

Svarbiausieji NEJM žurnale paskelbti duomenys apie preparatą PKC412 (midostauriną) rodo 60 % atsako dažnį jo skiriant išplitusia sisteminė mastocitoze (SM) sergantiems pacientams

PRANEŠIMAS SPAUDAI

- Plačiausios apimties ir ilgiausio iki šiol atlikto, prospektyvinio klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo išplitusia SM sergantys pacientai, duomenimis nustatyta, kas 60 % pacientų pasiektas visiškasis ar dalinis organų pažeidimų išgyjimas¹.
- Išplitusi SM yra reta liga, kuriai būdinga bloga prognozė^{2,3}; iki šiol daugeliui šia liga sergančių pacientų nėra patvirtinto gydymo^{4,5}.
- Gauti duomenys yra papildomi įrodymai apie galimą teigiamą poveikį retais kraujo vėžio tipais sergantiems pacientams; bus teikiamos registracijos paraiškios išplitusios SM ir ūminės mieloidinės leukemijos indikacijoms.

Bazelis, 2016 m. birželio 29 d. Novartis bendrovė pranešė, kad The New England Journal of Medicine (NEJM) žurnale paskelbti duomenys apie PKC412 preparatą (midostauriną), kurio skiriant išplitusia sisteminė mastocitoze (SM) sergantiems pacientams nustatytas 60 % (95 % pasikliautinumo intervalas [PI], 49-70 %; $p < 0,001$) bendrasis atsako dažnis, apibrėžiamas kaip didysis arba dalinis atsakai. Atsako trukmės mediana visiems pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigties nustatymo populiacijos pacientams, kuriems pasireiškė atsakas, buvo 24,1 mėnesio (95 % PI, 10,8-neįvertintas [NI])¹.

Išplitusi SM yra reta liga, kuriai būdingas pakitusių putliųjų ląstelių (tam tikro tipo baltųjų kraujo ląstelių) susikaupimas kaulų čiulpuose, kepenyse, blužnyje ir kituose organuose bei dėl to pasireiškianti šių organų pažeida. Šiai ligai taip pat būdingos dažnos aktyvinančios KIT geno mutacijos⁵. Išplitusia SM sergantiems pacientams būdinga bloga ligos prognozė, kai bendrojo išgyvenimo trukmė svyruoja nuo mažiau kaip 6 mėnesių iki 3,5 metų, priklausomai nuo ligos potipio^{2,3}; iki šiol daugeliui šia liga sergančių pacientų nėra patvirtinto gydymo^{4,5}.

Atliktas pagrindinis II fazės klinikinis tyrimas (CPKC412D2201), kuris buvo plačiausios apimties ir ilgiausias iki šiol su šia reta liga sergančiais pacientais atliktas, prospektyvinis tyrimas. Pagrindinis šio tyrimo tyrėjas buvo gydytojas Jason Gotlib, dirbantis Stanfordo universiteto Medicinos mokykloje ir Stanfordo vėžio institute. Į tyrimą buvo įtraukta 116 asmenų, sergančių išplitusia SM. Pacientų tinkamumas tyrimui ir jų atsakas į gydymą buvo peržiūrėti Tyrimo priežiūros komiteto, ir 89 pacientai buvo įtraukti į pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigties nustatymo populiaciją. Visiems pacientams iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo buvo skiriamas vienas preparatas – geriamasis PKC412 preparatas (midostaurinas). Tyrimo rezultatai rodo, kad bendrojo išgyvenimo (BI) trukmės mediana buvo 28,7 mėnesio (95 % PI, 18,1-NI). 78 % pacientų nustatytas tiek sumažėjęs putliųjų ląstelių kiekis kaulų čiulpuose, tiek sumažėjęs triptazės aktyvumas serume – putliųjų ląstelių kiekio žymuo, ir tai buvo susiję su ligos regresavimu¹.

„Šie duomenys rodo aiškų ligos ir jos simptomų pagerėjimą didelei daliai tiriamųjų asmenų, kuriems buvo skiriama geriamojo midostaurino ir kurie atspindi šios ligos įvairialypį pobūdį“, sakė šio tyrimo pagrindinis tyrėjas ir Heidelbergo universiteto Vokietijoje bei Manheimo universitetinės ligoninės Hematologijos ir

onkologijos skyriaus profesorius Andreas Reiter. „Jeigu bus registruotas, midostaurinas bus viena iš taip reikalingų gydymo galimybių šiems pacientams.“

