

Ефективність помалідоміду в лікуванні множинної мієломи: погляд через призму міжнародних досліджень

Множинна мієлома (ММ) – злоякісна В-клітинна лімфоїдна пухлина, що виникає унаслідок неконтрольованої проліферації неопластичних плазматичних клітин, які продукують імуноглобулін. ММ визнана другою за частотою онкогематологічною патологією, на частку якої припадає близько 10% пухлин системи крові та 1,0-1,8% усіх онкологічних захворювань. 17-18 листопада 2022 року відбулася XIV науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань», у рамках якої професор Ягеллонського університету (м. Краків, Польща) Артур Юрчишин поділився сучасними аспектами терапії ММ.

– Тривалий час ММ належала до захворювань, які не піддаються лікуванню. Проте за останні десятиліття зроблено значний прорив у цьому напрямі, пов'язаний із впровадженням нових підходів до лікування. Зокрема, прогрес у терапії ММ спостерігається з початку 2000-х років, що зумовлено безпрецедентною кількістю (понад 25) інноваційних препаратів, їх впровадження дозволило значно збільшити загальну виживаність (ЗВ) хворих. Так, застосування нових препаратів, у тому числі інгібіторів протеасом (бортезоміб, карфілзоміб, іксасоміб), імуномодулювальних препаратів (талідомід, леналідомід, помалідомід) і моноклональних антитіл (елотузумаб, даратумумаб, ізатуксимаб) дозволило покращити виживаність хворих за рахунок розширення терапевтичних можливостей. Це вкрай актуально, оскільки ММ характеризується ремісіями та рецидивами, що чергуються.

Згідно з сучасними гайдлайнами, новітні стратегії лікування ММ передбачають використання потрійної комбінації препаратів та пролонговане лікування.

Потрійна комбінація включає один імуномодулювальний препарат та один препарат групи інгібіторів протеасом для індукційної терапії. У 2021 р. були опубліковані рекомендації Європейського товариства медичної онкології (ESMO), за якими стандартом лікування вперше діагностованої ММ у хворих, які можуть бути кандидатами на трансплантацію стовбурових клітин, є режим VRd (бортезоміб + леналідомід + дексаметазон) або DaraVTD (даратумумаб + бортезоміб + талідомід + дексаметазон). Якщо режим VRd або DaraVTD недоступний, можливе призначення VTD (бортезоміб + талідомід + дексаметазон) або VCD (бортезоміб + циклофосфамід + дексаметазон) [1]. Підтримувальна терапія показана після аутологічної трансплантації стовбурових клітин. З цією метою рекомендовано використовувати леналідомід, що дозволяє істотно покращити безрецидивну та загальну виживаність.

Практично у всіх пацієнтів із ММ з часом виникає рецидив/рефрактерність. Результати попередніх досліджень свідчать, що до впровадження нових

препаратів для лікування ММ медіана виживаності без прогресування (ВБП) і ЗВ у разі рефрактерності до леналідоміду та бортезомібу була дуже низькою. Сьогодні в арсеналі клініцистів наявна значна кількість новітніх препаратів, рекомендованих до застосування у другій та подальших лініях терапії. І ключовим завданням для лікаря є вибір такої терапії, яка буде мати найвищу ефективність. К. Yong та співавт. (2016) продемонстрували, що кожна нова лінія терапії супроводжується зменшенням прихильності хворих до лікування. Так, отримані у дослідженні дані засвідчили, що кожен наступний перехід з однієї лінії терапії на іншу супроводжується втратою 15-30% пацієнтів [2]. Саме тому критично важливим є застосування найефективніших схем лікування [3]. Одним з ефективних препаратів для терапії ММ є помалідомід – імуномодулювальний препарат III покоління.

