

Помалідомід у лікуванні множинної мієломи: міжнародне визнання і досвід українських гематологічних центрів

10 лютого у м. Києві відбувся круглий стіл для лікарів-гематологів, присвячений досвіду застосування препарату Помалідомід-Віста. Помалідомід – найсучасніший представник класу імунomodulatorів, який застосовується передусім для лікування хворих із рецидивною та рефрактерною (рр) множинною мієломою (ММ). Для обміну досвідом зібралися провідні гематологи України, частина фахівців з різних регіонів брали участь онлайн.



Керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Клименко представив огляд міжнародних протоколів

з лікування ММ, досліджень щодо ефективності помалідоміду та можливостей його застосування при ррММ.

– Останнім часом лікування ММ швидко удосконалюється, про що, зокрема, свідчить поява багатьох нових терапевтичних агентів. Так, поступово впроваджено застосування алкілвувальних препаратів, кортикостероїдів, аутологічної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (аутоТГСК), інгібіторів протеасом, імунотерапевтичних засобів (талідомід, леналідомід, помалідомід), інгібіторів гістонової деацетилази та моноклональних антитіл.

На вибір тактики лікування при ММ впливають вік пацієнта, його загальний стан, спосіб життя, вподобання, доступність медичної допомоги та коморбідність. Важливе значення мають поширеність і біологія пухлини, токсичність, вартість лікування, глибина та тривалість відповіді на попереднє лікування, наявність рецидиву чи рефрактерності. Відомо, що з рецидивом після кожної нової лінії терапії ММ втрачається до 50% відповіді на лікування. Тому з метою підвищення ефективності терапії ррММ нові препарати рекомендується застосовувати у ранніх лініях.

Коли необхідно розпочинати лікування при рецидиві ММ? Насамперед його потребують пацієнти з клінічним прогресуванням і критеріями CRAB, а також хворі групи стандартного ризику з повільним прогресуванням. Натомість у пацієнтів, які мають біохімічне прогресування без симптомів, можна не призначати лікування негайно або розглянути раціональне посилення поточної терапії.

Одним з ефективних препаратів для терапії ММ при рефрактерності до леналідоміду є помалідомід. Терапія помалідомідом у дозі 4 мг/добу була схвалена Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США для лікування ММ ще у 2013 р., чому передувало підтвердження його високої ефективності та прийняттого профілю безпеки у рандомізованих дослідженнях. Так, за даними дослідження ММ-003 продемонстровано збільшення медіани виживаності без прогресування (ВБП) з 1,9 міс при використанні дексаметазону у високих дозах до 4,0 міс при застосуванні комбінації помалідоміду з дексаметазоном у низьких дозах. Медіана загальної виживаності (ЗВ) становила 8,1 та 12,7 міс відповідно. При цьому відповідь на лікування ррММ комбінацією з помалідомідом не залежала від особливостей терапії першої лінії (J.S. Miguel et al., 2013).

У рандомізованому багатоцентровому дослідженні III фази OPTIMISM порівнювали ефективність потрійної терапії за схемою PVD (помалідомід + бортезоміб + дексаметазон) та терапії без помалідоміду – Vd (бортезоміб + дексаметазон) у 559 пацієнтів з ррММ, котрі раніше отримували 1-3 цикли леналідоміду. Медіана тривалості лікування становила 8,8 міс у групі PVD та 4,9 міс у групі Vd. Медіана ВБП була значно більшою у групі PVD, ніж у групі Vd: 11,2 проти 7,1 міс. Найпоширенішими гематологічними побічними явищами 3-4 ступеня на тлі лікування помалідомідом та без нього були нейтропенія (42 проти 9%) і тромбоцитопенія (27 проти 29%). Профіль безпеки помалідоміду залишався керованим відповідно до профілю токсичності (P.G. Richardson et al., 2019).

Сьогодні схеми з помалідомідом посідають одне із провідних місць у лікуванні ррММ і у рекомендаціях Міжнародної робочої групи з мієломи (International Myeloma Working Group, IMWG, 2021).

