

Даратумумаб у лікуванні рецидивів та рефрактерних форм множинної мієломи

За останні 20 років завдяки впровадженню новітніх лікарських засобів вдалося досягти чималого успіху у лікуванні множинної мієломи (ММ), що відображається істотним збільшенням загальної виживаності (ЗВ) хворих. За даними Національного інституту раку США, рівень 5-річної ЗВ хворих на ММ сягає 53,9%. В Україні цей показник більш ніж у 2 рази нижчий і становить 25%. Ці дані показують, що ММ залишається невиліковним захворюванням, і проблема пошуку ефективної терапії для пацієнтів із ним є надзвичайно актуальною. Слід зазначити, що важливою стратегією лікування ММ є консолідація зусиль для проведення максимально ефективної 1-ї та 2-ї лінії терапії, це дозволяє згодом досягти найкращого результату. Пропонуємо читачам цікаві доповіді, які українські науковці представили у рамках майстер-класу «Терапія рецидивів та рефрактерних форм множинної мієломи у 2021 році».



Завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок

розповіла про стандарти та нові підходи в діагностиці та лікуванні рецидивів і рефрактерних форм множинної мієломи (ppMM).

— У 2014 р. були оновлені діагностичні критерії Міжнародної робочої групи з мієломи (International Myeloma Working Group, IMWG). Діагноз симптомної ММ встановлюється на підставі наявності $\geq 10\%$ плазматичних клітин у кістковому мозку (КМ) та/або плазмоцитоми в біопсійному матеріалі ураженої тканини, ≥ 1 критерію CRAB чи біомаркера злоякісного перебігу. Критерії CRAB (C – Calcium elevated; R – Renal failure; A – Anemia; B – Bone) включають гіперкальціємію ($> 2,65$ ммоль/л, або $> 11,5$ мг/дл); ниркову недостатність (рівень креатиніну сироватки крові > 177 мкмоль/л, або > 2 мг/дл); анемію (вміст гемоглобіну < 100 г/л або нижчий за нижню межу норми більше ніж на 20 г/л); ураження кісток (одне або більше остеолітичних вогнищ, виявлених при рентгенографії, комп'ютерній томографії чи позитронно-емісійній томографії). Також було затверджено 3 додаткових біомаркери злоякісного перебігу ММ: наявність $\geq 60\%$ моноклональних плазматичних клітин у КМ, співвідношення залучених/незалучених вільних легких ланцюгів (ВЛЛ) імуноглобулінів сироватки крові > 100 ; > 1 літичного вогнища > 5 мм у діаметрі при виконаній магнітно-резонансній томографії.

У 2016 р. IMWG затвердила оновлені критерії відповіді на терапію при ММ, які наведені у таблиці. Про прогресування хвороби свідчать збільшення на $\geq 25\%$ вмісту М-протеїну сироватки від мінімального досягнутого (абсолютне збільшення в сироватці крові ≥ 5 г/л, в сечі ≥ 200 мг/добу), кількість плазматичних клітин у КМ $\geq 10\%$, поява нових вогнищ у кістках або збільшення розмірів раніше виявлених вогнищ, поява плазмоцитом у м'яких тканинах або збільшення їх розмірів, гіперкальціємія ($> 2,65$ ммоль/л, або $> 11,5$ мг/дл). У разі ММ, яка ідентифікується лише за ВЛЛ, при прогресуванні хвороби має визначатися збільшення різниці рівня залучених і незалучених ВЛЛ на 100 мг/л. Клінічними ознаками рецидиву ММ, при якому може не спостерігатися негативна динаміка рівня М-протеїну, є поява нових плазмоцитом у м'яких тканинах або нових вогнищ у кістках, збільшення розмірів раніше виявлених плазмоцитом чи кісткових вогнищ на 50% (не менше ніж на 1 см), гіперкальціємія ($> 2,65$ ммоль/л, або $> 11,5$ мг/дл) анемія (вміст гемоглобіну на 20 г/л та більше нижчий від норми), підвищення рівня креатиніну (≥ 177 мкмоль/л).

