

Ixazomib, lenalidomid, dexametazón v liečbe pacientov s relabovaným a refraktérnym mnohopočetným myelómom

Doc. MUDr. Juraj Sokol, PhD.¹, MUDr. Juraj Chudej, PhD.¹, MUDr. František Nehaj², MUDr. Lenka Lisá, PhD.¹, MUDr. Matej Hrnčár, PhD.³, prof. MUDr. Ján Staško, PhD.¹

¹Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin, Martin

²I. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin, Martin

³Onkologická klinika, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Poslednú dekádu sú proteazómové inhibítory neoddeliteľnou súčasťou liečby mnohopočetného myelómu. Mnohé novšie proteazómové inhibítory sú v predklinickom a klinickom hodnotení. Hlavným cieľom je zlepšenie profilu bezpečnosti, účinnosti a rezistencie. Ixazomib je prvý perorálny proteazómový inhibítor s výbornou účinnosťou a priaznivým profilom bezpečnosti u pacientov s mnohopočetným myelómom. Tento článok prináša ucelený pohľad na farmakológiu a dávkovanie ixazomibu, údaje o účinnosti a bezpečnosti a popisuje kombináciu s lenalidomidom a dexametazónom.

Kľúčové slová: inhibítor proteazómu, ixazomib, mnohopočetný myelóm

Ixazomib, lenalidomide, dexamethasone in the treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma

Proteasome inhibitors (PIs) have been an integral part of treatment for multiple myeloma (MM) over the past decade. Many newer PIs are being evaluated in pre-clinical and clinical setting, with an aim to improve the safety, efficacy and resistance profile of this class of drugs. Ixazomib is the first oral PI with a robust efficacy and favorable safety profile in MM. This review provides an overview of the pharmacology and dosing of ixazomib, the efficacy and safety data, and highlights the novel combinations with lenalidomide and dexamethasone.

Key words: proteasome inhibitor, ixazomib, multiple myeloma

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(3):205-208

Úvod

Mnohopočetný myelóm (MM) je nádorové ochorenie, ktoré vzniká nekontrolovanou proliferáciou a akumuláciou neoplasticky transformovaných elementov B-bunkovej línie charakteru plazmocytov sprevádzané produkciou M-proteínu („paraproteínu“) dokázateľného v sére a/alebo moči a s prejavmi orgánovej dysfunkcie (1, 2). Ide o neobvyčajne heterogénne ochorenie s rôznorodým dobre známym klinickým obrazom (príznaky deštrukcie kostí, opakované infekcie, zlyhanie obličiek, anémia, hyperkalcémia), s premenlivou odpoveďou na liečbu a v dôsledku individuálnych rozdielov biologických vlastností nádorového tkaniva s veľmi odlišnou prognózou (3, 4).

Definícia relabujúceho a relabujúceho/refraktérneho MM

Medzinárodná myelómová pracovná skupina (IMWG) definovala relabujúci MM vo svojich odporúčaniach z rokov

2006, 2009, 2011 a 2016 (5 – 8). Relabujúci MM je definovaný ako relabujúce ochorenie po dosiahnutí určitej odpovede. Definícia relapsu vyžaduje prítomnosť aspoň jedného z menovaných príznakov:

- nárast vopred definovanej veľkosti alebo počtu kostných lézií,
- hyperkalcémia (> 2,74 mmol/l),
- pokles hladiny hemoglobínu o 20 g/l. Tento pokles nesúvisí s liečbou MM a nie je spojený s iným ochorením schopným indukovať anémiu,
- nárast hladiny kreatinínu o 2 mg/ml (~177 μmol/l),
- prítomnosť hyperviskózneho syndrómu,
- nárast M-proteínu o 25 % (východiskovou hodnotou je najnižšie dosiahnutá liečebná odpoveď),
 - nárast sérového M-proteínu (nárast musí byť aspoň 5 g/l),
 - nárast M-proteínu v moči (nárast musí byť minimálne o 200 mg za 24 hodín),
 - ak nie je možné zmerať M-proteín v sére a moči, pozrieme sa na roz-

diel medzi zúčastnenými (abnormálnymi alebo monoklonálnymi) a nezasiahnutými (normálnymi alebo polyklonálnymi) hladinami voľných ľahkých reťazcov (zvýšenie musí byť aspoň o > 100 mg/l).

