

Novinky v léčbě mnohočetného myelomu

MUDr. Martin Štork, MUDr. Jitka Vaculová, doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., MUDr. Viera Sandecká, prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D., MUDr. Zdeněk Král, CSc.

Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno

Léčba mnohočetného myelomu v současnosti zažívá dynamický rozvoj. V rámci klinických studií byly testovány nové proti-myelomové léky – carfilzomib, ixazomib, pomalidomid, daratumumab, elotuzumab a panobinostat. Jejich použití je přínosné pro pacienty s relabovaným mnohočetným myelomem, a především může zlepšit prognózu refrakterního onemocnění. Očekáváme, že řada z nich se v budoucnu stane pravidelnou součástí standardních léčebných protokolů jak relapsu, tak zřejmě i primoterapie. Carfilzomib a pomalidomid v klinických studiích prodloužily přežití bez progresu téměř na dvojnásobek oproti standardní léčbě. Velmi slibnou skupinou jsou monoklonální protilátky, které vykazují vysokou účinnost založenou na zcela jiném mechanismu účinku než stávající léčba. Cílem této přehledové práce je prezentace výsledků zásadních klinických studií popisujících využití nových léků v terapii mnohočetného myelomu.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, imunomodulační léky, inhibitory proteasomu, monoklonální protilátky.

The news in multiple myeloma treatment

Nowadays, the treatment of multiple myeloma is undergoing dynamic development. New antimyeloma drugs – carfilzomib, ixazomib, pomalidomid, daratumumab and panobinostat – have been tested in clinical trials. The use of these new drugs is beneficial for patients with relapsed multiple myeloma and primarily can improve prognosis of refractory disease. We expect that many of these drugs will become regular parts of standard medical protocols for relapse and most probably also for the initial treatment. Carfilzomib and pomalidomid have extended the progression free survival almost twice when compared to standard treatment. Also, monoclonal antibodies are a hopeful group of drugs, which show a high efficiency based on a different mechanism of effect than current treatment. The aim of this review is to present results of clinical trials describing use of these new drugs in treatment of multiple myeloma.

Key words: multiple myeloma, immunomodulatory drugs, proteasome inhibitors, monoclonal antibodies

Úvod

Mnohočetný myelom je druhé nejčastější maligní onemocnění krvetvorby, jehož incidence je v ČR okolo 4/100 000. Medián věku při stanovení diagnózy je 65 let, pouze 2 % pacientů jsou mladší 40 let (1). V posledním desetiletí nové léčebné postupy zásadním způsobem změnily prognózu nemocných s mnohočetným myelomem. Klíčovým krokem bylo především rutinní použití thalidomidu, bortezomibu a lenalidomidu v klinické praxi. Tyto léky jednoznačně zvýšily efektivitu dosavadní léčby. Zaznamenaly vysoký počet dosažených kompletních remisí (CR)

a signifikantně prodloužily jak přežití bez progresu (PFS), tak přežití celkové (OS) (2). Výsledky klinických studií analyzující efektivitu těchto léků a dlouholetá klinická praxe jejich použití dokonce u některých autorů vedla k názoru, že mnohočetný myelom může být vyléčitelné onemocnění (3).

V současnosti se léčebné možnosti dále rozrůstají. V posledních letech proběhly klinické studie fáze III hodnotící zcela nové preparáty – pomalidomid, carfilzomib, ixazomib, daratumumab, elotuzumab a panobinostat (4).

V České republice se s těmito preparáty lze setkat především u pacientů s relabovaným

mnohočetným myelomem a v rámci klinických studií. Tento přehledový článek si klade za cíl podat stručné informace o těchto nových léčích a jejich využití v léčbě mnohočetného myelomu.

Carfilzomib

Carfilzomib je zástupcem druhé generace inhibitorů proteasomu. Jedná se o tetrapeptidový epoxiketón, ireverzibilně a selektivně se vážící na podjednotku 20S proteasomu.

