УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, НЕ ЯВЛЯЮЩИХСЯ КАНДИДАТАМИ НА ВДХТ С аутоТГСК, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВЫХ ПОДХОДОВ В РАННИХ ЛИНИЯХ ТЕРАПИИ (ВСТРЕЧА ЭКСПЕРТНОЙ ГРУППЫ)

THE IMPROVEMENT OF TREATMENT OUTCOMES IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS NON-ELIGIBLE FOR HDCT AND AUTO-HSCT USING NEW APPROACHES TO EARLY LINES OF THERAPY (MEETING OF EXPERT PANEL)

НОВОСТИ/ NEWS

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ЭКСПЕРТНОЙ ГРУППЫ:

Лариса Павловна Менделеева — д-р мед. наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе и инновациям ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, г. Москва.

ЭКСПЕРТЫ:

1. Вадим Вадимович Птушкин — д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный специалист-гематолог ДЗ г. Москвы, заместитель главного врача по гематологии ГКБ им. С.П. Боткина.
2. Максим Валерьевич Соловьев — канд. мед. наук, заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, г. Москва.
3. Сергей Вячеславович Семочкин — д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии и гематологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва.
4. Станислав Семенович Бессмельцев — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, г. Санкт-Петербург.
5. Камиль Даниялович Капланов — заведующий отделением гематологии ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», главный гематолог Комитета по здравоохранению администрации Волгоградской области, г. Волгоград.
6. Андрей Александрович Мацуга — врач-гематолог, главный внештатный гематолог МУ «Управление здравоохранения г. Ростова-на-Дону».
7. Валентина Захаровна Молоствова — главный внештатный гематолог МЗ ДФО, заместитель главного врача по терапии, Краевая клиническая больница № 1, г. Хабаровск.
8. Елена Евгеньевна Зинина — главный внештатный специалист гематолог ДЗ Ханты-Мансийского автономного округа Югры, заведующий отделением гематологии Центра клинико-диагностического (гематологии) Ханты-Мансийского автономного округа Югры.

16 июня 2020 г. в дистанционном режиме состоялась встреча группы экспертов в области лечения множественной миеломы (ММ) у пациентов, не являющихся кандидатами на высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), в котором приняли участие ведущие специалисты федеральных и региональных гематологических центров.

На встрече экспертной группы обсуждались следующие вопросы:

- современная стратегия лечения пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (ВДММ), не являющихся кандидатами на ВДХТ с аутоТГСК, в практике врача-гематолога, выбор режимов терапии у пациентов со стандартным и высоким риском, пути оптимизации лечения пациентов с ВДММ;
- обзор доказательной базы применения даратумумаба у пациентов с ВДММ, необходимость выделения группы пациентов с высоким риском как «предпочтительной» когорты для назначения режимов с включением даратумумаба в ранних линиях лечения ММ;
- практический опыт применения даратумумаба в ранних линиях лечения пациентов с ММ, не являющихся кандидатами на ВДХТ с аутоТГСК, при первом рецидиве ММ и в первой линии терапии ММ;
- место даратумумаба в лечении ВДММ; категории пациентов, у которых применение препарата в первой линии принесет наибольшую пользу с учетом доказательной базы; место режимов DVMP и DRd;
- барьеры и пути их решения для применения комбинированной терапии даратумумабом в первой линии у пациентов в условиях реальной клинической практики.

Множественная миелома (ММ) — заболевание, характеризующееся мультифокальной пролиферацией злокачественных плазматических клеток, продуцирующих моноклональный иммуноглобулин. Заболеваемость ММ составляет 1 % среди всех злокачественных опухолей и 10–15 % среди онкогематологических заболеваний. Средний возраст пациентов с ВДММ составляет около 70 лет [1]. К этому возрасту у пациентов, как правило, уже наблюдается несколько сопутствующих заболеваний. Несмотря на появление новых опций эффективного лечения ММ за последние 15 лет,

© 2020 практическая медицина

у пациентов старших возрастных групп (60–69 лет, > 70 лет) заболеваемость выше, а 5-летняя общая выживаемость существенно ниже по сравнению с пациентами моложе 60 лет [2, 3]. Широкое применение ВДХТ с аутоТГСК и использование в клинической практике новых терапевтических классов препаратов значительно увеличили эффективность лечения пациентов с ММ, однако в связи с особенностями биологии опухоли, ее генетической нестабильностью и гетерогенностью у части пациентов развивается рецидив заболевания и формируется резистентность к лекарственным препаратам. Особенно актуален выбор методов лечения и тактики ведения пациентов старших возрастных групп без возможности проведения аутоТГСК с учетом профиля безопасности применяемых лечебных препаратов и наличия у пациентов сопутствующей патологии.

