

特約專題

新一代蛋白酶體抑制劑 - 多發性骨髓瘤治療新進展與未來挑戰

Shaji K Kumar¹, 滕傑林², 黃世宗^{3,4}, 白書睿^{3,4}

¹ Mayo Clinic, MN, USA

² 台中榮民總醫院血液腫瘤科, 台中, 台灣

³ 生物醫學編輯部

⁴ 台大臨床藥學研究所

壹、前言

多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是漿細胞 (plasma cell) 異常增生的惡性疾病。漿細胞平常多存在於骨髓內，一旦發生癌變，其主要的病灶也在骨髓內，通常不侷限單一病灶，而會侵犯全身多處骨頭引起疼痛。除了骨頭的侵犯外，臨床上也會看到病人有貧血、高血鈣、腎功能不全、病理性骨折……等問題¹。雖然目前 MM 無論在診斷或治療上都已有相當程度的認識並建立治療流程，但仍須仰賴新藥與新技術的問世來更加改善 MM 病人的反應率與存活率。本文將會探討幾個台灣目前在 MM 治療上所面對的挑戰，並介紹新一代的蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitor)：carfilzomib 的臨床試驗結果，期待未來多發性骨髓瘤病人在治療上帶來更多的選擇。

貳、台灣目前治療多發性骨髓瘤所面對的挑戰

目前多發性骨髓瘤的治療上，當病人確診後會先進行細胞遺傳學 (cytogenetic) 檢測，將

其分為：standard-risk、intermediate risk、high risk 等三個風險類別，作為後續治療的療效預測指標參考及幫助建立個人化醫療¹。此外，更重要的是確診後每一位病人都要評估接受移植的可能性，因為相較於僅接受藥物治療的病人，接受高強度化學治療後進行移植的病人，無論是在無事件存活率 (event-free survival) 或是整體存活率 (overall survival, OS) 都較佳，並且未來是否打算接受移植也會影響到起始治療的藥物選擇。根據 2017 年 The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline 建議，多發性骨髓瘤病人在藥物治療的第一線選擇上，以加上 bortezomib 為主的三合一處方¹，比起僅使用使用 thalidomide 搭配類固醇的二合一療法，有較為優異的治療的反應率、無疾病存活期 (progression-free survival, PFS) 或是整體存活期。

雖然近十年來隨著許多新藥與新診斷技術的問世，臨床上可以給病人更多且更好的治療選擇，無論是確診率或是整體存活期相較過去已有很大的進步，但在台灣多發性骨髓瘤治療早期的死亡率仍有改善的空間。SK Kumar 等

通訊作者：滕傑林 主任
地址：407 台中市西屯區臺灣大道四段 1650 號
電話：886-4-23592525
傳真：886-4-23595046

人在 2014 年發表於 *Leukemia* 上的一篇研究指出，近十年來由於新藥與新技術的問世，MM 病人在診斷後一年內的死亡率從過去的 16 % 下降至現今的 10 %²，但回顧台灣台中榮總團隊於 2016 年發表的研究顯示，台灣地區多發性骨髓瘤病人於診斷後 6 個月內的死亡率為 22.95 %，相較國外的數據仍有一段差距。除了可能是因為 SK Kumar 等人研究中的病人是來自 Mayo Clinic Comprehensive Cancer Center，因此可能會有 selection bias 存在，因為此一醫療機構對新藥的可近性較高，病人可以及早接受到如第二代蛋白酶體抑制劑 Carfilzomib 或是其他尚在進行臨床試驗的藥物。而細部探就國內多發性骨髓瘤早期死亡的病人，大部分死因為感染，因此感控也是未來治療上一個重要議題。

此外，如同前面所提及風險類別除了可以作為治療療效預測指標外，Mayo Clinic Comprehensive Cancer Center 所發表的 Mayo Stratification for Myeloma And Risk-adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 中提到，風險類別為 intermediate-risk 或 high-risk 的病人，無論是否預計接受移植，建議在完成起始的 VRd (bortezomib + lenalidomide + dexamethasone) 治療後，接受 bortezomib-based 的維持治療，因此風險類別也會影響到病人後續的療程選擇³。但目前台灣臨床實務上，首先，並非每位病人都會進行 fluorescence in situ hybridization (FISH) 此一細胞遺傳學檢測，因此常常無法確認病人的風險類別為何；其次，在 lenalidomide 的給付規定中，規定其不能與 bortezomib 合併使用，也就是健保是不給付 VRd 療程的，因此目前臨床實務上還是以 Vd、VTd (T = thalidomide)、