Refraktérne ochorenie je definované ako progresia ochorenia počas liečby alebo do 60 dní po poslednej dávke aktuálnej liečby.

Avšak pacienti by nemali byť liečení len na základe „určitého čísla“. Dôležitú úlohu hrá aj anamnéza pacienta, skúsenosť a úsudok ošetrojúceho lekára. MM sa u každého pacienta líši a každý pacient musí byť hodnotený ako jednotlivec, nie ako štatistika.

Inhibítory proteazómu

Proteazóm je multienzymatický komplex, prítomný v jadre a cytoplazme všetkých eukaryotických buniek. Jeho prostredníctvom sa likviduje približne 90 % intracelulárnych proteínov vrátane proteínov regulujúcich základné funkcie buniek (napr. riadenie bunkového cyklu,

adhéziu bunky, medzibunkovú komunikáciu). Ak je činnosť proteazómu inhibovaná, v bunkách sa začnú hromadiť bielkoviny, ktoré by sa mali odstrániť. Dochádza k narušeniu činnosti bunky a čo môže viesť k indukcii apoptózy bunky. Zaujímavé je, že abnormálne plazmocyty sú asi 1000-krát citlivejšie na inhibitory proteazómu ako zdravé bunky. Inhibitory proteazómu pôsobia na určitý cieľ v bunke a ovplyvňujú množstvo životne dôležitých procesov (9).

V roku 2003 bol bortezomib schválený FDA (US Food and Drug Administration) pre liečbu relabujúceho/refraktérneho MM. Následne bola predstavená druhá generácia inhibítorov proteazómu, najprv karfilzomib a neskôr ixazomib. Ixazomib bol FDA schválený v novembri 2015 ako prvý perorálny inhibítor proteazómu v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom pre liečbu pacientov s MM, ktorí už absolvovali aspoň jednu líniu terapie.

Na základe chemickej štruktúry delíme inhibitory proteazómu do troch skupín: boráty, epoxyketóny a salinosporamidy. Najznámejším zástupcom prvej skupiny je bortezomib. Hlavným predstaviteľom epoxyketónov je karfilzomib. Karfilzomib je ireverzibilný a selektívny inhibítor $\beta 1$ podjednotky proteazómu. Do poslednej skupiny patrí marizomib. Marizomib je prírodná zlúčenina, ktorá sa získava z morskej riasy *Salinospora tropica*. Toto liečivo však dosiaľ nie je registrované a je predmetom klinických štúdií. Ixazomib je inhibítor proteazómu druhej generácie. Patrí do rovnakej chemickej skupiny ako bortezomib (10).

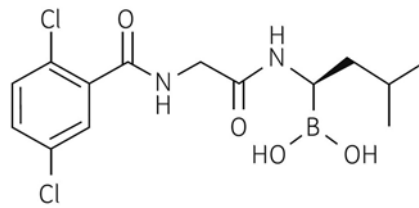
Mechanizmus účinku, farmakológia a dávkovanie

Mechanizmus účinku

Organické zlúčeniny, ktoré obsahujú atómy bóru, sú potenciálne veľmi účinné farmakologické látky. Príkladom je bortezomib a ixazomib. Chemická štruktúra ixazomibu je znázornená na obrázku.

Ixazomib sa podáva vo forme tabliet. V tabletkách je podávaný prekurzorový liek – ixazomib citrát, čo je vlastne ester bóru. Prekurzorový liek sa rýchlo a úplne hydrolyzuje na biologicky

Obrázok. Chemická štruktúra ixazomibu



aktívnu látku ixazomib (11). Ixazomib je chemicky peptidový analóg, ktorý obsahuje aminokyselinu leucín, pričom karboxylová skupina je nahradená kyselinou boritou. Zvyšok molekuly sa podobá na fenylalanín.