Byl použit v řadě klinických studií v rámci terapie relabovaného/refrakterního mno-

hočetného myelomu jak v monoterapii, tak v kombinaci s dalšími léky (5). Srovnání carfilzomibu a dexamethasonu (KD) s bortezomibem a dexamethasonem (VD) u relabovaného/refrakterního myelomu analyzovala studie fáze III ENDEAVOR. Počet dosažených léčebných odpovědí (parciální remise (PR) a lepší) byl vyšší u pacientů léčených carfilzomibem (77 % vs. 63 %, $p < 0,0001$). Pacienti léčení v ramenu s carfilzomibem měli také delší medián PFS (18,7 měsíce vs. 9,4 měsíce, $p < 0,0001$). Závažné nežádoucí účinky (gr. 3–4 dle NCI) carfilzomibu byly manifestovány především kardiotoxicitou – hypertenzí (8,9 %), dušností (5,6 %) a dále srdečním (4,8 %) a renálním (4,1 %) selháváním. Výskyt závažných polyneuropatií (gr. 2 a vyšší) byl u léčených carfilzomibem nižší oproti bortezomibu (6,3 % vs. 32,0 %, $p < 0,0001$) (6). Další studie fáze III ASPIRE srovnávala kombinaci carfilzomib-lenalidomid-dexamethason (KRd) s lenalidomid-dexamethasonem (Rd) u relabovaných pacientů. V ramenu KRd dosáhlo léčebné odpovědi více pacientů než v kontrolní skupině (pro PR a lepší 87,1 % vs. 66,7 %, $p < 0,001$). Přežití bez progresu bylo taktéž delší u pacientů léčených carfilzomibem (26,3 měsíců vs. 17,6 měsíců, $p < 0,0001$) (7).

Ixazomib

Ixazomib je první perorálně dostupný proteasomový inhibitor reverzibilně se vážící na podjednotku 20S proteasomu. Studie TOURMALINE-MM1 fáze III srovnávala použití ixazomibu s lenalidomidem a dexamethasonem (IxaRd) oproti režimu Rd samotnému u pacientů s refrakterním a relabovaným mnohočetným myelomem. Počet pacientů, kteří dosáhli alespoň parciální remise, byl srovnatelný u obou skupin (IxaRd – 78,3 % vs. Rd – 71,5 %; $p = 0,04$). Ixazomib však prodloužil PFS oproti standardní léčbě Rd o necelých 6 měsících (medián PFS 20,6 m vs. 14,7 m; $p = 0,01$). Nejčastějším závažným (gr. 3) hematologickým nežádoucím účinkem byla neutropenie (18 %) a trombocytopenie (12 %). Nehematologická toxicita (gr. 3) byla zastoupena především kožní a slizniční toxicitou (7 %) a průjmami (6 %). (8) V současnosti probíhá randomizovaná studie fáze III TOURMALINE-MM2, analyzující přínos ixazomibu v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem u nově diagnostikovaných pacientů s mnohočetným myelomem (9).

Pomalidomid

Pomalidomid je strukturální analog lenalidomidu a thalidomidu řadící se k tzv. imunomodulačním lékům. Mechanismus účinku imunomodulačních léků na buňky mnohočetného myelomu je kombinovaný a dlouho zůstával ne zcela objasněný (10). Pomalidomid vykazuje přímý cytotoxický efekt skrze zvýšení exprese tumor-supresorových proteinů p21^{WAF1}, aktivaci apoptózy kaspázou 8 a vazbou na protein cereblon, vedoucí k porušení regulace vazby ubiquitinu na cytoplazmatické bíkoviny. (11) Výsledky léčby pomalidomidem máme nyní pouze u relabujícího/refrakterního myelomu. V randomizované studii fáze III (MM-003) u velmi předléčených pacientů byl srovnáván pomalidomid s nízkou dávkou dexamethasonu oproti vysokodávkovanému dexamethasonu. Medián PFS ve skupině léčených pomalidomidem byl vyšší (4,0 m vs. 1,9 m, $p < 0,001$), stejně jako medián OS (12,7 m vs. 8,1 m; $p = 0,028$) (12).

Daratumumab

Daratumumab je humánní monoklonální protilátka typu IgG1k se silnou afinitou k antigenu CD38 na povrchu myelomových buněk. Daratumumab po navázání na antigen CD38 aktivuje imunitní mechanismy (komplement, specifickou i nespecifickou buněčnou imunitu), které vedou k lýze či apoptóze nádorových buněk (13).