При неефективності першої лінії лікування сьогодні використовують кілька терапевтичних опцій. Так, відповідно до клінічних настанов Європейської асоціації гематологів та Європейського товариства медичної онкології (ЕНА-ESMO, 2021), аутоТГСК після первинного лікування з подальшою підтримуючою терапією леналідомідом забезпечує досягнення хорошої відповіді на лікування, що триває 36 міс і довше. Пацієнти, що застосовували у першій лінії бортезоміб без леналідоміду або даратумумабу, мають отримувати схему на основі Rd (леналідомід + низькі дози дексаметазону), зокрема KRd (карфілзоміб + леналідомід + низькі дози дексаметазону), DaraRd (даратумумаб + леналідомід + низькі дози дексаметазону), IRd (іксазоміб + леналідомід + низькі дози дексаметазону) або EloRd (елотузумаб + леналідомід + низькі дози дексаметазону). При цьому застосування DaraRd характеризується вищою ВБП, тоді як KRd та EloRd мають перевагу перед Rd щодо ЗВ. Пацієнти з рефрактерністю до леналідоміду в першій лінії можуть отримувати PVD, DaraKd (даратумумаб + карфілзоміб + дексаметазон), IsaKd (ізатуксімаб + карфілзоміб + дексаметазон) або DaraVD (даратумумаб + бортезоміб + дексаметазон). VenVD (венетоклак + бортезоміб + дексаметазон) – опція для пацієнтів з t(4;14), у яких не досягнута відповідь на введення леналідоміду та наявна чутливість до інгібіторів протеасом (у разі їх доступності).

Як терапія ММ третьої та наступних ліній пацієнтам, які отримували або були рефрактерні до бортезомібу та леналідоміду, рекомендовані DaraKd, IsaPd (ізатуксімаб + помалідомід + дексаметазон), IsaKd, EloRd. Пацієнти з t(4;14) і рефрактерністю до леналідоміду та чутливістю до інгібіторів протеасом у разі доступності можуть отримувати схему VenVD. Для пацієнтів, рефрактерних до трьох класів препаратів, рекомендована терапія Sd (селінексор + дексаметазон) або у разі доступності – монотерапія белантамабом мафодотином. Очікуються результати досліджень III фази щодо застосування мелфлуфену, TSE та CAR-T-клітинної терапії.

Що стосується України, то бортезоміб і леналідомід традиційно закуповуються за кошти державного бюджету. Помалідомід включено до номенклатури централізованих закупівель у 2021 р. Очікується, що препарат буде доступний для використання у регіонах цього року.



Власним клінічним досвідом застосування препарату Помалідомід-Віста поділилася завідувачка відділення інтенсивної хіміотерапії ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Світлана Олександрівна Сівківна.

– На початку 2020 р. в Україні було зафіксовано 3228 хворих на ММ, 625 з яких – з уперше діагностованою ММ. Захворюваність в Україні становила 2,05 на 100 тис. населення. Згідно з даними ESMO, захворюваність на ММ в Європі коливається від 4,5 до 6,0 на 100 тис. населення, 5-річна ЗВ становить близько 45%, а смертність – близько 4,1 на 100 тис. населення. Основними факторами ризику розвитку ММ є вплив іонізуючого випромінювання, пестицидів, барвників, розчинників, діоксинів і надлишкова маса тіла.

Помалідомід – імунomodulatory препарат III покоління, який включено у схеми лікування при ррММ відповідно до оновлених рекомендацій Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2022). Помалідомід у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном показаний для лікування дорослих із ММ, які раніше отримали не менше ніж один курс лікування. У комбінації з дексаметазоном помалідомід показаний для лікування дорослих із ррММ, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом і бортезомібом та у яких відзначено прогресування захворювання на тлі останньої терапії.