Таблиця. Критерії відповіді на терапію при ММ (S. Kumar et al., 2016)	
Відповідь	Критерії відповіді
Глибока повна відповідь (гПВ)	ПВ при нормальному співвідношенні сироваткових ВЛЛ та відсутності клональних плазматичних клітин у КМ (за даними імуногістохімічного чи імунофлуоресцентного дослідження)
Повна відповідь (ПВ)	Відсутність парапайтеїну в сироватці крові та сечі (за даними імунофіксації) Кількість плазматичних клітин у мієлограмі $\leq 5\%$ Відсутність плазмоцитом м'яких тканин
Дуже добра часткова відповідь (ддЧВ)	М-протеїн у сироватці крові та сечі виявляється лише методом імунофіксації, але при електрофорезі, або $\geq 90\%$ зниження вмісту М-протеїну сироватки Зниження рівня М-протеїну у сечі до < 100 мг/добу При оцінці відповіді на терапію за допомогою визначення сироваткових ВЛЛ необхідним критерієм є зниження на $\geq 90\%$ різниці між залученими та незалученими ВЛЛ
Часткова відповідь (ЧВ)	$\geq 50\%$ зниження рівня М-протеїну сироватки крові і зниження через 24 год М-протеїну у сечі $\geq 90\%$, при цьому абсолютна кількість М-протеїну не має перевищувати 200 мг/добу Якщо аналіз на М-протеїн у сироватці та сечі не інформативний, необхідне зниження на $\geq 50\%$ різниці між залученими та незалученими ВЛЛ у сироватці крові Якщо аналіз на сироваткові ВЛЛ також не інформативний, ЧВ визначається як зменшення на $> 50\%$ плазматичних клітин кісткового мозку складає $\geq 30\%$ Крім вказаних вище критеріїв, також необхідне зменшення на $\geq 50\%$ розміру плазмоцитом м'яких тканин
Мінімальна відповідь	Зниження вмісту М-протеїну сироватки крові на 25-40%, в добовій сечі – на 50-89% (однак абсолютний показник вищий за 200 мг/добу) Зменшення плазмоцитом м'яких тканин на 25-49% Відсутність збільшення розмірів або кількості літичних вогнищ у кістках (розвиток компресійного перелому не виключає відповідь)
Стабілізація захворювання	Не відповідає критеріям ПВ, ддЧВ, ЧВ або прогресуючого захворювання

До 2017 р. показанням до активного лікування ММ був клінічний рецидив хвороби. Однак у кінці 2017 р. з'явилися рекомендації Американського товариства гематологів, у яких були наведені значущі ознаки біохімічного рецидиву, що потребують призначення протирецидивного лікування: подвоєння кількості М-протеїну при повторному дослідженні з інтервалом не більше 2 міс, наявність за даними 2 послідовних досліджень щонайменше однієї з таких ознак: збільшення М-градієнту на > 10 г/л, або збільшення екскреції білка Бенс-Джонса з сечею на > 500 мг/добу, або збільшення залучених ВЛЛ на ≥ 200 мг/л (при аномальному співвідношенні ВЛЛ), або збільшення залучених ВЛЛ $> 25\%$.

Справжній прорив у лікуванні хворих на ММ пов'язаний із появою імуномодулюючих агентів та інгібіторів протеасом. Поступово почали використовувати багатокомпонентні режими лікування, моноклональні антитіла. Завдяки новим методам лікування з 2000 рр. спостерігається стійка динаміка збільшення ЗВ таких хворих.

На сьогодні ММ залишається невиліковним захворюванням. Як правило, після кількох ліній терапії при ММ розвивається рефрактерний рецидив. Крім того, до 3-ї лінії терапії доживає лише третина пацієнтів. Тому вкрай важливо застосовувати максимально ефективне лікування якомога раніше.