Dažniausiai pasireiškę šalutiniai reiškiniai buvo virškinimo trakto sutrikimai. Išskyrus pykinimą ir vėmimą, visi kiti 32 simptomai, apie kuriuos pranešė patys pacientai pildydami specialią skalę (Memorial Symptom Assessment Scale), tęsiant gydymą reikšmingai susilpnėjo ($p < 0,001$). Gyvenimo kokybė, įvertinta pildant 12 dalių klausimyną (Short Form Health Survey – SF-12), skiriant PKC412 (midostaurino) taip pat reikšmingai pagerėjo, lyginant su prieš pradedant tyrimą nustatytais reikšmėmis: nustatytas 26 % pagerėjimas ($p < 0,001$) vertinant psichinės sveikatos būklės balus ir 29 % pagerėjimas ($p < 0,001$) vertinant fizinės sveikatos būklės balus¹.

„Išplitusia SM sergantys pacientai yra labai nedidelė pacientų dalis, kurių lūkesčiai daugelį metų buvo nepatenkinti ir kuriems trūko inovatyvių gydymo metodų“, sakė Novartis bendrovės Onkologijos padalinio ir medicinos reikalų vadovas gydytojas Alessandro Riva. „Novartis bendrovė didžiuojasi, kad sukūrė gydymo metodą, kuris šiems pacientams pasirodė naudingas; bendrovė šiuo metu dirba kartu su kompetentingomis institucijomis, kad midostaurinas būtų kiek įmanoma greičiau prieinamas pacientų gydymui.“

Šio II fazės tyrimo rezultatus taip pat patvirtino ir duomenys, nurodyti tame pačiame NEJM numeryje išspausdintame Prancūzijos mastocitozės referencinio centro (CEREMAST) laiške, kuriame aprašoma PKC412 preparato (midostaurino) skyrimas išplitusia SM sergantiems pacientams „vilties programos“ metu⁶. Stebėjimo trukmės mediana buvo 18,5 mėnesio (3-36 mėnesiai), po kurio nustatytas bendrojo atsako dažnis buvo 71 %. Po panašios trukmės stebėjimo laikotarpio bendrojo išgyvenimo (BI) dažnis buvo 42,7 %, palyginus su 14,9 % BI dažniu kontrolinėje (nustatytoje remiantis istoriniais duomenimis) grupėje ($p = 0,03$). Kontrolinės grupės pacientų tarpe taip pat nustatyta daugiau kaip dvigubai didesnė mirtingumo rizika (RS 2,2; $p = 0,02$)⁶. Dažniausiai pasireiškę šalutiniai reiškiniai buvo pykinimas ir vėmimas, kurių nustatyta 89 % pacientų (18 % pacientų dėl šių reiškinų gydymas buvo neveiksmingas ar buvo nutrauktas); limfocitopenija nustatyta 61 % pacientų (be oportunistinių infekcijų požymių), o padidėjęs jautrumas šviesai pastebėtas 25 % pacientų. Autoriai pateikė išvadą, kad PKC412 preparatas (midostaurinas) yra veiksmingas išplitusia SM sergantiems pacientams⁶.

PKC412 (midostaurinas) yra tiriamasis, per burną vartojamas, įvairius taikinius veikiantis kinazės inhibitorius, kuris neseniai JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) pagreitinotos procedūros būdu buvo patvirtintas vartoti suaugusiesiems, sergantiems naujai diagnozuota FLT3-mutaciją turinčia ūmine mieloidine leukemija (ŪML). PKC412 (midostaurinui) ES ir JAV taip pat suteiktas retosioms ligoms gydyti skirto vaisto statusas tiek ŪML, tiek mastocitozės indikacijoms.

Kadangi PKC412 preparatas (midostaurinas) šiuo metu yra tiriamasis vaistinis preparatas, Novartis bendrovė pradėjo visuotinę vaisto tiekimo atskiriems pacientams programą („vilties programą“), kad PKC412 (midostauriną) galėtų gauti vaikai ir suaugusieji, sergantys agresyvia sistemine mastocitoze (ASM), putliųjų ląstelių leukemija (PLL) arba putliųjų ląstelių sarkoma (PLS). Gydytojai, kurie norėtų paskirti PKC412 (midostaurino) savo atrinktiems pacientams, turėtų kreiptis į Novartis bendrovės medicinos atstovus savo šalyse. JAV pacientai, norėdami gauti daugiau informacijos, gali skambinti telefonu 1-888-NOW-NOVA ([1-888-669-6682](tel:1-888-669-6682)).