Při léčbě daratumumabem v monoterapii u velmi předléčené skupiny pacientů (medián předchozích linií léčby byl 5) na léčbu odpovědělo alespoň parciální remisí 29 % z nich. Medián trvání léčebné odpovědi (DOR) byl 7,4 měsíce a medián OS byl 17,5 měsíců (14).

Kombinovaná léčba daratumumabem vykazuje zásadně vyšší účinnost než monoterapie.

Studie fáze III CASTOR srovnávala kombinaci daratumumab – velcade-dexamethason (D-Vd) s režimem Vd. Pacienti léčení v ramenu s daratumumabem dosáhli signifikantně vyššího počtu léčebných odpovědí (PR a lepší, 83,0 % vs. 63,0 %, $p < 0,0001$) a po 12 měsících sledování bylo bez progresu 65,4 % léčených režimem D-Vd oproti 28,8 % léčených Vd ($p < 0,0001$; HR: 0,30 (95 % CI, 0,21–0,43) (20).

Při použití kombinace daratumumabu s lenalidomidem a dexamethasonem dosáhlo léčebné odpovědi (PR a lepší) 93 % pacientů s relabovaným mnohočetným myelomem, z toho

dosáhlo 43 % kompletní remise či lepší léčebné odpovědi. V 18 měsících sledování přežívalo bez progresu 78 % pacientů. Medián PFS nebyl dosažen (15).

Toxicita daratumumabu je mírná a dobře zvladatelná. Nejčastějším nežádoucím účinkem jsou infuzní reakce projevující se jako rýma, kašel, bolest hlavy či teploty. Mezi další nežádoucí účinky patří anémie, trombocytopenie, neutropenie a kašel (14, 15).

Elotuzumab

Elotuzumab je monoklonální protilátka proti povrchové molekule SLAMF7 (signaling lymphocytic activation molecule F7), která je exprimovaná na plazmatických buňkách (maligních i fyziologických) a NK lymfocytech. Mechanismem účinku je aktivace protilátkově-vázané buněčné cytotoxicity (ADCC) a též aktivace NK lymfocytů vazbou na SLAMF7, vedoucí k augmentaci ADCC efektu (16). Efektivita léčby elotuzumabem byla hodnocena u randomizované studie fáze III (ELOQUENT-2) u pacientů s relabujícím/refrakterním mnohočetným myelomem, která srovnávala elotuzumab v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem (ERD) oproti lenalidomidu s dexamethasonem (RD). Medián PFS byl vyšší u režimu ERD (19,4 měsíců vs. 14,9 měsíců, $p < 0,001$). Ve skupině léčených elotuzumabem byla zaznamenána vyšší toxicita, reprezentovaná především lymfopenií. Reakce (třes, teplota, hypertenze) na infuzi elotuzumabu se vyskytly v 10 % případů a byly lehké (gr. 1–2) (17).

Panobinostat

Mezi zcela nové preparáty v léčbě mnohočetného myelomu patří inhibitory histondeacetyláz. Histondeacetylázy jsou multifunkční enzymy, které jsou odpovědné za epigenetické změny DNA ovlivňující klíčové děje v buňce (18). Klinická studie fáze III PANORAMA 1 hodnotila přínos panobinostatu v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem oproti bortezomibu a dexamethasonu samotnému u pacientů s relabovaným či refrakterním myelomem. Panobinostat prodloužil bezpříznakové přežití o 4 měsíce (12 m vs. 8 m; $p < 0,0001$). Celková léčebná odpověď byla mezi oběma rameny srovnatelná (pro PR a lepší 60,7 % vs. 54,6 %; $p = 0,09$), nicméně rameno léčené panobinostatem dosáhlo vyššího počtu kompletní remisí či velmi dobrých parciálních remisí (27,6 % vs. 15,7 %; $p < 0,0001$).

Nejčastější závažné nežádoucí účinky léčby panobinostatem byly trombocytopenie (67 %), lymfopenie (53 %) a průjem (26 %) (19).