Эксперты отметили, что в настоящее время схемы на основе препарата даратумумаб, анти-CD38 человеческого моноклонального антитела IgG1, в комбинированных режимах и в качестве монотерапии хорошо зарекомендовали себя в клинической практике врачей-гематологов для лечения пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ [4]. В то же время зарегистрированные схемы комбинаций даратумумаба с леналидомидом, дексаметазоном (DRd) и с бортезомибом, мелфаланом и дексаметазоном (DVMP) в первой линии терапии у пациентов с ММ [5], не являющихся кандидатами на ВДХТ с аутоТГСК, применяются значительно реже в реальной клинической практике.

В ходе встречи эксперты пришли к общему мнению, что доказательная база исследований даратумумаба в ранних линиях терапии у пациентов с ММ, не являющихся кандидатами на ВДХТ с аутоТГСК, оценивается как вполне достаточная для того, чтобы врачи применяли схемы DRd, DVMP и DVd в клинической практике. Так, в клинических исследованиях MAIA [6], ALCYONE [7], CASTOR [8] и POLLUX [9] с включением большого количества пациентов терапия, содержащая даратумумаб, продемонстрировала значимое преимущество в отношении частоты и глубины ответов, медианы выживаемости без прогрессирования, более высокой частоты достижения МОБ-негативности, снижении риска смертельного исхода во всех подгруппах пациентов при управляемом стабильном профиле безопасности. Эти данные были получены при долгосрочном наблюдении как при применении схем с даратумумабом в первой линии терапии, так и при первом рецидиве заболевания.

Участники экспертной группы выразили общее мнение, что больные, не являющиеся кандидатами на аутоТГСК, — как правило, пожилые либо молодые, но ослабленные пациенты, имеющие факторы высокого риска, и для них важно начинать более эффективную терапию в ранних линиях (первой или при первом рецидиве) для увеличения продолжительности жизни при сохранении ее качества. Выбор первой линии терапии у таких пациентов является исключительно важной задачей, поскольку достижение более глубокого качественного ответа приводит к увеличению выживаемости больных и времени до развития рецидива.

Эксперты также отметили, что пациенты со стандартным и высоким цитогенетическим риском имеют преимущество при использовании схем с даратумумабом при первом рецидиве. Однако эти данные пока не могут служить обоснованием для назначения препарата в первой линии. Подчеркивается, что кроме больных с цитогенетическим риском в группу высокого риска входят следующие категории пациентов: пожилые и ослабленные, с почечной недостаточностью, с экстрамедуллярными поражениями. В этой подгруппе, по мнению экспертов, особенно важно назначать высокоэффективную терапию с включением моноклональных антител начиная с первой линии. Поскольку цитогенетические исследования в РФ проводятся не более чем у 10 % пациентов, необходимо выделять группу высокого риска согласно четко определенным биологическим и клиническим прогностически неблагоприятным параметрам, которые гематологи используют в повседневной практике.

Эксперты пришли к выводу, что пациенты, являющиеся кандидатами на аутоТГСК, также должны получать высокоэффективные схемы терапии, причем в самом начале лечения ММ.

Было отмечено, что выбор режима лечения пациентов с ВДММ, не являющихся кандидатами на ВДХТ с аутоТГСК, в современной практике врача-гематолога основан на оценке факторов со стороны заболевания (стратификация риска, стадия заболевания, клинические и лабораторные показатели, агрессивность опухоли) и со стороны пациента (возраст, сопутствующие заболевания, общее состояние перед началом лечения). При рецидиве заболевания учитываются также факторы, связанные с лечением (рефрактерность к предшествующей терапии, методы лечения, токсичность терапии). Время до достижения ответа при применении схем с даратумумабом считается очень важным показателем при агрессивном течении заболевания и при почечной недостаточности у пациентов при хорошей переносимости препарата и отсутствии необходимости частой госпитализации по поводу осложнений.