Помалідомід чинить пряму дію на пухлинні клітини, пригнічуючи їх проліферацію та індукуючи апоптоз. Завдяки синергічному впливу помалідоміду та дексаметазону помалідомід інгібує проліферацію клітин ММ, резистентних до леналідоміду. Окрім цього, помалідомід пригнічує ангіогенез, блокуючи міграцію і адгезію клітин ендотелію, погіршуючи тим самим забезпечення пухлинних клітин поживними речовинами, а також посилює клітинний імунітет, опосередкований Т-клітинами та природними кілерами, та інгібує вироблення протизапальних цитокінів.

Рекомендована початкова доза помалідоміду у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном становить 4 мг перорально 1 раз на день з 1-го по 14-й день із повторним циклом через 21 день. Початкова доза бортезомібу становить 1,3 мг/м² площі поверхні тіла внутрішньовенно або підшкірно 1 раз на день у 1-й, 4, 8 та 11-й дні циклу, а дексаметазону – 20 мг перорально 1 раз на день у 1-й, 2, 4, 5, 8, 9, 11 та 12-й дні циклу.

Рекомендована початкова доза помалідоміду у комбінації з дексаметазоном становить 4 мг перорально 1 раз на день з 1-го по 21-й день із повторним циклом через 28 днів. При цьому дексаметазон застосовують у дозі 40 мг перорально 1 раз на день у 1-й, 8, 15 та 22-й дні кожного 28-денного циклу лікування.

Слід зауважити, що протягом 2021 р. у м. Київ терапію помалідомідом отримали 111 хворих. Згідно з результатами попереднього аналізу даних перших 50 пацієнтів, найбільша кількість із них – 28 – отримували комбінацію PD (помалідомід + дексаметазон), 11 пацієнтів – PCD (помалідомід + циклофосфамід + дексаметазон), 5 – PVD, ще 2 пацієнтам було призначено схему PCD з кларитроміцином та по 1 хворому отримували помалідомід з карфілзомібом, помалідомід з даратумумабом та схему PD-PACE (помалідомід + цисплатин + доксорубіцин + циклофосфамід + етопозид). Станом на сьогодні термін спостереження за 23 пацієнтами становить 4-6 міс, 3 пацієнти отримують лікування впродовж більш як 10 міс, а ще по 12 – впродовж 1-3 та 7-9 міс. У 6% хворих отримано повну відповідь на лікування, у 31% – часткову, ще у 12% – дуже добру часткову. У 16% пацієнтів досягнуто стабілізації стану. Загалом відповідь на лікування складає 74%. Серед побічних проявів переважають нейтропенія та анемія.

Клінічний випадок 1

Пацієнт З., 61 рік.

Діагноз: ММ IgG-карпа, III стадія за Дьюрі – Салмоном. Другий рецидив, ранній, 2-га клінічна група.

Анамнез захворювання: діагноз встановлено у 2013 р., проводилось лікування за протоколом RB. У 2016 р. – прогресування захворювання, розпочато лікування 1 курсом RB та 5 курсами VD. У 2018-2019 рр. – 7 курсів VLD. У січні 2021 р. – прогресування захворювання.

Супутня патологія: енцефалопатія 2 ступеня, астеничний синдром; початкова гіперметропія слабого ступеня обох очей; ішемічна хвороба серця (дифузний кардіосклероз); гіпертонічна хвороба, II стадія.

У січні 2021 р. розпочато лікування за схемою VPD. У зв'язку зі стрімким наростанням ознак полінейропатії рекомендовано подальший курс без бортезомібу.

На сьогодні пацієнт живий, продовжує отримувати лікування за схемою PD.

Клінічний випадок 2

Пацієнт Н., 56 років.

Діагноз: ММ IgG-карпа у Y-зоні, I стадія за Міжнародною системою стадіювання (International Staging System, ISS), IIa стадія за Дьюрі – Салмоном.

Анамнез захворювання: діагноз встановлено у 2018 р. Проведено 4 курси поліхіміотерапії за схемою VCD з мінімальною відповіддю на лікування. Далі призначено 2 цикли за схемою BRD, після чого захворювання прогресувало. У 2019 р. – 4 цикли за протоколом PAD. Березень 2021 р. – прогресування. Розпочато 2 курси за схемою PCD.