Závěr

V současnosti je léčba mnohočetného myelomu jednou z nejdynamičtější se rozvíjejících odvětví hematologie. Standardní chemoterapie užívaná do 90. let 20. století vedla k dosažení mediánu OS okolo 30 měsíců. Zařazení vysoko-dávkované chemoterapie s autologní transplantací dále prodloužilo život pacientům zhruba o 20 měsíců (1).

Zavedení bortezomibu, thalidomidu a lenalidomidu vedlo k dalšímu zlepšení prognózy jak u mladých pacientů schopných intenzivní léčby, tak u pacientů starších, neschopných podstoupit autologní transplantaci. Kupříkladu zavedení bortezomibu u starších pacientů (studie VISTA) prodloužilo medián celkového přežití na 56 měsíců (21). Vysoce efektivním lékem u relabovaného mnohočetného myelomu je carfilzomib. V kombinaci s dexamethasonem je u relabovaných pacientů efektivnější než bortezomib s dexamethasonem a v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem (KRd) prodloužil bezpříznakové přežití o 8,7 měsíce oproti režimu Rd (6, 7). Limitujícím faktorem může být kardiotoxicita, nicméně nebyly prokázány jasné rizikové faktory pro tento nežádoucí účinek (5). Pomalidomid má tolerovatelný profil toxicity, vysokou účinnost a je možno jej podávat perorálně. V kombinované terapii s dexamethasonem u velmi předléčených pacientů s mediánem 5 předchozích linií léčby zdvojnásobil bezpříznakové přežití na 4 měsíce oproti monoterapii dexamethasonem (12).

Slibným lékem je monoklonální protilátka daratumumab, která prokázala efektivitu

i v monoterapii (14). V kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem u méně předléčených pacientů (medián předchozích linií léčby byl 1) dosáhli téměř všichni pacienti parciální remise či lepší léčebné odpovědi a po 18 měsících sledování přežívala bez progresu velká většina (78 %) z nich (15).

Použití ixazomibu v kombinované léčbě s lenalidomidem a dexamethasonem prodloužilo u relabovaných pacientů PFS o 5 měsíců oproti standardní léčbě. Možnost perorálního podávání jednou týdně z něj potenciálně dělá vhodný lék pro udržovací léčbu. Zda je pro tuto indikaci přínosný, ukáží výsledky právě probíhající studie fáze III (22).

Elotuzumab v monoterapii přínos v léčbě mnohočetného myelomu neprokázal (23). V kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem však prodloužil bezpříznakové přežití o necelých 5 měsících (17). Podobně panobinostat prodloužil bezpříznakové přežití o 4 měsíce (19). Srovnávání efektivity jednotlivých nových léků mezi sebou na základě výsledků proběhlých studií je nepřesné a přímé srovnání chybí. Většina výše jmenovaných klinických studií byla zaměřena na relabovaný mnohočetný myelom, soubory pacientů se tedy lišily počtem předchozích linií léčby a zastoupením refrakterních pacientů. Ve studiích s méně předléčenými pacienty tyto nové léky dosahují vysokého procenta léčebných odpovědí, avšak data jsou často nezralá a nemusí být jisté, že v intervalech dlouhodobého přežití budou přínosné (7, 15). Dané léky se také liší profilem nežádoucích účinků a nemáme jasné prognostické faktory, určující pro kterou skupinu pacientů je který z nich vhodný. To jak stran efektivity, tak prevence závažných nežádoucích účinků. Nezanedbatelným faktem může být u některých léků možnost jejich per-

orálního podání v domácím prostředí, obzvláště u fragilních pacientů, pro které mohou být časté kontroly spojené s podáváním parenterální medicíny zatěžující. Dále je z výsledků klinických studií zřejmý fakt, že kombinovaná léčba novými léky se stávajícími léčebnými protokoly prodloužuje léčebné odpovědi a prodlužuje její trvání. Kupříkladu carfilzomib v monoterapii ve studii fáze III FOCUS zaznamenal srovnatelnou délku bezpříznakového přežití jako konvenční chemoterapie cyklofosamid – dexamethason (24), kdežto již kombinace s dexamethasonem vykazuje vyšší efektivitu než bortezomib dexamethason (6).