Згідно з клінічними настановами Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2021, версія 4), пацієнтам з рецидивом чи прогресуванням симптомної ММ рекомендовані терапії, участь у клінічному дослідженні, аутологічна/алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). Серед терапевтичних режимів із високим рівнем доказовості, які рекомендовані NCCN, пацієнтам з ММ, що раніше отримували терапію, в Україні доступні лише комбінації бортезоміб + леналідомід + дексаметазон (VRD); даратумумаб + бортезоміб + дексаметазон (D-Vd); даратумумаб + леналідомід + дексаметазон

(D-Rd). Серед інших рекомендованих терапевтичних опцій в Україні доступні режими з бендамустином (бендамустин + бортезоміб/леналідомід/ліпосомальний доксорубіцин/циклофосфамід + дексаметазон); циклофосфамід + леналідомід + дексаметазон; помалідомід + циклофосфамід + дексаметазон.

На вибір терапії при рецидиві ММ впливають 3 групи факторів: з боку пацієнта (вік, функціональний статус, наявність ниркової недостатності, порушення кровотворення внаслідок попередньої імуносупресії, наявна токсичність, супутні хвороби), з боку хвороби (статус ризику, агресивність рецидиву, відповідь на попередню терапію) та лікування (рефрактерність до попередньої лінії терапії, монорежим чи комбінація, спосіб введення препаратів, вартість, токсичність). У разі першого рецидиву при терапії необхідно враховувати час, що минув від 1-ї лінії терапії, та відповідь на неї. При першому рецидиві можна використовувати триплетну та дуплетну терапію. Триплетний режим є більш ефективним, однак дуплетний режим розглядається як можливий варіант лікування для ослаблених пацієнтів. Можливе також повторне призначення препарату з урахуванням первинної відповіді та тривалості періоду без терапії.

У настановах Європейського товариства медичної онкології (ESMO) щодо лікування ММ зазначено, що терапія першого рецидиву ММ залежить від наявності/відсутності рефрактерності до леналідоміду (як найбільш частого компонента 1-ї лінії терапії). При відсутності рефрактерності до 2-ї лінії терапії можливе застосування дуплетної та триплетної схем на основі леналідоміду (Rd, D-Rd). У разі рефрактерності до леналідоміду рекомендовані схеми з бортезомібом (Vd, D-Vd), помалідомідом, карфілзомібом (не зареєстрований в Україні).

Актуальною проблемою, яка негативно впливає на виживаність пацієнтів з ММ, є подвійна рефрактерність (рефрактерність

щонайменше до одного інгібітора протеасом та одного імуномодулюючого засобу). Найпоширенішим варіантом є розвиток рефрактерності до леналідоміду та бортезомібу. На сьогодні немає стандарту лікування хворих на ММ з подвійною рефрактерністю, а терапевтичних опцій для цієї категорії хворих вкрай мало. У разі рефрактерності до трьох класів препаратів (потрійна рефрактерність) рекомендована участь пацієнта в клінічному дослідженні.

Сьогодні у всьому світі використовують персоналізований підхід до ведення пацієнта, коли при виборі терапії враховують побажання пацієнта, коморбідність і профіль токсичності препарату. Наприклад, при обмеженій рухливості, вираженому больовому синдромі слід розглянути можливість призначення терапії, яка б не передбачала тривалого перебування пацієнта в стаціонарі (пероральні схеми, п/ш застосування даратумумабу). У разі раннього та агресивного рецидиву слід віддати перевагу швидкодіючій триплетній схемі.

Таким чином, з кожним роком кількість терапевтичних опцій для хворих на ММ збільшується. Завдяки використанню нових лікарських засобів вдалося істотно підвищити ефективність терапії. Різні механізми дії нових препаратів дозволяють знизити ризик розвитку рефрактерності пухлини. Моноклональні антитіла володіють одним із найбільших потенціалів у лікуванні хворих на ppMM.