На сьогодні пацієнт живий, продовжує отримувати лікування за схемою PD.

Клінічний випадок 3

Пацієнтка Д., 77 років.

Діагноз: ММ G/lambdа, дифузно-вогнищева форма з ураженням кісток черепа, нижньої щелепи. I стадія за ISS.

Анамнез захворювання: діагноз встановлено у 2013 р. У 2014 р. проведено 4 курси терапії за схемою TD, досягнута часткова відповідь. У 2015 р. зафіксовано прогресування захворювання, проведено 8 курсів поліхіміотерапії за протоколом VD, досягнута повна відповідь. У 2017 р. виявлено прогресування захворювання, призначено монотерапію дексаметазоном. У 2018 р. зафіксовано рефрактерність до лікування, розпочато монотерапію даратумумабом (2 курси DaraSC), на тлі якої відбулося прогресування. Проведено 6 курсів за схемою LenVD з позитивним терапевтичним ефектом.

Планова госпіталізація, загальний стан середньої тяжкості. 3 З травня 2021 р. – лікування за схемою PD. На сьогодні пацієнтка жива, продовжує отримувати лікування за схемою PD.

Таким чином, помалідомід має доведену ефективність, про що свідчить покращення якості життя пацієнтів, зменшення больового синдрому та секретуючої активності пухлинних клітин, зменшення кількості плазматичних клітин і стабілізація пухлинного процесу. Помалідомід рекомендується до застосування у третій-п'ятій лінії терапії ррММ.



Про свій досвід застосування помалідоміду у пацієнтів з ррММ розповіла завідувачка Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (м. Київ), лікар-гематолог вищої кваліфікаційної категорії, лікар-терапевт вищої кваліфікаційної категорії Лариса Василівна Михальська.

Клінічний випадок 4

Пацієнтка Д., 84 роки.
Анамнез захворювання: з приводу ММ спостерігається з грудня 2019 р.
Мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) з остеоскринінгом від січня 2021 р.: множинне ураження кісток черепа, груднини, ребер.
М-градієнт на старті терапії: 04.01.2020 (до лікування) – 27,88 г/л у сироватці крові, 0,010 г/л – у сечі; 06.08.2020 (після 6 курсів поліхіміотерапії) – у сироватці крові та сечі не виявлено.
Динаміка М-градієнта через 3 міс після терапії леналідомідом у монорежимі – 2,35 г/л; на 21.07.2021 р. – 10,63 г/л (7,63 г/л).
При МСКТ з остеоскринінгом виявлено нові вогнища деструкції в поперековому відділі хребта та кістках таза.
Діагноз: ММ IgG-каппа, ІІІВ стадія за Дьюрі – Салмоном, ІІІ за ISS; множинне ураження кісток скелета, стан після 6 курсів VMP, леналідомід у монорежимі з підтримуючою метою.
На тлі терапії захворювання прогресувало. Було прийнято рішення розпочати лікування за схемою помалідомід + дексаметазон. Після 2 курсів лікування, у жовтні 2021 р., М-градієнт у крові становив 2,25 г/л, а ще після 2 курсів, у листопаді цього ж року, – 0 г/л.
Після 4 курсів терапії за схемою помалідомід + дексаметазон, яка була завершена 08.11.2021 р., досягнута повна відповідь на лікування, М-градієнт у крові та сечі – 0 г/л.

Клінічний випадок 5

Пацієнт Н., 70 років.
Діагноз: ММ, ІІІВ стадія за Дьюрі – Салмоном, ІІ за ISS.
Анамнез захворювання: з приводу ММ спостерігається з 2016 р. Отримав 6 курсів терапії за схемою VCD з подальшим введенням леналідоміду у дозі 10 мг з підтримуючою метою, після чого виявлено прогресування захворювання.
У травні 2021 р. отримав 3 курси за схемою помалідомід + дексаметазон, в результаті чого спостерігалася виражена позитивна динаміка з повною відповіддю на лікування.
Прогресування захворювання зафіксовано в травні 2021 р.: виявлено М-градієнт 15,88 г/л.
За даними МСКТ з остеоскринінгом – множинні вогнища деструкції в кістках черепа, таза, поперековому відділі хребта, груднині. Порівняно з дослідженням 2016 р. – негативна динаміка.
Пацієнт отримав 4 курси за схемою помалідомід + дексаметазон. При цьому М-градієнт після 2 курсів становив 2,35 г/л, після 4 курсів його не виявлено, що свідчить про повну відповідь на лікування.



