



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca oryginalna/Original research article

Iksazomib u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym

Ixazomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma

Krzysztof Giannopoulos^{1,2,*}, Wiesław Wiktor Jędrzejczak³,
Krzysztof Jamroziak⁴, Dominik Dytfeld⁵, Tadeusz Robak⁶,
Andrzej Hellmann⁷

¹ Oddział Hematologiczny Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej, Lublin, Polska

² Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

³ Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych WUM, Warszawa, Polska

⁴ Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska

⁵ Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, UM w Poznaniu, Poznań, Polska

⁶ Klinika Hematologii UM w Łodzi, Łódź, Polska

⁷ Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Słowa kluczowe:

- iksazomib
- szpiczak plazmocytowy
- leczenie

Keywords:

- Q2 • Ixazomib
- Multiple Myeloma
 - Treatment

A B S T R A C T

Ixazomib is a new agent registered in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy. The drug is the first oral proteasome inhibitor. Registration data show improvement in progression-free survival time (20.6 vs 14.7 months, $p=0.01$) but recent analysis in Asian population also in overall survival (25.8 vs 15.8 months, HR = 0.419, $p=0.001$) what placed with lack of ixazomib incremental toxicity may implicate clinical importance of the treatment in relapsed or refractory multiple myeloma. Oral dosing of the triplet regimen may decrease the number and duration of hospitalizations that allows for better social functioning and occupational performance, and thus impacts daily disease perception.

© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 4a, 20-950 Lublin, Polska. Tel.: +48 81 448 66 32, +48 81 454 12 22; fax: +48 81 448 66 34.

Adres email: giannop@wp.pl (K. Giannopoulos).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2017.07.002>

0001-5814/© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Leczenie szpiczaka plazmocytozowego wymaga specjalistycznej wiedzy i doświadczenia, a sama choroba ma charakter przewlekły i nawrotowy i pozostaje w dalszym ciągu nieuleczalna. W ostatnim okresie zaprezentowano wyniki badań szeregu nowych leków, przeprowadzonych w różnych populacjach chorych oraz w różnych skojarzeniach lekowych. Informacje te powinny podlegać usystematyzowaniu oraz krytycznej ocenie pozwalającej uwzględnić najważniejsze dane w późniejszej praktyce klinicznej. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie uzgodnień w zakresie stosowania icksazomibu u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozowym.

Iksazomib jest pierwszym doustnym inhibitorem proteasomu zarejestrowanym w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego. Lek wiąże się preferencyjnie i odwracalnie z podjednostką beta 5 o aktywności chymotrypsynopodobnej proteasomu 20S. Badanie *in vitro* wykazało, że icksazomib indukuje apoptozę szeregu komórek nowotworowych, wykazało także właściwości cytotoksyczne icksazomibu w stosunku do komórek szpiczakowych u pacjentów, u których doszło do nawrotu po uprzednim zastosowaniu leków o różnych mechanizmach działania podawanych w skojarzeniach, w tym po zastosowaniu leczenia bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem [1].

Należy zwrócić uwagę, że mechanizm działania i farmakodynamika icksazomibu różnią się od bortezomibu. Bortezomib wiąże się zarówno z podjednostką beta 5, jak i beta 1 proteasomu 20S, podczas gdy icksazomib hamuje preferencyjnie podjednostkę beta 5. Bortezomib ulega powolnej dysocjacji od kompleksu receptor-ligand, podczas gdy w przypadku icksazomibu reakcja ta przebiega szybko (Tab. 1) [2, 3].

W dniu 21 listopada 2016 icksazomib został zarejestrowany w ramach procedury centralnej we wszystkich krajach Unii Europejskiej, w tym również w Polsce.

Lek w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym, u których stosowano

wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia. Zalecana dawka początkowa icksazomibu wynosi 4 mg doustnie i jest podawana raz w tygodniu w dniach 1., 8. i 15. 28-dniowego cyklu leczenia. Leczenie należy kontynuować do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności.