Ixazomib prednostne a reverzibilne inhibuje $\beta 5$ (chymotrypsin-like) podjednotku 20S proteazómu. Vo vyšších koncentráciách inhibuje aj $\beta 1$ (caspase-like) a $\beta 2$ (trypsin-like) podjednotku 20S proteazómu. Tento mechanizmus je podobný aj pri bortezomibe, ktorý inhibuje 20S proteazóm. Avšak ixazomib inhibuje proteazóm šesťkrát rýchlejšie v porovnaní s bortezomibom (10, 12). Karfilzomib je ireverzibilný inhibítor proteazómu. Je selektívnym inhibítorom len $\beta 5$ podjednotky a len minimálne inhibuje non-proteazómové serínové proteázy (13).

Farmakológia

Predpokladaná biologická dostupnosť perorálne podaného ixazomibu je 58 %. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne po jednej hodine od užitia. Plazmatický polčas je 9,5 dňa (14). Má väčší distribučný objem (20,2 l/kg) v porovnaní s bortezomibom (4,3 l/kg) (14, 15). Väzba na plazmatické bielkoviny je 99 % (10). Údaje zo štúdií na zvieratách ukázali, že ixazomib preniká z krvi do tkanív ľahšie ako bortezomib (10). Ixazomib je metabolizovaný mnohými CYP (CYP3A4 42,3 %, CYP1A2 26,1 %, CYP2B6 16,0 %, CYP2C8 6,0 %, CYP2D6 4,8 %, CYP2C9 4,8 %, CYP2C9 < 1 % – údaje sú z *in vitro* štúdií) a non-CYP enzýmami (16). Celkovo 62 % ixazomibu a jeho metabolitov sa vylúči močom (< 3,5 % v nezmenenej forme) a 22 % stolico (10).

Dávkovanie

Na rozdiel od dávkovania bortezomibu a karfilzomibu, ktoré vychádza z plochy povrchu tela, ixazomib sa jedno-

ducho podáva v pevne stanovených dávkach. Maximálne tolerovaná dávka (MTD) je 2,97 mg/m² (16). Počiatočná perorálna dávka ixazomibu je 4 mg raz za týždeň (1., 8. a 15. deň) pri 28-dňovom cykle liečby. Odporúča sa liek podávať v rovnaký čas. Dávka má byť podaná jednu hodinu pred alebo dve hodiny po vysokokalorickým jedle alebo jedle s vysokým obsahom tuku. Podávanie tohto typu jedla znižuje absorpciu ixazomibu (17). V prípade, že pacient liek zabudol užiť, ixazomib sa má podať len v tom prípade, že ďalšia dávka lieku nasleduje o viac ako 72 hodín. V opačnom prípade sa odporúča dávku vynechať. V klinických štúdiách fázy III u predliečených pacientov je liek podávaný v redukovanej dávke 3 mg jedenkrát týždenne, aby sa znížilo riziko toxicity. Dávka sa zvyšuje na 4 mg po štyroch cykloch pri prijateľnej toxicite liečby. U pacientov s MM a poruchou funkcie obličiek sa zvýšila expozícia ixazomibom o 38 % v porovnaní s pacientmi s normálnymi obličkovými funkciami (18). Na základe týchto zistení sa odporúča redukovať dávku ixazomibu na 3 mg u pacientov s ťažkou poruchou obličiek a u pacientov s poruchou obličiek v konečnom štádiu (klírens kreatinínu < 30 ml/min). V prípade, že pacient má ľahkú alebo stredne ťažkú obličkovú dysfunkciu, neodporúča sa redukcia dávky (klírens kreatinínu \geq 30 ml/min). Zvýšená expozícia ixazomibom sa preukázala aj u pacientov s poruchou pečene (19). Teda 3 mg ixazomibu sa odporúča u pacientov so stredným (celkový bilirubín > 1,5- až 3-krát horná hranica normálnej hodnoty) alebo ťažkým (celkový bilirubín > 3-krát horná hranica normálnej hodnoty) poškodením pečene. Úprava dávky je bližšie vysvetlená v SPC lieku.

Liekové interakcie

Skúmal sa vplyv silných induktorov a inhibítorov CYP P450 na hodnotu C_{max} ixazomibu. Je dokázané, že pri súbežnom podávaní rifampicínu a ixazomibu dochádza k zníženiu C_{max} o 54 %. Okrem rifampicínu patrí medzi silné induktory CYP3A4 aj karbamazepín a fenytoín. Vplyv klaritromycínu (silný inhibítor CYP3A4) na C_{max} ixazomibu sa nepotvrdil (20).

Kľúčové však bolo zistenie, že ixazomib neinteraguje s liekmi používaný-

mi na liečbu MM vrátane lenalidomidu a dexametazónu (21 – 23).

Klinická štúdia fázy III

Ixazomib je v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom schválený na liečbu pacientov s refraktérnym/relabujúcim MM, ktorí už dostali aspoň jednu líniu liečby, a to na základe výsledkov placebom kontrolovanej, dvojito zaslepenej štúdie fázy III TOURMALINE-MM1 (24). Unikátnosť tejto liečby je v tom, že ide o čisto perorálny režim. Do tejto štúdie bolo spolu zaradených 722 pacientov s refraktérnym/relabujúcim MM. Štúdiu tvorili dve ramená, a to:

1. ixazomibové rameno (n = 360 pacientov), kde pacienti dostávali ixazomib, lenalidomid a dexametazón,
2. rameno s placebom (n = 362 pacientov), kde pacienti dostávali placebo, lenalidomid a dexametazón.

Jeden cyklus liečby trval 28 dní. Ixazomib/placebo bol podávaný raz týždenne (1., 8. a 15. deň), lenalidomid v dávke 25 mg (1. – 21. deň) a dexametazón v dávke 40 mg (1., 8., 15. a 22. deň). Medián sledovania bol ~ 15 mesiacov; prežívanie bez progresie (PFS) v ixazomibovom ramene bolo 20,6 mesiaca vs. 14,7 mesiaca v ramene s placebom. Z podávania ixazomibu benefitovali všetky podskupiny pacientov vrátane pacientov, ktorí už v minulosti dostávali inhibítor proteazómu. Pacienti, ktorí dostávali ixazomib, taktiež dosiahli častejšie veľmi dobrú parciálnu remisiu (VGPR) (48 % vs. 39 %); odpoveď dosiahli za kratší čas (1,1 vs. 1,9 mesiaca) a bol potrebný dlhší čas do progresie ochorenia (21,4 vs. 15,7 mesiaca).

Účinnosť liečby u pacientov s vysokorizikovou cytogenetikou

Pacienti s vysokorizikovými cytogenetickými abnormalitami majú osobitne zlú prognózu (25–28). V konsenze IMWG z roku 2016 sa odporúča na liečbu novodiagnostikovaných pacientov s vysokorizikovými cytogenetickými abnormalitami trojkombináciu zahrňajúcu proteazómový inhibítor a imunomodulačný liek (28).

Cytogenetika v štúdiu TOURMALINE-MM1 bola vyšetrená u 552 pacien-

tov, z toho 137 (25 %) malo vysokorizikóvu cytogenetiku [delécia 17, t(4;14) alebo t(14;16)]. Medián PFS bol v ixazomibovom ramene 21,4 mesiaca a rameno s placebom 9,7 mesiaca. Je pozoruhodné, že v tejto populácii pacientov s osobitne zlou prognózou bol medián PFS s režimom ixazomib, lenalidomid, dexametazón podobný mediánu PFS zaznamenanému v celkovej populácii pacientov so štandardným cytogenetickým rizikom (medián PFS 21,4 mesiaca u vysokorizikových pacientov vs. 20,6 mesiaca v celkovej populácii u pacientov so štandardným rizikom).