Про місце даратумумабу у лікуванні ppMM та «портрет ідеального пацієнта» для призначення цього препарату розповіла завідувачка відділення гематології з лабораторною групою ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук

України» (м. Львів), доктор медичних наук Звенислава Володимирівна Масляк.

— Даратумумаб (Дарзалекс®) — моноклональне антитіло людини класу IgG1 каппа, що зв'язується з CD38. Унікальність механізму дії даратумумабу пов'язана із його здатністю викликати лізис пухлинних клітин шляхом активації комплемент-залежної цитотоксичності, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності та антитілозалежного клітинного фагоцитозу.

Даратумумаб став першим імунонкологічним препаратом, який показав свою ефективність у монорежимі. У 2016 р. S.Z. Usmani та співавт. опублікували узагальнені результати двох досліджень (GEN501 та SIRIUS), у яких була підтверджена ефективність монотерапії даратумумабом у пацієнтів з ррММ. При оцінюванні характеристик пацієнтів (n=148) у 87% із них визначено подвійну рефрактерність. Після призначення монотерапії даратумумабом рівень загальної відповіді склав 31,1%. Загальна відповідь не залежала від віку хворого, статусу рефрактерності, функції нирок. Однак при застосуванні даратумумабу у 3-4-й лінії терапії отримано кращу відповідь, ніж у разі призначення препарату як терапії відчаю. Згідно з останніми даними 3-річного спостереження, медіана ЗВ учасників досліджень GEN501 та SIRIUS склала 20,5 міс (порівняно з 8-9 міс при інших схемах терапії), а рівень 3-річної ЗВ — 36,5%. Слід зазначити, що навіть у пацієнтів з мінімальною відповіддю чи стабілізацією захворювання відмічалось збільшення ЗВ. Даратумумаб продемонстрував прийнятний профіль безпеки. Серед найчастіших побічних ефектів були втома, нудота, анемія, біль у спині, кашель, тромбоцитопенія, інфекції верхніх дихальних шляхів, нейтропенія (S.Z. Usmani et al., 2016; 2020).

В основу сучасних міжнародних рекомендацій щодо лікування ррММ лягли результати рандомізованих досліджень III фази POLLUX та CASTOR. У дослідженні POLLUX порівнювали дві схеми лікування (D-Rd та Rd) у пацієнтів з ррММ, які отримували ≥ 1 лінії терапії. Протягом періоду спостереження 44,3 міс виявлено, що у групі пацієнтів, які отримували даратумумаб (n=286), медіана виживаності без прогресування (ВБП) була значно вищою, ніж у групі Rd (n=283): 44,5 та 17,5 міс відповідно (відношення ризиків — ВР — 0,44; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,35-0,55; P<0,0001). Рівень загальної відповіді у групі D-Rd склав 92,9% (з них ПВ — 56,6%), у групі Rd — 76,5% (з них ПВ — 23,2%). Підгруповий аналіз показав, що найбільшу користь від застосування схеми з даратумумабом мали пацієнти, котрі раніше отримували лише одну лінію терапії. У цій групі хворих медіана ВБП при застосуванні D-Rd не досягнута, Rd — 19,6 міс. Даратумумаб істотно продовжував виживаність хворих з ррММ та нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації 30-60 мл/хв): медіана ВБП при застосуванні D-Rd дорівнювала 33,6 міс, Rd — 11,3 міс. Схема з даратумумабом сприяла досягненню більш глибокої відповіді та довшої ВБП у пацієнтів старших 75 років. Застосування схеми D-Rd також сприяло кращій відповіді на терапію та довшій ВБП незалежно від цитогенетичного ризику. Частота досягнення MRD-негативного статусу у групі D-Rd була в 6 разів вищою, ніж у групі Rd: 30,4 та 5,3% відповідно (N.J. Bahlis et al., 2020).