Badania kliniczne

Wstępne dane kliniczne

W badaniach fazy 1 wykazano skuteczność leczenia icksazomibem chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem przy podaniu doustnym zarówno 2 x w tygodniu (badanie C16003) [4], jak i 1 raz w tygodniu (badanie C16004) [5]. Odsetek chorych, którzy odnieśli korzyść kliniczną (co najmniej stabilizacja choroby), wyniósł w obu badaniach odpowiednio 75% oraz 48%. W badaniu fazy 1/2 C16005 z podaniem 1 raz w tygodniu icksazomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (IRd) u chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem osiągnięto bardzo szybko odpowiedź na leczenie (85% chorych po pierwszych 3 cyklach, 90% chorych po 6 cyklach), przy czym dodatkowo w miarę upływu czasu trwania terapii obserwowano pogłębienie stopnia odpowiedzi na leczenie [6]. Do najczęstszych działań niepożądanych w stopniu III związanych z leczeniem należały: zmęczenie (12%), hipokaliemia (8%), leukopenia (6%) i hipofosfatemia (6%). Wyniki tego badania znalazły potwierdzenie w innym badaniu fazy 1/2 (C16008) oceniającym podanie icksazomibu 2 razy w tygodniu w układzie IRd, w którym wykazano dla mediany okresu obserwacji 10,9 miesiąca odsetek odpowiedzi wynoszący 92–94%. Na podstawie wyników wczesnych badań klinicznych do dalszych badań wybrano dawkę 4 mg.

Badanie kliniczne III fazy – skuteczność i profil toksyczności

W randomizowanym badaniu III fazy TOURMALINE-MM1 u 722 chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozowym stwierdzono wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (PFS; *progression free survival*) do 20,6 miesiąca wobec 14,7 miesiąca w grupie kontrolnej ($p=0,01$) co wyrażało się zmniejszeniem ryzyka zgonu lub progresji o 26% (HR = 0,74, 95%CI 0,59-0,94; $p=0,01$) [7]. Szczególną poprawę zaobserwowano u chorych z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego ($\text{del}(17p)$; $t(4;14)$, $t(14;16)$), mediana PFS w grupie z icksazomibem wyniosła 21,4 miesiąca wobec 9,7 miesiąca w grupie otrzymującej lenalidomid z deksametazonem, przy jednoczesnej redukcji ryzyka progresji lub zgonu o 46% (HR = 0,54, 95%CI 0,32-0,92; $p=0,002$). Odsetek odpowiedzi na leczenie dla mediany okresu obserwacji 14,7 miesiąca wyniósł w obu grupach odpowiednio 78% oraz 72%. Do uzyskania odpowiedzi na leczenie skojarzone icksazomibem dochodziło szybko, mediana czasu wyniosła 1,1 miesiąca wobec 1,9 miesiąca w grupie kontrolnej ($p=0,009$). Z uwagi na krótki czas obserwacji w pracy nie oceniono całkowitego przeżycia chorych. Nie stwierdzono dodatkowej toksyczności związanej z dodaniem icksazomibu do schematu Rd, zarówno

Tabela 1 – Farmakokinetyka i farmakodynamika bortezomibu oraz icksazomibu [3]

Table 1 – Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bortezomib and ixazomib [3]

Parametr	bortezomib	icksazomib
Hamowanie podjednostek proteasomu 20S	ł5, ł1	ł5
Dysocjacja od podjednostki ł5 – czas półtrwania (min)	110	18
Kinetyka wiązania do proteasomu 20S	powoli	odwracalne
C _{max} (ng/ml)	548	10500
AUC 0–24 h (h*ng/mL)	4422	9660
V _d (L/kg)	4,3	20,2
AUE 0–24 h (%L*h)	1170	718
Droga podania	i.v. / s.c.	p.o.

C_{max} – stężenie maksymalne, AUC – pole pod krzywą stężenie vs czas, V_d – objętość dystrybucji, AUE – pole pod krzywą efekt vs czas

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5663574>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5663574>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)