У 2013 р. були оприлюднені результати багаточетового рандомізованого відкритого дослідження III фази ММ-003, основною вимогою для включення пацієнтів у яке була наявність рефрактерної/рецидивуючої ММ (РРММ) після терапії бортезомібом і леналідомідом [4]. Загалом до дослідження було включено 455 хворих з РРММ, яких рандомізували на дві 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. Результати дослідження продемонстрували, що у групі помалідоміду виживаність хворих була істотно вищою: ЗВ склала 12,7 міс, ВБП – 4 міс, тоді як у групі високодозової гормональної терапії ці ж показники становили 8,1 та 1,9 міс.

STRATUS (MM-010) на сьогодні є найбільшим дослідженням, у якому оцінювалася ефективність і безпека режиму помалідомід + низькі дози дексаметазону у пацієнтів із РРММ і несприятливим прогнозом [5]. Критеріями включення, як і в дослідженні ММ-003, були наявність РРММ та попереднє лікування бортезомібом і леналідомідом. Медіана спостереження склала 16,8 міс. Загалом у дослідженні було включено 682 пацієнти. Медіана ВБП і ЗВ у пацієнтів досягла 4,6 та 11,9 міс, загальний рівень відповіді – 32,6%, тривалість відповіді – 7,4 міс. Отримані дані підтверджують, що режим помалідомід + низькі дози дексаметазону забезпечує клінічно значущі переваги та добре переноситься пацієнтами.



А. Юрчишин

Роль помалідоміду в лікуванні РРММ продемонстрована також у рандомізованому клінічному дослідженні III фази ICARIA-MM. У ньому оцінювали ефективність трикомпонентної схеми ізатуксимаб + помалідомід + дексаметазон порівняно з комбінацією помалідомід + дексаметазон у 307 пацієнтів, які раніше отримували у середньому 3 лінії терапії [6]. Констатовано збільшення частоти об'єктивної відповіді (ЧОВ; 60 проти 35%) та ВБП (12 проти 7 міс; рис. 1).

У рандомізованому контрольованому дослідженні APOLLO (n=304), в якому порівнювали комбінацію даратумумаб + помалідомід + низькі дози дексаметазону з помалідомід + низькі дози дексаметазону, переваги трикомпонентної схеми підтверджені ВБП (12 проти 7 місяців) та ЧОВ (69 проти 46%; рис. 2) [7].

У 2019 р. було презентовано результати дослідження III фази, результати якого продемонстрували покращення ВБП на 70% у пацієнтів з ранньою стадією РРММ, котрі мали рефрактерність до леналідоміду [7]. Загалом до дослідження було включено 559 пацієнтів зі 133 лікарень і дослідницьких центрів 21 країни. Попередньо пацієнти отримали щонайменше 2 курси терапії леналідомідом, у 71% хворих до нього реєструвалася рефрактерність. Всіх пацієнтів рандомізували на дві групи: 1-ша група (n=281) отримувала потрійну терапію (помалідомід 4 г/добу у 1-14-й день + бортезоміб 1,3 мг/м² площі поверхні тіла у 1-й, 4, 8 і 11-й дні 1-8-го циклу + дексаметазон 20 мг/добу), 2-га група (n=278) – подвійну терапію (бортезоміб 1,3 мг/м² + дексаметазон 20 мг/добу). Результати цього дослідження продемонстрували, що у групі помалідоміду ВБП була істотно вищою, ніж у пацієнтів, які отримували бортезоміб + дексаметазон (11,2 міс; 95% ДІ 9,66-13,73 та 7,1 міс; 95% ДІ 5,88-8,48 відповідно).