Практичні аспекти застосування помалідоміду обговорювали завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів і ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок, завідувачка Обласного лікувально-діагностичного гематологічного центру

КНП «Черкаський обласний онкологічний диспансер» ЧОР Олена Володимирівна Лук'янець, завідувачка гематологічного відділення № 1 КНП



«Київська міська клінічна лікарня № 9» Уляна Ігорівна Мельник, лікар-онколог, онкогематолог Медичного центру «Клініка Мануфактура» (м. Київ), кандидат медичних наук Вікторія Георгіївна Косінова та лікар-гематолог Онкологічної клініки «Інновація»



(м. Київ), кандидат медичних наук Олександр Олегович Петруша.

О.В. Лук'янець зауважила, що у Черкаському обласному лікувально-діагностичному гематологічному центрі терапію помалідомідом у третій-четвертій ліній отримували 7 пацієнтів з ррММ, 5 з яких отримували комбінацію PVd та 2 – помалідомід + дексаметазон. Було підтверджено ефективність помалідоміду у резистентних до леналідоміду та бортезомібу хворих, у тому числі пацієнтів з рецидивом після аутоТГСК та з наявністю екстрамедулярної плазмоцити. Помалідомід демонструє ефективність і прийнятний профіль безпеки, незважаючи на застосування у другій та подальших ліній лікування, коли ефективність будь-якої терапії знижується на 50%. І.А. Крячок звернула увагу слухачів на необхідність інтенсифікації першої лінії терапії, зокрема проведення три- або чотирикомпонентної терапії та аутоТГСК.

Всі учасники дискусії підтвердили, що Помалідомід-Віста відкриває нові можливості для лікування пацієнтів з ррММ, та зазначили, що через особливості перебігу ММ і різноманіття клінічних випадків надзвичайно актуальним є обмін практичним досвідом.

Підготувала **Ольга Нестеровська**



ВІСТА
НОВІ МОЖЛИВОСТІ,
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ



Помалідомід-Віста

Помалідомід 4 мг

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ В ГЕМАТОЛОГІЇ

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 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]



Synthon
ВИБРОНИЦТВО:
Сітон Хіспанія, С.Л.

Література:
1. Richardson P., Rocafiguera A.O., Bekas 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.
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. Діяча речовина: помалідомід. 1 капсула містить 2 мг, 3 мг або 4 мг помалідоміду. Фармакотерпевтична група. Імунопресивати. Інші імунопресивати. Код АТХ L04A X06. Фармакологічні властивості. Помалідомід чинить прямию протимієломно-проліферативну й імуномодулюючу дію та пригнічує життєву стромальну клітку, що сприяє росту клітин множинної мієломи. Прямий, основний механізм опосередкований. Тетрамерний та пророзаний комплекси, та збудує вироблення проліферативних цитокінів (інтерлейкіни, TNF та IL-6) моноцити. 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 рецидивною та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом 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 застосовується у комбінації з бортезомібом дексаметазоном, початкова доза бортезомібу становить 1,3 мг/м² вводити внутрішньовенно або парентерно. Протипозивання. Безпечність. Життя дорослого пацієнта, якщо не виконано всі умови програми та зароблення вагітності. Пацієнти чоловічої статі, які не в змозі виконувати необхідні контрацептивні заходи. Підвищена чутливість до двох речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Категорія вагітності. За рецептом. Виробник. Сітон Хіспанія, С.Л.

Регістраційне посвідчення
№ ІА/1929/01/03.
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
№ 2032 від 04.09.2020,
термін дії по 13.05.2025.

vista.org.ua
vista-mediclub.com