У дослідженні III фази CASTOR порівнювали схеми Vd та D-Vd у пацієнтів з ррММ, які раніше отримували щонайменше одну лінію терапії. Результати

дослідження продемонстрували істотну перевагу схеми з даратумумабом (D-Vd) порівняно з Vd як за ВБП (медіана 16,7 та 7,1 міс відповідно; ВР 0,31; 95% ДІ 0,25-0,40; P<0,0001), так і за глибиною відповіді (рівень загальної відповіді — 82,9 та 63,2% відповідно; ПВ, у тому числі гПВ, — 19,2 та 9,0% відповідно). Підгруповий аналіз показав, що доповнення терапії даратумумабом однаково ефективно збільшувало ВБП у пацієнтів, які раніше приймали леналідомід чи бортезоміб. Хворі, які отримували D-Vd, досягали глибшої відповіді порівняно з Vd, незалежно від цитогенетичного ризику. У осіб з високим цитогенетичним ризиком, які отримували D-Vd, частота ПВ була у 4 рази вищою, ніж у разі застосування Vd. Частота досягнення

MRD-негативного статусу у групі D-Vd була в 7 разів вищою, ніж у групі Vd: 15,6 та 2,3% відповідно (A. Palumbo et al., 2016; M.-V. Mateos et al., 2020). Таким чином, результати досліджень дають підстави для того, щоб рекомендувати схему D-Vd пацієнтам з ррММ при першому рецидиві, незалежно від попередньої терапії бортезомібом чи леналідомідом.

При виборі тактики лікування рецидиву ММ слід враховувати такі фактори:

- недоліки попередньої лінії терапії та профіль токсичності;
- тривалість попередньої ремісії (при тривалості ремісії ≤ 9 -12 міс рекомендоване застосування нових препаратів, аlogenної ТГСК, участь у клінічних дослідженнях);

• кількість попередніх ліній терапії (найбільшу користь від застосування даратумумабу мають пацієнти з першим рецидивом ММ);

• стан хворого (даратумумаб може застосовуватися у пацієнтів з нирковою недостатністю, патологією печінки, коморбідністю, але наявні обмеження у пацієнтів з ураженням дихальної системи, зокрема з хронічним обструктивним захворюванням легень, бронхіальною астмою);

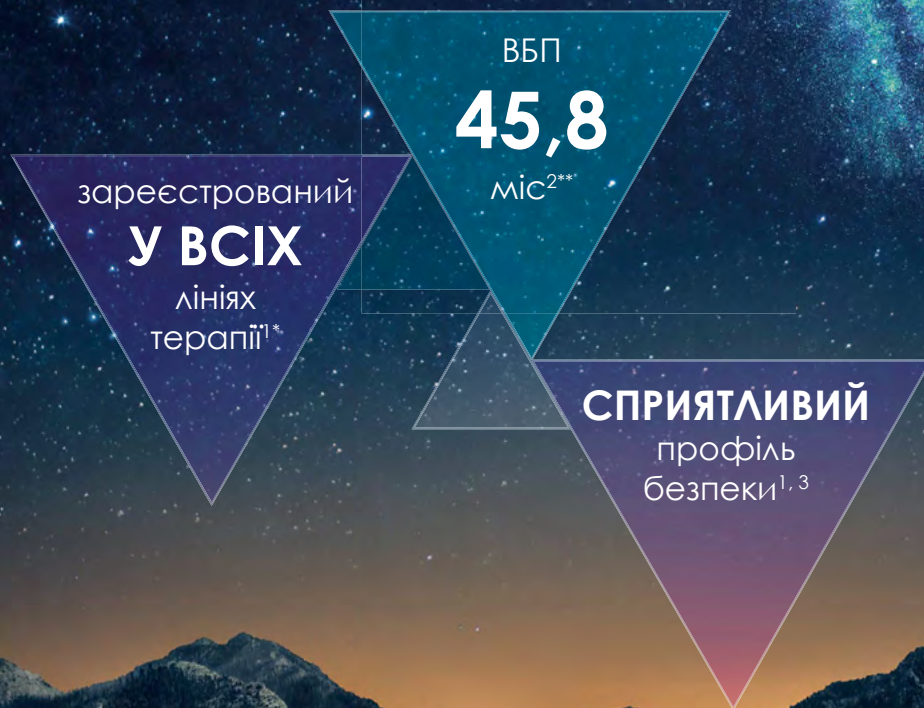
• цитогенетичні аберації (даратумумаб ефективний у пацієнтів як зі стандартним, так і з високим цитогенетичним ризиком).