Účinnosť liečby podľa predchádzajúcich línií liečby

Vzhľadom na relabujúci charakter MM je dôležité, aby sa preukázala účinnosť režimu u predliečených pacientov. Do štúdie TOURMALINE-MM1 boli zaradení aj pacienti s predchádzajúcou expozíciou proteazómovým inhibítorom a imunomodulačným liekom. Na druhej strane, pacienti refraktérni proti proteazómovým inhibítorom alebo lenalidomidu neboli zaraďovaní do štúdie (pacienti refraktérni proti talidomidu boli zaradení; refraktérnosť bola definovaná ako progresia ochorenia počas liečby alebo do 60 dní od podania poslednej dávky liečby). Zo 722 pacientov sa 69 % pacientov v minulosti liečilo proteazómovým inhibítorom a 55 % sa v minulosti liečilo talidomidom/lenalidomidom. Výsledky preukázali konzistentný prínos z hľadiska účinnosti v zmysle predĺženia PFS v ixazomibovom ramene oproti režimu s placebom u pacientov, ktorí v minulosti absolvovali jednu, dve alebo tri línie liečby a bez ohľadu na predchádzajúcu expozíciu proteazómovým inhibítorom alebo imunomodulačným liekom.

Bezpečnostný profil režimov založených na ixazomibe

Najviac údajov o bezpečnosti ixazomibu priniesla štúdia TOURMALINE-MM1, pričom medián sledovania bol predĺžený na 23 mesiacov (29). Režim ixazomib, lenalidomid a dexametazón je dobre tolerovaný.

Miera nežiaducich účinkov stupňa > 3 bola ľahko zvýšená v ixazomibovom ramene vs. rameno s placebom. Toto

zvýšenie bolo spôsobené častejším výskytom trombocytopenie v ixazomibovom ramene. Miera výskytu nežiaducich účinkov stupňa 4 (18 % vs. 15 %) a miera ukončenia liečby v dôsledku nežiaducich účinkov liečby (17 % vs. 14 %) bola podobná v oboch študovaných ramenách.

Trombocytopenia

Trombocytopenia stupňa ≥ 3, ako už bolo spomenuté, sa vyskytla častejšie v ixazomibovom ramene v porovnaní s placebom (12 % vs. 5 %). Miera hemoragických príhod, ktoré vyžadovali podanie trombocytov, však v oboch ramenách bola podobná.

Neutropénia

Neutropénia zvyšuje riziko bakteriálnych aj mykotických infekcií a pri liečbe MM vrátane liečby bortezomibom a lenalidomidom býva pomerne často hlásená. V štúdiu TOURMALINE-MM1 však bola v skupine s režimom ixazomib aj v skupine s režimom placebo zaznamenaná podobná miera výskytu neutropénie stupňa ≥ 3 (33 % vs. 24 %) spolu s podobnou mierou použitia faktora stimulujúceho kolónie granulocytov (21 % vs. 20 %).

Gastrointestinálne účinky

Výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov akéhokoľvek stupňa v zmysle nauzey (29 % vs. 22 %), vracania (23 % vs. 12 %), hnačky (45 % vs. 39 %) a zápchy (35 % vs. 26 %) bol častejší v ixazomibovom ramene. Stupeň ≥ 3 gastrointestinálne ťažkosti boli zaznamenané u 9,4 % pacientov v ixazomibovom ramene vs. 3,3 % v ramene s placebom. Pre gastrointestinálne nežiaduce účinky liečbu ukončilo 6 (1,7 %) pacientov v ixazomibovom ramene vs. 4 (1,1 %) pacienti v ramene s placebom.

Vyrážky

Vyrážky sa vyskytli u 36 % pacientov, ktorí užívali ixazomib (stupeň ≥ 3 malo len 5 % pacientov) vs. 23 % pacientov, ktorí dostávali placebo (stupeň ≥ 3 mali len 2 % pacientov). Vyrážky mali prevažne vzhľad makulopapulárneho exantému. Najčastejšie sa objavili počas prvých troch mesiacoch podávania liečby.

Periférna neuropatia

Výskyt periférnej neuropatie bol 27 % v ixazomibovom ramene vs. 22 % v ramene s placebom (stupeň ≥ 3 bol pozorovaný u 2 % pacientov v oboch ramenách). Celkovo 14 % pacientov v ramene s ixazomibom a 17 % v ramene s placebom hlásilo zhoršenie periférnej neuropatie počas liečby.

Kardiálna toxicita

Kardiálna toxicita v ramene s ixazomibom nebola pozorovaná. Štúdia TOURMALINE-MM1 uvádza, že ixazomib nemá žiadne klinicky významné účinky na interval QTc a neovplyvňuje ani srdcovú frekvenciu.

Špecifické situácie

Pacienti s renálnou insuficienciou

Porucha obličkových funkcií je pomerne častý jav u pacientov s MM (20 – 40 % pacientov má v čase stanovenia diagnózy poruchu obličkových funkcií). Preto je dôležité, aby lekári poznali farmakokinetiku a bezpečnostný profil liekov používaných v liečbe MM. V štúdiu vo fáze I boli pacienti ($n = 14$) s ťažkou obličkovou nedostatočnosťou (klírens kreatinínu < 30 ml/min) a pacienti ($n = 7$) s terminálnym poškodením obličiek na hemodialýze porovnávaní s pacientmi ($n = 20$) s normálnou funkciou obličiek. Bolo zistené, že u pacientov s výrazne zníženou funkciou obličiek sa zvyšuje až o 38 % expozícia ixazomibom. Na základe týchto zistení sa odporúča redukovať dávku ixazomibu na 3 mg (v dňoch 1., 8. a 15.) u pacientov s ťažkou poruchou obličiek a u pacientov s poruchou obličiek v konečnom štádiu. Zároveň bolo zistené, že ixazomib sa môže podávať nezávisle od načasovania dialýzy (koncentrácia ixazomibu v plazme pred dialýzou a po nej je rovnaká) (18).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Ixazomib je primárne metabolizovaný cez cytochróm P450 (14). Zdá sa, že mierna hepatálna dysfunkcia neovplyvní zásadne metabolizmus ixazomibu. Jedna štúdia porovnávala farmakokinetiku ixazomibu u pacientov s normálnou funk-

ciou pečene vs. pacienti so stredne závažnou hepatálnou dysfunkciou (celkové množstvo bilirubínu $> 1,5$ - až 3-násobok normálnej hodnoty; pri akejkoľvek hodnote AST) a pacienti s ťažkou hepatálnou dysfunkciou (celkové množstvo bilirubínu > 3 -násobok normálnej hodnoty; pri akejkoľvek hodnote AST). Zistilo sa, že u pacientov so stredne závažnou a závažnou hepatálnou dysfunkciou sa zvyšuje expozícia ixazomibom o 20 % (19). Preto u pacientov so stredne závažnou a závažnou hepatálnou dysfunkciou sa odporúča počiatočná dávka ixazomibu 3 mg raz týždenne 1., 8. a 15. deň 28-dňového cyklu. Ak počas liečby ixazomibom pozorujeme hepatotoxicitu stupňa > 3 , odporúča sa ixazomib vysadiť až do obnovenia funkcie pečene na stupeň 1 alebo menej. Obnovená dávka ixazomibu sa má redukovať.

Záver

Proteazómová inhibícia je základ liečby MM a perorálny proteazómový inhibitor ixazomib predstavuje perspektívnu možnosť liečby tohto ochorenia, keďže preukazuje protimyelómovú aktivitu, tolerancia liečby je dobrá a má priaznivý a zvládnuteľný profil toxicity v monoterapii aj ako súčasť kombinovanej liečby. Údaje zo štúdie fázy III TOURMALINE-MM1 ukázali, že ixazomib rozširuje armamentárium liečby relabujúceho/refraktérneho MM. Ak k tomu pripočítame zachovanie pacientom hodnotenej kvality života, môže perorálne podávanie ixazomibu predstavovať jednoduchšiu, menej zatažujúcu a udržateľnú možnosť liečby proteazómovým inhibitorom. Obzvlášť povzbudivé údaje boli hlásené aj u pacientov so zlou prognózou, ako sú ťažko predliečení pacienti a pacienti s vysokorizikovými cytogenetickými abnormalitami. Za pozornosť stojí najmä účinnosť u pacientov s vysokým cytogenetickým rizikom, pretože títo pacienti potrebujú dlhodobú, súvislú, aktívnu liečbu proteazómovým inhibitorom, ktorá je, ako sa zdá, s ixazomibom možná. Pre reálnu populáciu pacientov s MM sú relevantné závery farmakokinetických štúdií, podľa ktorých sa ixazomib môže podávať v zníženej dávke 3 mg pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo konečným štádiom ochorenia

obličiek a pacientom so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene. Ixazomib sa ďalej skúša u pacientov s novodiagnostikovaným MM a s relabujúcim/refraktérnym MM, ako dlhodobá udržiavacia liečba a v kombinácii s inými liekmi u pacientov s relabujúcim/refraktérnym MM. Na výsledky týchto skúšaní sa so záujmom čaká a budú využité na presnejšie vymedzenie úlohy ixazomibu v liečbe MM z hľadiska optimálnych režimov kombinovanej liečby a terapeutického prístupu v rôznych populáciách pacientov. Možno teda zhrnúť, že ixazomib predstavuje účinnú možnosť liečby MM a vďaka perorálnemu podávaniu, obmedzenej dodatočnej toxicite a preukázanej možnosti zaradenia do režimov kombinovanej liečby bude pravdepodobne zohrávať v dlhodobej liečbe pacientov s MM významnú úlohu.

Hradená liečba ixazomibom v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom sa v podmienkach Slovenska môže indikovať u dospelých pacientov s progredujúcim MM:

- a) v druhej línii liečby, ak bola u pacienta potvrdená vysokoriziková cytogenetika (prítomnosť niektorej z cytogenetických aberácií del(17p), t(4;14), t(14;16)),
- b) v tretej alebo štvrtej línii liečby.

Podakovanie

Táto práca bola podporená grantami VEGA 1/0187/17 a APVV-17-0054.

Literatúra

1. Adam Z, Gregora E, Hájek R. Diagnostika a liečba mnohopotetného myelómu. Hematológia a transfúzie dnes. 2003;(Suppl 1):3-33.
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. N. Engl J Med. 2004;351(18):1860-1873.
3. Durie B.G.M. Multiple myeloma: Concise review of the disease and treatment options. International myeloma foundation. 2004;1:17-64.
4. Hájek R, Ščudla V, Schützová M, et al. Results of the CMG using autologous transplantation or autologous retransplantation. Haematologica. 2005;90(Suppl 1):143-146.
5. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2006;20(9):1467-1473.
6. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia. 2009;23(1):3-9.
7. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood. 2011;117(18):4691-4695.
8. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and mini-

- mal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328-e346.
9. Kubisz P, et al. Mnohopočetný myelóm a plazmocyóm. In: *Hematológia a transfuziológia*. Grada: Bratislava, 2006. 152 s. ISBN 80-247-1779-4.
10. Krhovská P, Minařík J. Ixazomib – prvý perorálny inhibítor proteazomu. *Remedia.* 2017;5:461-465.
11. Chudej J, Hrnčár M, Sokol J, et al. Novinky v liečbe relabujúceho a/alebo refraktérneho mnohopočetného myelómu so zameraním sa na perorálne režimy. *Lek Obz (Med Horizon).* 2019;12:437-449.
12. Allegra A, Alonci A, Gerace D, et al. New orally active proteasome inhibitors in multiple myeloma. *Leukemia Reseach.* 2014;38(1):1-9.
13. Arastu-Kapur S, Anderl JL, Kraus M, et al. Nonproteasomal targets of the proteasome inhibitors bortezomib and carfilzomib: a link to clinical adverse events. *Clin Cancer Res.* 2011;17(9):2734-2743.
14. Gupta N, Diderichsen PM, Hanley MJ, et al. Population Pharmacokinetic Analysis of Ixazomib, an Oral Proteasome Inhibitor, Including Data from the Phase III TOURMALI-NEMM1 Study to Inform Labelling. *Clinical pharmacokinetics.* 2017;56(11):1355-1368.
15. Kupperman E, Lee EC, Cao Y, et al. Evaluation of the Proteasome Inhibitor MLN9708 in Preclinical Models of Human Cancer. *Cancer Res.* 2010;70(5):1970-1980.
16. Plonková H, Jelínek T, Szeligová L, et al. Prvý perorálny inhibítor proteazomu v liečbe relabujúceho/refraktérneho mnohopočetného myelómu. *Transfuzie Hematol. dnes.* 2017;4:199-209.
17. Gupta N, Hanley MJ, Venkatakrishnan K, et al. The Effect of a High-Fat Meal on the Pharmacokinetics of Ixazomib, an Oral Proteasome Inhibitor, in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(10):1288-1295.
18. Gupta N, Hanley MJ, Harvey RD, et al. A pharmacokinetics and safety phase 1/1b study of oral ixazomib in patients with multiple myeloma and severe renal impairment or end-stage renal disease requiring haemodialysis. *Br J Haematol.* 2016;174(5):748-759.
19. Gupta N, Hanley MJ, Venkatakrishnan K, et al. Pharmacokinetics of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in solid tumour patients with moderate or severe hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(3):728-738.
20. Gupta N, Saleh M, Venkatakrishnan K. Flat-dosing versus BSA-based dosing for MLN9708, an investigational proteasome inhibitor: population pharmacokinetic (PK) analysis of pooled data from 4 phase 1 studies. *Blood.* 2011;118(21):1433.
21. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2014;15:1503-1512.
22. Richardson PG, Hofmeister CC, Rosenbaum CA, et al. Twice-weekly oral MLN9708 (ixazomib citrate), an investigational proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide (len) and dexamethasone (dex) in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (MM): final phase 1 results and phase 2 data [abstract]. *Blood.* 2013;122:535.
23. Dimopoulos MA, Grosicki S, Jedrzejczak WW, et al. Randomized phase 2 study of the all-oral combination of investigational proteasome inhibitor (PI) ixazomib plus cyclophosphamide and low-dose dexamethasone (ICd) in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) who are transplant-ineligible (NCT02046070) [abstract]. *Blood.* 2015;126:26.
24. Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1621-1634.
25. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood.* 2007;109(8):3489-3495.
26. Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D, et al. Efficacy and Safety of Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Vs. Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma Based on Cytogenetic Risk Status: Subgroup Analysis from the Phase 3 Study Aspire (NCT01080391) [abstract]. *Blood.* 2015;126:731.
27. Bergsagel PL, Mateos MV, Gutierrez NC, et al. Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. *Blood.* 2013;121(6):884-892.
28. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood.* 2016;127(24):2955-2962.
29. Kumar S, Moreau P, Hari P, et al. Management of adverse events associated with ixazomib plus lenalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2017;178(4):571-582.
30. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al. Renal Impairment in Patients With Multiple Myeloma: A Consensus Statement on Behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4976-4984.
31. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(1):21-33.

Doc. MUDr. Juraj Sokol, PhD.

Klinika hematológia a transfuziológie, JLF, UK, UNM
Kollárova 2, 036 59 Martin
juraj.sokol@me.com