Отже, результати сучасних досліджень свідчать, що застосування помалідоміду разом з дексаметазоном у низьких дозах є ефективною та безпечною терапією ММ після другого рецидиву. ВБП при застосуванні помалідоміду складає від 6 міс. Комбінована терапія із включенням помалідоміду (з дексаметазоном або бортезомібом) забезпечує вищу виживаність хворих, ніж схема бортезоміб + дексаметазон і леналідомід, особливо в другій лінії. Наявні дані також свідчать, що трикомпонентна схема помалідомід + бортезоміб + дексаметазон ефективна при РРММ у хворих групи високого ризику.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Анна Хиць

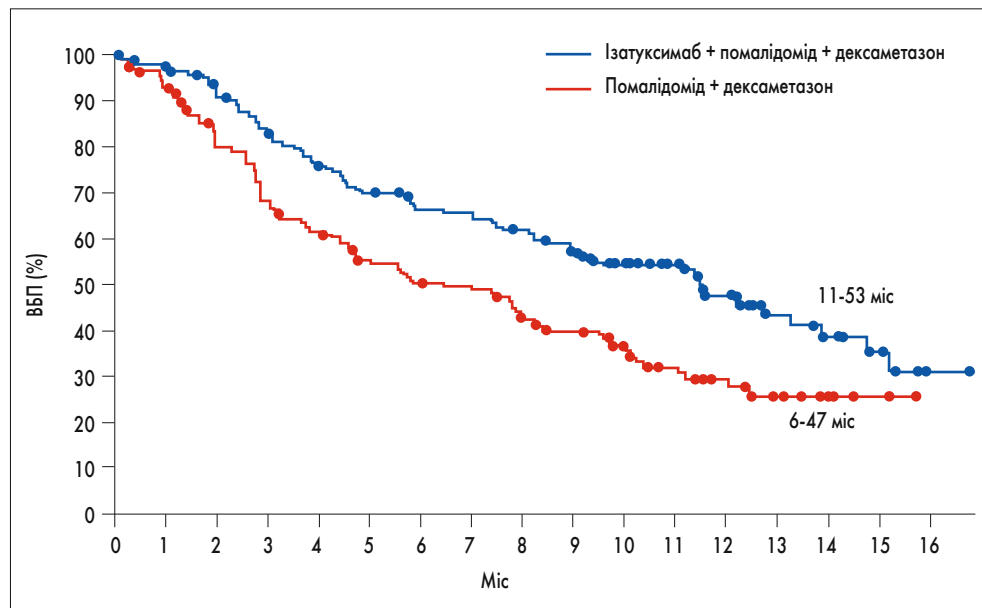


Рис. 1. Результати дослідження ICARIA-MM

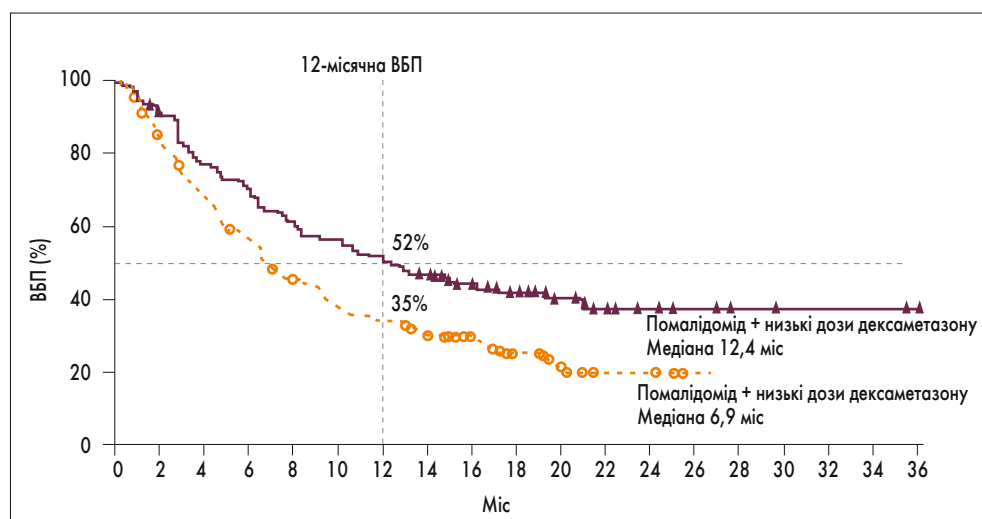


Рис. 2. Результати дослідження APOLLO

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-протиухлінну 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 рецидивуючою та рефрактерною 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/м², 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