Підготувала Ілона Цюпа

СР-211363



НОВИЙ ВИМІР ЕФЕКТИВНОСТІ У ТЕРАПІЇ МНОЖИННОЇ МІЄЛОМИ



Коротка інструкція для медичного застосування препарату ДАРЗАЛЕКС® (DARZALEX®)

Склад: діюча речовина: даратумумаб; 1 мл концентрату містить 20 мг даратумумабу; допоміжні речовини: кислота оцтова льодяна; маніт (Е 421); полісорбат 20; натрію ацетат, тригідрат; натрію хлорид; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій. **Основні фізико-хімічні властивості:** розчин від безбарвного до жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла. Даратумумаб. Код АТХ L01X C24.

Клінічні характеристики. Показання. Дарзалекс® призначають: у комбінації з бортезомібом, мелфаланом та преднізоном для лікування дорослих пацієнтів із вперше діагностованою множинною мієломою, які не є кандидатами для аутологічної трансплантації стовбурових клітин; як монотерапію для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючою і рефрактерною множинною мієломою, попередня терапія яких включала інгібітор протеасом та імунomodуючий засіб та у яких було прогресування захворювання під час останньої терапії; у складі комбінованої терапії з леналідомідом та дексаметазоном або бортезомібом і дексаметазоном для лікування

дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Спосіб застосування та дози.

Дарзалекс® має вводити лікар в умовах доступу до засобів реанімації.

Інформацію про дози та схему застосування лікарських засобів, що вводяться із препаратом Дарзалекс®, див. у розділі «Фармакодинаміка» та у відповідних інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

Побічні реакції. Найчастішими небажаними реакціями (≥ 20 %) були інфузійні реакції, в тому, нудота, діарея, спазми м'язів, пірексія, кашель, нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, периферична сенсорна нейропатія та інфекція верхніх дихальних шляхів. Серйозні побічні реакції включали пневмонію, інфекції верхніх дихальних шляхів, набряк легень, грип, пірексію, діарею та фібриляцію передсердь.

Термін придатності. 2 роки. З огляду на можливе мікробіологічне забруднення, якщо тільки метод відкриття та розведення не виключає ризику мікробного забруднення, лікарський засіб слід застосовувати негайно.

Категорія відпуску. За рецептом.

Список літератури: 1. Інструкція з медичного застосування лікарського препарату Дарзалекс, РП № UA/18025/01/01 від 09.04.2020. 2. Kaufman J.L. et al. ASH 2019. Poster Presentation. Abstract 1866. 3. Usmani S. et al. Blood. 2016; 128(1): 37-44.

ВБП – виживаність без прогресування. ***DVMP, DRd:** 1 лінія. **DRd, DVd:** 2+ лінія. **Dara-mono:** 3+ лінія. ****vs** 17,5 міс на Rd при медіані follow-up 48,0 міс.

СР-163036

МАТЕРІАЛ ПРИЗНАЧЕНО ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ СФЕРИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я.

ПЕРЕД ПРИЗНАЧЕННЯМ СЛІД ОЗНАЙОМИТИСЯ З ПОВНОЮ ІНСТРУКЦІЄЮ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ.

ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна» Україна
Київ, вул. Спаська 30а.
Контактний номер телефону: +38 (044) 490 64 64,
факс: +38 (044) 490 64 65

janssen | PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson