

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БОРТЕЗОМИБА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ И РЕФРАКТЕРНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ (АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ ДАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯ EVOBS)

К. М. Абдулкадыров, С. В. Волошин, А. В. Шмидт, В. А. Шуваев

ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург

Резюме. В настоящее время проводится международное наблюдательное исследование (eVOBS) с целью проспективной оценки эффективности применения бортезомиба в комплексном лечении больных множественной миеломой (ММ) с прогрессированием или резистентным течением в условиях рутинной клинической практики. В России в исследование включен 691 больной с длительностью наблюдения не менее 3 лет от начала терапии. В рамках исследования больные получали бортезомиб в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами. Общая частота достижения максимального ответа составила 86,1%, частота полного ответа — 33,9%, почти полного ответа — 21%, частичного ответа — 26,8% и минимального ответа 4,4%, медиана выживаемости не была достигнута. Сделан вывод об эффективности и безопасности бортезомиба, используемого в виде монотерапии и в комбинации с другими препаратами у ранее леченых больных рецидивирующей/рефрактерной ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, наблюдательное исследование, бортезомиб

BORTEZOMIB EFFICIENCY IN PATIENTS WITH RELAPSING AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (ANALYSIS OF THE RUSSIAN DATA OF EVOBS)

K.M.Abdulkadyrov, S.V.Voloshin, A.V.Shmidt, V.A.Shuvaev

Hematology Research Center, Moscow

S u m m a r y. International non-interventional electronic observational study (eVOBS) is ongoing for prospective evaluation of the efficiency and clinical outcomes of bortezomib-based therapy for primary relapsing/refractory multiple myeloma (MM) in the 'real-world' clinical practice setting. A total of 691 patients were included in the study in Russia. The patients were observed for at least 3 years since the beginning of therapy. The patients received bortezomib as monotherapy or in combination with other drugs within the framework of the study. Overall response rate was 86.1%, complete response was attained in 33.9%, near complete response in 21%, partial response in 26.8%, and minimum response in 4.4%. The median survival has not been reached. These results indicate the efficiency and safety of bortezomib as monotherapy and in combination with other drugs in previously treated patients with relapsing/refractory MM.

Key words: multiple myeloma, observation study, bortezomib

Существующая система получения доказательных данных в медицине имеет два противоположных полюса, на одном из которых расположились рандомизированные контролируемые клинические исследования, а на другом — наблюдательные программы. И те и другие, с точки зрения гносеологии, имеют свои преимущества и недостатки, которые не являются темой для рассмотрения в данной статье. Противопоставление этих методов исследования в медицине препятствует дальнейшему пониманию проблем, связанных с профилактикой, диагностикой и лечением отдельных нозологических форм. Правильный подход к анализу данных, полученных при проведении наблюдательных программ, позволяет не только планировать проведение новых контролируемых рандомизированных исследований, но и дает возможность оценить воспроизводимость исследований в реальной жизни. В то же время ограничения, вводимые в рамках контролируемых

рандомизированных клинических исследований, искажают истинную эффективность использования диагностического метода или лекарственного препарата в повседневной клинической практике.

Множественная миелома (ММ) является злокачественным заболеванием, при котором клональные плазматические клетки аккумулируются в костном мозге, приводя к разрушению костной ткани и недостаточности кроветворения. Частота ММ достигает 1% от всех онкологических заболеваний и 10% — от злокачественных новообразований кроветворной, лимфоидной и родственной им тканям. В России первичная заболеваемость ММ составляет 2000—2500 случаев в год. Около 1000 пациентов ежегодно умирают от этого заболевания. Средняя продолжительность жизни больных ММ в зависимости от стадии заболевания колеблется от 1 года до 5 лет [1]. По данным Американского онкологического общества (American Cancer Society), в США в 2011 г. зарегистрировано 20 520 новых случаев заболевания ММ, в том числе 11 400 случаев у мужчин и 9120 случаев у женщин, при этом ожидаемая расчетная смертность за год среди больных ММ достигнет 10 610 [2].

Результаты лечения больных ММ существенно улучшились в последнее десятилетие. Благодаря внедрению новых, более эффективных методов ле-

Для корреспонденции:

Абдулкадыров Кудрат Мугутдинович, доктор мед. наук, профессор, руководитель клинического отдела "Гематология" ФГБУ Российского НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА.

Адрес: Санкт-Петербург, 191024, 2-я Советская улица, д. 16.

Телефон: 8(812)717-59-38,

E-mail: kmabdulkadyrov@gmail.com

чения 5-летняя выживаемость увеличилась с 25% в 1975 г. до 34% в 2003 г. [3].

ММ, как правило, чувствительна к воздействию различных цитотоксических препаратов как на этапе первичной терапии, так и при лечении рецидива. Однако ответ на лечение остается неустойчивым, в связи с чем при использовании существующих терапевтических методов воздействия ММ считается неизлечимым заболеванием. Тем не менее в последние годы тактика лечения ММ претерпела существенные изменения благодаря внедрению новых лекарственных средств, в частности, ингибиторов протеасом (бортезомиб) и препаратов с иммуномодулирующим действием (талидомид и леналидомид), а также широкому внедрению в программную терапию аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Бортезомиб, первый протеасомный ингибитор, не только оказывает прямое воздействие на опухолевые клетки, но и влияет на взаимодействие между клеткой опухоли и микроокружением костного мозга. Эффективность терапии бортезомибом (в виде монотерапии и в составе комбинированных режимов) у больных как с впервые выявленной, так и с рецидивирующей/рефрактерной ММ на основании результатов рандомизированных многоцентровых клинических исследований хорошо известна [4—15]. При этом следует подчеркнуть эталонное значение этих результатов для широкой клинической практики. В то же время оценка эффективности терапии в реальной клинической практике имеет свои особенности и связана с формированием неселективных групп больных с различной интенсивностью предшествующей противомиеломной терапии и особенностями клинических проявлений болезни [16].

В Российской Федерации применение бортезомиба у больных ММ в рамках многоцентровых клинических исследований началось с 2004 года, а с

2006 года препарат стал доступен для использования в рамках широкой клинической практики. В октябре 2006 года в 9 странах стартовало многоцентровое международное неинтервенционное электронное наблюдательное исследование (eVOBS), посвященное оценке эффективности использования бортезомиба для лечения больных ММ, общие результаты которого были опубликованы ранее [17]. В данной работе представлены результаты лечения пациентов ММ из различных регионов России, обобщенные и выделенные из исследования eVOBS.

Целью исследования являлось изучение эффективности бортезомиба у больных ММ в условиях рутинной клинической практики российских гематологических стационаров, а также выявление характерных особенностей, присущих российской популяции больных.

Материалы и методы

В данном исследовании клинические исходы, связанные с терапией бортезомибом (Velcade®, "Janssen-Cilag", Бельгия), главным образом, при лечении рецидивирующей/рефрактерной ММ, проспективно оценены после прекращения сбора данных по пациентам на 08.01.2011. Все больные, участвовавшие в исследовании, подписали информированное согласие. На этапе включения в исследование фиксировались результаты лабораторных и инструментальных данных, а также наличие и характер сопутствующей патологии. Анализ предшествующего лечения пациентов осуществлялся ретроспективно до начала терапии бортезомибом. В рамках проведения исследования не вводились ограничения на используемые дозы бортезомиба и характер сопроводительной терапии, за исключением применения каких-либо исследовательских препаратов. Стадии заболевания оценивались на момент начала терапии бортезомибом на основании классификации Durie—Salmon или критериев International Staging System (ISS) [18]. Эффективность лечения оценивали в период до 3 лет после инициации терапии бортезомибом на основании критериев Европейской группы по трансплантации клеток крови и костного мозга (EBMT) [19] или по изменению уровня М-протеина. Ответ на лечение оценивали как полный (ПО), почти полный (ППО), частичный (ЧО) или минимальный (МО) ответы. Оценка ответа на терапию цензурировали в случаях инициации последующей противомиеломной терапии и смерти пациента. Анализ данных осуществлялся с использованием методов описательной статистики, выживаемость анализировали с помощью построения кривых по методу Каплана—Майера.

Результаты и обсуждение

В исследование за период с октября 2006 г. по декабрь 2010 г. был включен 691 пациент. Средний возраст больных составил 59,9 года, в том числе для мужчин — 60,4 года, женщин — 59,6 года, причем в изучаемой популяции преобладали женщины (60%).

Среднее время с момента постановки диагноза ММ до начала терапии бортезомибом составило 2 года, время с момента начала первичной противомиеломной терапии — 1,8 года. Наиболее частой сопутствующей патологией были: артериальная гипертензия — у 408 (59%), ишемическая болезнь сердца — у 138 (20%), эндокринная патология (сахарный диабет и заболевания щитовидной железы) — у 111 (16%) больных.

Основные клинические показатели, характеризующие ММ на момент включения больных в исследование, приведены в табл. 1.

Таблица 1

Основные лабораторные и инструментальные данные на этапе включения пациентов в исследование

| Исследуемый показатель | Число больных | Среднее значение | Стандартное отклонение |
|---|---------------|------------------|------------------------|
| М-протеин в крови, г/л | 73 | 26,09 | 21,76 |
| М-протеин в моче, мг за 24 ч | 218 | 508,3 | 1816 |
| М-протеин в моче, г/л | 14 | 2,53 | 6,7 |
| Тромбоциты, 10 ⁹ /л | 833 | 200,6 | 86,85 |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 4 | 3,06 | 1,45 |
| Гемоглобин, г/л | 86 | 104,4 | 24,0 |
| Общий белок в крови, г/л | 124 | 90,7 | 1,92 |
| Общий белок в моче, мг за 24 ч | 1 | 0 | - |
| Альбумин, г/л | 314 | 39,8 | 9,5 |
| β ₂ -микроглобулин, мг/л | 78 | 3,51 | 2,2 |
| С-реактивный белок, мг/л | 122 | 6,45 | 6,82 |
| Креатинин, ммоль/л | 747 | 0,069 | 0,057 |
| Кальций, ммоль/л | 16 | 2,16 | 0,65 |
| Плазматические клетки в костном мозге, % | 530 | 29,51 | 23,3 |
| Количество участков остеолиза | 426 | 2,61 | 1,17 |
| Размер участков остеолиза (наибольший размер), см | 32 | 0,69 | 0,64 |

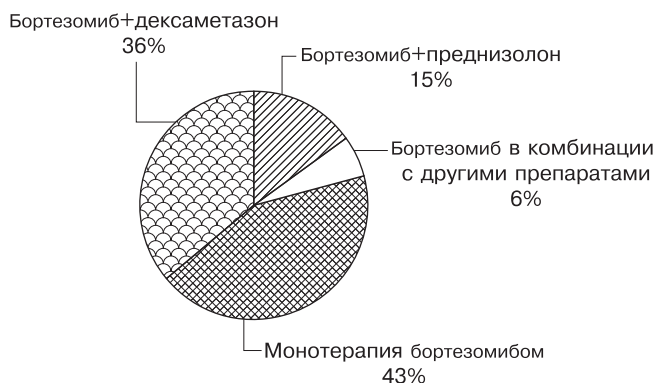


Рис. 1. Варианты терапии, содержащей бортезомиб, проводимой в рамках исследования.

Распределение пациентов при стадировании ММ на момент включения в исследование было следующим: I стадия — у 17 (2,5%), II стадия — у 291 (42,2%), III стадия — у 354 (51,2%); у 29 (11,1%) больных адекватное стадирование не было выполнено.

Подавляющее большинство больных — 511 (74%), включенных в анализ, получали бортезомиб в качестве терапии 2-й линии, 159 (23%) — в качестве 3-й и последующих линий терапии и только 21 (3%) — при проведении первичной терапии.

Большинство — 380 (55%) больных не получали противомиеломную терапию в течение 1 года до начала лечения бортезомибом в рамках исследования. Основными вариантами лечения остальных больных были следующие режимы: МР у 200 (29%) и VAD — у 62 (9%). Бортезомиб в виде монотерапии или в сочетании с другими препаратами применяли у 35 (5%) больных.

У 297 (43%) больных бортезомиб использовали в качестве монотерапии, часть больных получали бортезомиб в комбинации с другими препаратами, чаще с дексаметазоном — 249 (36%) или преднизолоном — 104 (15%) (рис. 1).

Бортезомиб в начальной стандартной дозе 1,3 мг/м² получали 587 (85%) больных. На момент анализа результатов исследования лечение бортезомибом прекратили 514 (74,4%) больных. Среди них наиболее частыми причинами завершения лечения были: достижение ответа — у 233 (33,7%), прогрессия заболевания — у 54 (7,8%), нежелательные явления — у 31 (4,5%), смерть в период наблюдения — 20 (2,9%); другие причины — 176 (25,5%) (рис. 2).

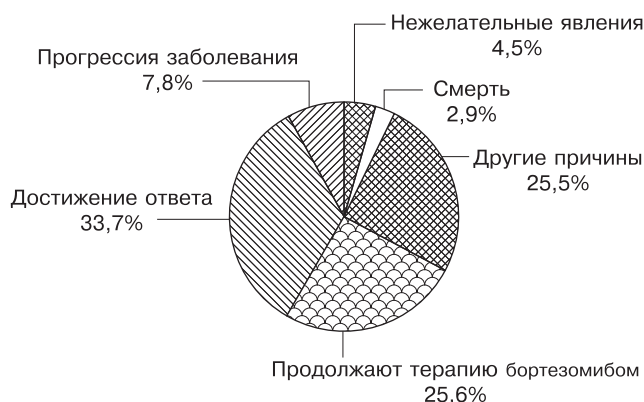


Рис. 2. Причины прекращения терапии, содержащей бортезомиб.

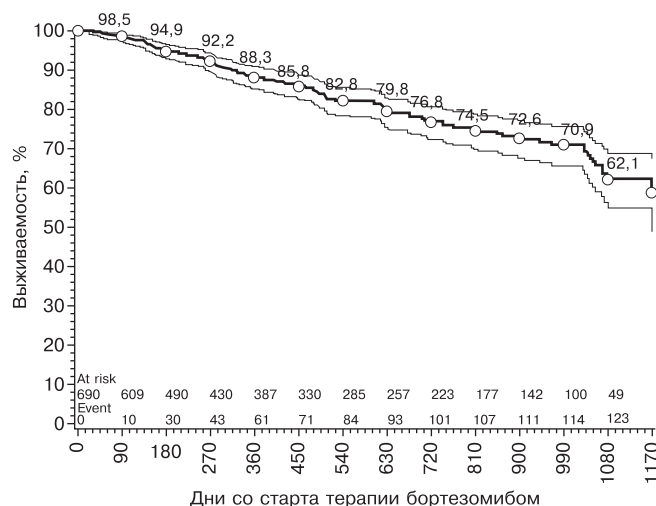


Рис. 3. Общая выживаемость (анализ по методу Каплана—Майера).

За время участия в исследовании у 283 (41%) больных зарегистрировали те или иные нежелательные явления. Наиболее часто встречались проявления неврологической токсичности бортезомиба (нейропатическая боль, периферическая сенсорная нейропатия) — у 78 (11,3%), активация герпетической инфекции — у 30 (4,3%), тромбоцитопения 3—4-й степени — у 28 (4,1%), фебрильная нейтропения — у 4 (0,6%) из 691 больного (табл. 2).

Причинами госпитализации больных во время лечения бортезомибом были: проведение противомиеломной терапии в рамках исследования — 40%, нежелательные явления — 4,5%, другие причины госпитализаций составили 55,5%.

Общая частота достижения ответа составила 595 (86,1%) больных, при этом частота достижения ПО — 234 (33,9%), ППО — 145 (21%), ЧО — 185 (26,8%), МО — 30 (4,4%) больных.

Медианы времени достижения ПО, ППО, ЧО и МО составили 106, 112, 78, 71 сут соответственно.

Медиана общей выживаемости у больных, получивших бортезомибсодержащие программы терапии на момент оценки (39 мес от начала исследования) не достигнута (рис. 3). В группе больных, ответивших на лечение, медиана выживаемости до прогрессирования (ВДП) не достигнута, причем 461 (66,8%) больной не нуждался в проведении дальнейшей терапии.

Реальная клиническая практика представляет собой более сложную среду для изучения эффективности новых противоопухолевых препаратов по сравнению с эталонными клиническими исследованиями, что вызывает закономерный интерес к наблюдательным, постмаркетинговым исследованиям, позволяющим более точно определить терапевтический ресурс изучаемого препарата. В рамках исследования eVOBS нами были изучены исходные демографические характеристики больных, клинические особенности заболевания и проведена оценка эффективности терапии с использованием бортезомиба в рамках рутинной клинической практики. Клинические характеристики больных, включенных в исследование в России ($n = 691$), не отличались от

Таблица 2

Нежелательные явления на фоне терапии и в период наблюдения

| Показатель | Всего | | Не связаны с терапией бортезомибом | | Связь с терапией бортезомибом | | | | | | | |
|-------------------------------------|-------|---|------------------------------------|---|-------------------------------|---|----------|----|----------|----|-----------------|----|
| | | | | | сомнительная | | возможна | | вероятна | | высоко вероятна | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Нейропатия | 23 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 13 | 11 | 48 | 9 | 39 |
| Периферическая сенсорная нейропатия | 21 | 3 | 0 | 0 | 1 | 5 | 4 | 19 | 8 | 38 | 8 | 38 |
| Полинейропатия | 18 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 17 | 5 | 28 | 10 | 56 |
| Периферическая нейропатия | 16 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 19 | 7 | 44 | 6 | 38 |

таковых в общей изучаемой группе ($n = 1560$) [17]. В анализируемой группе бортезомиб чаще использовали в рамках проведения противомиеломной терапии 2-й линии (74%) в сравнении с основной когортой исследования (56%), с чем, возможно, связана более высокая эффективность используемых режимов лечения в российской популяции больных. Частота достижения ответов в российской выборке и общей группе больных была следующей: ПО — 33,9 и 26,9%, ППО — 21 и 16,7%, ЧО — 26,8 и 32,5%, МО — 4,4 и 8,4% соответственно. При этом общая частота достижения ответа была сходной — 86,1 и 84,5% соответственно. Характер и частота нежелательных явлений в сравниваемых группах не различались и соответствовали профилю токсичности при использовании бортезомиба в рандомизированных клинических исследованиях II—III фазы [11, 13].

Таким образом, данные исследования eVOBS, полученные в РФ, содержат ценную информацию об эффективности терапии бортезомибом у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ в реальной клинической практике. Продемонстрировано, что бортезомиб обладает высокой эффективностью при приемлемой токсичности как в монорежиме, так и при его использовании в комбинированных программах. Данные по эффективности терапии, полученные на российской когорте пациентов, сходны с результатами анализа общей популяции исследования. Полученная информация не является окончательной, наблюдение за больными в рамках исследования eVOBS продолжается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С. С., Абдулкадыров К. М. Множественная миелома. СПб.: Диалект; 2004.
2. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J. Clin.* 2011; 61 (4): 212—236.
3. Kumar S. K., Rajkumar S. V., Dispenzieri A. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111 (5): 2516—2520.
4. Avet-Loiseau H., Leleu X., Roussel M. et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (30): 4630—4634.
5. Cavo M., Tacchetti P., Patriarca F. et al.; GIMEMA Italian Myeloma Network. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010; 376 (9758): 2075—2085.
6. Roussel M., Facon T., Moreau P. et al. Firstline treatment and maintenance in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Recent Results Cancer Res.* 2011; 183: 189—206.
7. Reeder C. B., Reece D. E., Kukreti V. et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* 2009; 23(7): 1337—1341.
8. Rifkin R. M., Gregory S. A., Mohrbacher A., Hussein M. A. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a Phase III multicenter randomized trial. *Cancer* 2006; 106 (4): 848—858.
9. Mateos M. V., Richardson P. G., Schlag R. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (13): 2259—2266.
10. Niesvizky R., Flinn W., Rifkin R. et al. Phase 3b UPFRONT Study: Safety and efficacy of weekly Bortezomib maintenance therapy after Bortezomib-based induction regimens in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010; 116 (21): abstr. 619.
11. Richardson P. G., Sonneveld P., Schuster M. et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007; 110 (10): 3557—3560.
12. Moreau P., Pylypenko H., Grosicki S. et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011; 12 (5): 431—440.
13. Mikhael J. R., Belch A. R., Prince H. M. et al. High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global phase 3b expanded access program. *Br. J. Haematol.* 2009; 144 (2): 169—175.
14. Richardson P. G., Weller E., Jagannath S. et al. Multicenter, phase I, dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (34): 5713—5719.
15. Kropff M., Bisping G., Schuck E. et al.; Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom. Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2007; 138 (3): 330—337.
16. Percy L. A., Rabin N., Cheesman S. et al. Bortezomib in real patients: a single-centre experience. In: *Clinical lymphoma and myeloma IMW: Abstract book*. Washington; 2009: 33.
17. Delforge M., Abdulkadyrov K. M., Roussou M. et al. Baseline characteristics and efficacy of bortezomib-based therapy in relapsed/refractory multiple myeloma: Results after complete enrolment from an electronic bortezomib observational study (EVOBS). *Haematologica* 2011; 96 (suppl. 2): 360 (abstr. 0867).
18. Bladé J., Samson D., Reece D. et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br. J. Haematol.* 1998; 102 (5): 1115—1123.

Поступила 21.03.12