Papildoma informacija apie II fazės klinikinį tyrimą

Tai II fazės, vienos šakos, atvirasis klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo suaugę (18 metų ir vyresni) išplitusia SM sirgę pacientai. Pacientai buvo suskirstyti į toliau nurodytus pagrindinės vertinamosios baigties nustatymo populiacijos pogrupius: agresyvi sisteminė mastocitozė (ASM, N = 16), putliųjų ląstelių leukemija (PLL, N = 16) ir SM kartu su susijusiu kraujo vėžiu (SM-SKV, N = 57)¹.

Svarbiausioji antrinė vertinamoji šio tyrimo baigtis buvo BI rodiklis, kuris įvairiems pacientų pogrupiams buvo skirtingas: 20,7 mėnesio (95 % PI, 16,0-44,4) SM-SKV sirgusiems pacientams ir 9,4 mėnesio (95 % PI, 7,5-NI) PLL sirgusiems pacientams. Bendrojo išgyvenimo trukmės mediana ASM sirgusiems pacientams duomenų analizės metu dar nebuvo pasiekta (95 % PI, 28,7 mėnesio-NI). Išgyvenimas be ligos progresavimo (IBLP) buvo ilgesnis ASM sirgusiems pacientams (28,7 mėnesio, 95 % PI, 24,8-NI) nei sirgusiems SM-SKV (11,0 mėnesio, 95 % PI, 7,4-17,0) ar PLL (11,3 mėnesio, 95 % PI, 2,8-NI)¹.

Dažniausiai pasireiškę nehematologiniai nepageidaujami reiškiniai (nustatyti ≥ 50 % dažniu) buvo pykinimas (79 %), vėmimas (66 %) ir viduriavimas (54 %). Dažniausiai pasireiškę 3-iojo ar 4-ojo laipsnių nehematologiniai nepageidaujami reiškiniai (nustatyti ≥ 8 % dažniu) buvo nuovargis (9 %) ir viduriavimas (8 %). Dėl pasireiškusio toksinio poveikio vaistinio preparato dozę reikėjo sumažinti 56 % pacientų¹.

Daugiau informacijos apie šį klinikinį tyrimą pateikiama clinicaltrials.gov (NCT00782067).

Apie sisteminę mastocitozę

Sisteminę mastocitozę (SM) sudaro grupė retų ligų, kurios pasaulyje pasireiškia nuo 1 iš 20 000 iki 1 iš 40 000 asmenų⁷ ir kurių metu putliosios ląstelės pradeda nekontroliuojamai daugintis bei kauptis viename ar keliuose organuose⁵. Daugeliui pacientų nekontroliuojamą putliųjų ląstelių dauginimąsi sukelia KIT geno mutacija – tai dažniausia mutacija, koduojanti D816V substitucija, kuri nustatoma maždaug 90 % pacientų⁸. Dėl KIT geno mutacijos aktyvinamas KIT fermentas, kuris skatina nenormalų putliųjų ląstelių dauginimąsi bei išgyvenimą^{7,9}.

Sergant išplitusia SM, dėl nekontroliuojamo vėžinių putliųjų ląstelių augimo pasireiškia organų pažeida (pvz., sutrinka kepenų veikla), sumažėja kraujo ląstelių skaičius ir sumažėja kūno svoris. Pacientams taip pat pasireiškia varginančių sisteminių simptomų, pavyzdžiui, niežulys (stiprus odos niežėjimas), kurį sukelia putliųjų ląstelių į kraują išskiriamos uždegimą sukeliančios medžiagos (tokios kaip histaminas)⁵.

Išskiriami tokie išplitusios SM potipiai: agresyvi sisteminė mastocitozė (ASM), putliųjų ląstelių leukemija (PLL)

ir SM kartu su susijusiu kraujo vėžiu (SM-SKV)4. Bendrojo išgyvenimo trukmės mediana ASM, PLL ir SM-SKV sergantiems pacientams yra, atitinkamai, 3,5 metų, mažiau kaip 6 mėnesiai ir 2 metai^{2,3}.

Apie PKC412 (midostauriną)

PKC412 (midostaurinas) yra tiriamasis, per burną vartojamas, įvairius taikinius veikiantis kinazės inhibitorius (tarp kitų veikiantis tiek įprastinio tipo KIT, tiek KIT D816V mutacija). Šis vaistinis preparatas kuriamas ŪML su FLT3 mutacija sergantiems pacientams, o taip pat išplitusia SM sergantiems pacientams gydyti. Preparato saugumas ir veiksmingumas iki šiol nėra išsamiai ištirti. Todėl nėra garantijos, kad PKC412 (midostaurinas) ateityje bus tiekiamas į rinką.

Rėmėjo informacija