Ačkoliv stále mnoho otázek o použití těchto nových léků čeká na zodpovězení, již teď víme, že znamenají velký přínos pro léčbu pacientů s mnohočetným myelomem. A to obzvláště u výrazně předléčených a často refrakterních pacientů, kde by pro vyčerpané léčebné možnosti byla indikována paliativně-symptomatická léčba. Zařazení nových léků v rámci léčby nově diagnostikovaných pacientů je velmi lákavé, a i zde lze očekávat velký přínos. V České republice jsou carfilzomib, ixazomib, daratumumab, elotuzumab a panobinostat registrovány, avšak není zatím stanovena úhrada. Pomalidomid je dostupný pro onemocnění předléčené proteasomovým inhibitorem a IMiDem a zároveň refrakterní na poslední podávanou léčbu.

I když jsme nyní vzdáleni standardnímu využití všech těchto léků v rámci protokolů pro léčbu nové diagnózy či relapsu, je očekávatelné, že právě ony mohou být cestou k vyléčení mnohočetného myelomu. Pro definitivní zhodnocení přínosu těchto léků, zejména signifikantního prodloužení přežití bez progresu a přežití celkového, je však zapotřebí dalších prospektivních klinických studií.

LITERATURA

- Hájek R, Krejčí M, Pour, et al. Multiple myeloma, *Klin Onkol* 2011; 24: 10–13.
- Kumar S, Rajkumar S, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies, *Blood* 2008; 111: 2516–2520.
- San-Miguel JF, Mateos MV. Can multiple myeloma become a curable disease? *Haematologica*, 2011; 96: 1246–1248.
- Bianchi G, Richardson PG, Anderson KC. Promising therapies in multiple myeloma. *Blood*. 2015; 126(3): 300–310.
- Muchtar E, Gertz MA, Magen H. A practical review on carfilzomib in multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2016; 96: 564–577.
- Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexametha-

- sone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 27–38.
- Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015; 372(2): 142–152.
- Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, et al. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma; *N Engl J Med* 2016; 374: 1621–1634.
- Millennium Pharmaceuticals, Inc, IXAZOMIB Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma, (September 2016) Available in <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01850524> NLM identifier NCT01850524.

- Kotla V, Goel S, Nischal S et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol*. 2009; 2: 36.
- Mark TM, Coleman M, Niesvizky R. Preclinical and clinical results with pomalidomide in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Res*. 2014; 38(5): 517–524.
- 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): 1055–1066.
- van de Donk NW, Janmaat ML, et al. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. *Immunol Rev*. 2016; 270(1): 95–112.

14. Lonial S, Weiss BM, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016; 1151–1160.
15. Dimopoulos M. Daratumumab Shows Remarkable Benefit in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in the POLLUX Study, EHA Meet 2016; 2016.
16. Collins SM, Courtney E, Bakan, Swartzel GD, et al. Elotuzumab directly enhances NK cell cytotoxicity against myeloma via CS1 ligation: evidence for augmented NK cell function complementing ADCC, *Cancer Immunol Immunother*. 2013; 62: 1841–1849.
17. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015; 373: 621–631.
18. Libby EN, Becker PS, Burwick N, et al. Panobinostat: a review of trial results and future prospects in multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2015; 8(1): 9–18.
19. San-Miguel J F, Vânia T M, Sung-Soo Yoon, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial *The Lancet Oncology*, Volume 15, Issue 11, 1195–1206.
20. Palumbo A, Chanan-Khan A, Wiesel K, et al. Phase 3 randomised controlled study of daratumumab, bortezomib a dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: CAS-TOR, EHA Meet, 2016; 2016, Abstract LB2236.
21. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013; 31(4): 448–455.
22. Millennium Pharmaceuticals, Inc. A Study of Oral Ixazomib Citrate (MLN9708) Maintenance Therapy in Participants With Multiple Myeloma Following Autologous Stem Cell Transplant. (Oct 2016) Available in <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02181413>.
23. Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, et al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood*. 2012; 120(3): 552–559.
24. Hájek R, Masszi T, Petrucci MT, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia*. 2016, [Epub ahead of print].