Эксперты подчеркнули: выбор препарата для первой линии зависит не только от состояния пациента, сопутствующих заболеваний, поражения почек и экстрамедуллярного поражения, но и от доступности препаратов.

Таким образом, высокий риск определяется клиническими осложнениями, гиперкальциемией, почечной недостаточностью, появлением внекостных плазмоцитом, повышением активности лактатдегидрогеназы, циркулирующими плазматическими клетками.

Эксперты отметили, что в России содержащие бортезомиб программы применяются более широко по сравнению с Rd. Программа VMP по частоте назначения уступает схемам VCD и VD: частота назначения VMP составляет 5–10 %. По данным регистра пациентов с ММ, наиболее часто используется схема VCD, причем у всех категорий больных (76 % пациентов получают схему VCD в первой линии лечения). Протокол DVMP реже применяется в первой линии терапии, а схема DRd считается более актуальной.

Были сделаны следующие выводы:

1. Препарат даратумумаб является высокоэффективным, но для более четкого определения групп пациентов для его применения в первой линии терапии необходим дополнительный клинический опыт. Содержащие даратумумаб режимы показали эффективность у всех категорий пациентов в рамках клинических исследований, но для реальной клинической практики наиболее очевидным представляется применение схемы DRd на этапе индукции и на этапе противорецидивного лечения.
2. При лечении первого рецидива ММ схема DRd может быть наиболее востребована у пациентов, получивших схемы с бортезомибом в первой линии и имеющих ранний рецидив с признаками агрессивного течения, или у молодых пациентов с высоким риском. Схема DRd имеет бóльшую эффективность в сравнении с другими терапевтическими опциями.

3. Что касается места схемы DRd в первой линии терапии, то наиболее востребована она при лечении пожилых ослабленных, но «мобильных» пациентов. У пациентов с сопутствующими заболеваниями данная схема может успешно применяться на этапе индукции — во второй линии индукционного этапа при неудаче первичной терапии, а также у больных с противопоказаниями к бортезомибу (например, при полинейропатии) или у молодых пациентов с высоким риском, в т. ч. с экстрамедуллярными поражениями. Данная схема, судя по всему, не является предпочтительной при лечении пожилых пациентов с неагрессивным течением ММ.
4. В условиях пандемии COVID-19 для сокращения визитов пациентов в стационар рекомендуется как можно раньше при использовании схем с даратумумабом уменьшать кратность введения препарата. Начиная с 3–4-го месяца терапии пациенты со стабильным ответом могут получать препарат 1 раз в 4–5 нед.
5. Финансовые барьеры служат основным препятствием для более широкого назначения даратумумаба в ранних линиях лечения пациентов с ММ.

И в заключение эксперты выделили важное препятствие — отсутствие рекомендаций по применению режима DRd в первой линии терапии ММ.

В связи с этим эксперты сделали вывод, что для улучшения доступа пациентов к эффективной терапии целесообразно включить данную комбинацию в клинические рекомендации по диагностике и лечению ММ при их ближайшем пересмотре.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Множественная миелома: клинические рекомендации. (электронный ресурс) Доступно по: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/122. Ссылка активна на 27.05.2020.

2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. 250 с.

3. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1975–2007. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/ (accessed 6.05.2020).

4. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. Blood. 2016;128(1):37–44.

5. Дарзалекс® (инструкция по медицинскому применению). Доступно по: https://www.vidal.ru/drugs/darzalex. Ссылка активна на 23.07.2020.

6. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. N Engl J Med. 2019;380(22):2104–15.

7. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med. 2018;378(6):1518–28.

8. Weisel KC, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Oral presentation at the 61st annual meeting of the American Society of Hematology (ASH). Orlando, Fl. December 7–10, 2019. #3192.

9. Kaufman JL, Dimopoulos MA, Leiba M, et al. Efficacy and safety of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (D-Rd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): updated subgroup analysis of POLLUX based on cytogenetic risk. J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):8038.