 20,73 міс у групі PVD та 11,63 міс – VD. Ризик прогресування хвороби або смерті при застосуванні схеми PVD був на 46% нижчим порівняно з VD. Пацієнти, котрі отримували PVD, також мали значно вищий рівень об'єктивної відповіді (82,2% при лікуванні PVD та 50,0% – VD; P.G. Richardson et al., 2019).

Незважаючи на схожу хімічну структуру, імуномодулювальні засоби відрізняються між собою за ефективністю та профілем токсичності. Завдяки зв'язуванню з білком CRBN ці препарати чинять імуномодулювальну дію без розвитку перехресної резистентності. Імуномодулювальні препарати можуть використовуватися як компоненти послідовної терапії і можуть бути основою для подальших терапевтичних стратегій.

## Клінічний випадок

Пацієнтка А., 66 років.

Діагноз: множинна мієлома IgG лямбда.

Історія терапії. Хвора перенесла 5 ліній терапії (із застосуванням імуномодулювальних засобів, бортезомібу та даратумумабу) й аутологічну ТГСК. У 2016 р. отримувала PAD протягом 6 міс, через рефрактерність до лікування переведена на режим CTD протягом 5 міс. Лікування супроводжувалося дуже доброю частковою відповіддю (ддЧВ). У 2017 р. виконано аутологічну ТГСК з ддЧВ. У 2018 р. хвора отримувала лікування MP протягом 2 міс (рефрактерність), далі – даратумумабом протягом 5 міс (рефрактерність), на початку 2019 р. – Rd протягом 4 міс (рефрактерність).

Наступним кроком у лікуванні пацієнтки стало призначення режиму помалідомід + дексаметазон (14 циклів), який забезпечує хороший результат при прогресуванні хвороби на тлі Rd (J.S. Miguel et al., 2013; D.S. Siegel et al., 2019), хорошу комплаєнтність за рахунок перорального прийому ліків. Під час лікування стан пацієнтки був відносно добрим (ECOG 2), рівень M-протеїну знизився на 82%, отримано часткову відповідь.

У ході лікування помалідомідом і дексаметазоном загальні та біохімічні показники крові перебували в межах вікової норми (за винятком тромбоцитів, кількість яких була <100 000), функція нирок – стабільна, що свідчить про хорошу переносимість лікування. Пацієнтка повідомляла про низьку толерантність до фізичних навантажень.

Резюме клінічного випадку:

- незважаючи на часті рецидиви ММ на тлі попередніх ліній терапії, при лікуванні помалідомідом і дексаметазоном отримано стійку відповідь;
- помалідомід був ефективним відразу після попереднього застосування леналідоміду;
- помалідомід ефективний у тих пацієнтів, у котрих не отримано клінічної відповіді на лікування бортезомібом, леналідомідом, даратумумабом та алкілуювальними агентами;
- помалідомід добре переноситься пацієнтами, проте вони потребують регулярного моніторингу гематологічних та біохімічних показників.

Сьогодні відмічається тенденція до збільшення кількості випадків ММ з прогресуючим перебігом, незважаючи на терапію. Це вимагає від кліністів застосування нових підходів до лікування хворих на ррММ. Помалідомід – це ефективний базовий компонент терапії порятунку пацієнтів з рефрактерною до леналідоміду ММ, який в комбінації з іншими агентами (дексаметазоном і бортезомібом у схемі PVD) дозволяє досягти хорошої та стійкої відповіді.

Підготувала Ілона Цюпа

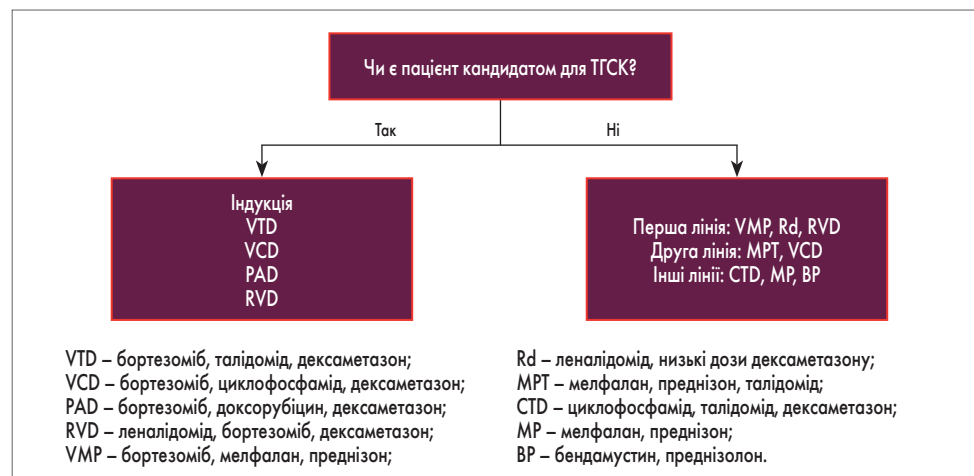


Рис. 1. Перша лінія терапії при симптоматичній ММ поза клінічними дослідженнями (ESMO, 2017)

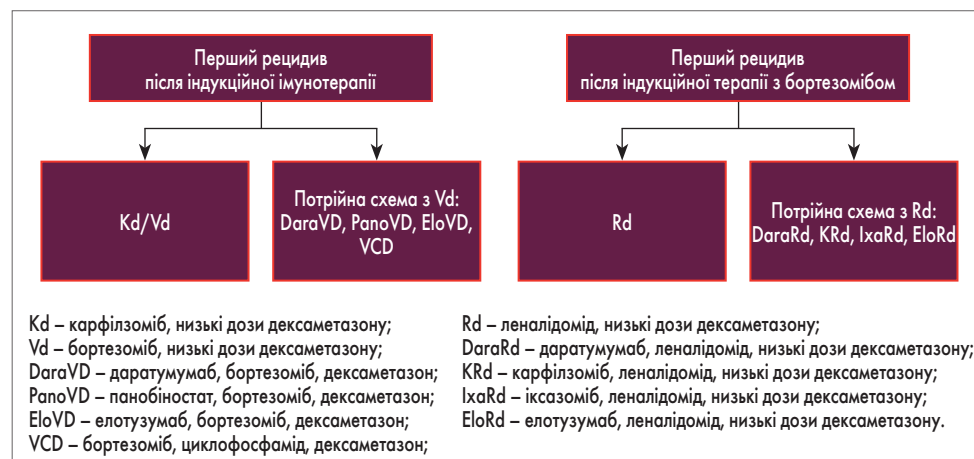


Рис. 2. Терапія при рецидиві ММ після індукційної терапії (ESMO, 2017)



Рис. 3. Терапія після 2-го та подальших рецидивів ММ (ESMO, 2017)



**ВІСТА**  
НОВІ МОЖЛИВОСТІ,  
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ

## Помалідомід-Віста

Помалідомід 4 мг

# НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ В ГЕМАТОЛОГІЇ



**Synthon**

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., Rocafiguera A.O., Beksac 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 OPTIMISMM 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 CCO 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/S1470-2045(13)70380-2. PMID: 24007748.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Помалідомід-Віста. Склад. Діюча речовина: помалідомід; 1 капсула містить 2 мг, 3 мг або 4 мг помалідоміду. Фармакотерапевтична група. Імунодепресанти. Інші імунодепресанти. Код АТХ L04A X06. Фармакологічні властивості. Помалідомід чинить пряму протимієломно-протиухлинну й імуномодулюючу дію та пригнічує живлення стромальних клітин, які сприяють росту клітин множинної мієломи. Підсилює клітинний імунітет, опосередкований Т-клітинами та природними кілерами, та інгібує вироблення протизапальних 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 перорально один раз на день з 1-го по 14-й день із повторним циклом через 21 день. Помалідомід застосовують у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном, початкова доза бортезомібу становить 1,3 мг/м<sup>2</sup>, вводять внутрішньовенно або підшкірно. Протипоказання. Вагітність. Жінки дітородного віку, якщо не виконані 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-medclub.com