VCd (C = cyclophosphamide) 為主；最後，除了無法獲得 FISH data 外，目前現行的健保給付規範也不給付病人使用 bortezomib 作為維持治療。雖然除了 bortezomib 外，根據 2012 年發表在 *NEJM* 的研究指出，移植後病人使用 lenalidomide 作為維持治療也可以有效的延長 PFS⁴，然而 lenalidomide 同樣面臨現行給付規範下無法使用的問題，因此目前台灣目前是使用 thalidomide 此一與 lenalidomide 同機轉的藥物作為維持治療，雖然過去並沒有臨床實證數據支持此一用法，但近期有相關研究發表指出，thalidomide 用於 high risk 病人的維持治療可以有效的延長整體存活時間。

最後，雖然我們知道進行移植可以有效延長病人的無疾病存活期與整體存活期，但有一部分的病人即使使用了目前第一線的治療組合仍然反應不佳，因而無法順利安排後續的移植。大部份多發性骨髓瘤病人都同時有腎功能不全的問題，雖然腎功能不全並非移植禁忌症之一，但這群病人使否能撐過移植時的高強度化學治療也是一個隱憂。即使病人能進入移植階段，但有 10-20 % 的病人無法順利蒐集到足夠量的自體幹細胞已進行移植。上述幾點也都是目前多發性骨髓瘤在治療上需要突破的一大障礙。

雖然近十年來多發性骨髓瘤的治療有很大的突破，但目前多發性骨髓瘤仍然並非一個完全可治癒的疾病，復發仍是這群病人永遠的隱憂，因此未來仍須仰賴新藥與新技術的發明，希望未來多發性骨髓瘤將能成為一個可以治癒的疾病，後續將會由 mayo clinic 的 Dr. Kumar 闡述新一代蛋白酶體抑制劑：carfilzomib 的最新臨床數據。

參、Carfilzomib 相關臨床試驗之回顧

Carfilzomib 為新一代的蛋白酶體抑制劑，藉由抑制漿細胞中蛋白酶體 (proteasome) 的功能，使細胞內蛋白質無法分解，促使細胞死亡，與前一代藥物 bortezomib 相比，carfilzomib 與蛋白酶體為一不可逆的結合⁵。在過去幾個已經發布的重要臨床試驗中可得知，carfilzomib 單獨用於疾病已達末期且先前使用四線以上藥品仍復發的頑固型病人，整體反應率仍有 18-24%，無疾病存活期可達到 3.7 個月^{6,7}；即使曾接受過包含 bortezomib 在內的 1-3 線治療的病人，也有 17% 的反應率⁸；若是未曾接受過 bortezomib 者則有 47.6% 的反應率且整體存活中位數 (median overall survival) 可達 9 個月⁹。若與 lenalidomide 以及 dexamethasone 併用於曾接受過 1-3 線治療後復發的病人，整體反應率高達 62.5% 並且有 10.2 個月的無疾病存活期¹⁰。藥物不良反應方面，與 bortezomib 相比同樣有造成血小板降低與貧血等問題，但較少有影響患者生活品質的周邊神經病變發生，而倦怠、噁心、暈眩的不良反應比例則相對較高⁷。

前面所提到的試驗都是做在頑固或復發的病人，近期有幾個 carfilzomib 為主的三合一療法用於新診斷病人的研究陸續發表。研究結果指出，KRd (carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone) 用於新診斷病人的引導治療 (induction therapy)，其後並繼續使用於鞏固治療 (consolidation therapy) 以及維持治療時，在共 18 個療程結束後，引導治療後有接受移植的病人，有 84% 達到嚴格完全緩解 (stringent

complete response) 的標準，即使病人之後沒有接受移植，仍有 51% 病人能達到 sCR，此外在微量殘存疾病 (minimal residual disease, MRD) 方面，sCR 的病人中有 97% 達到 MRD (-)¹¹。

另外 ASPIRE 試驗，則是探討 KRd 相較於僅使用 Rd 的療效差異，研究族群為治療後復發或頑固型病人，並且涵蓋了一些過去曾使用 bortezomib 且效果不佳，但對於 lenalidomide 有治療反應者。研究結果顯示，KRd 組有 31.8% 的病人達到 CR，但 Rd 組僅有 9.3%，並且兩組差異達到統計上顯著，此外無論是疾病無惡化存活期或是整體存活期，KRd 組的表現也皆優於 Rd 組。在安全性方面，較值得注意的是 KRd 組發生呼吸困難以及高血壓的比例略高¹⁹。其後發表於 Blood 期刊的 ASPIRE 試驗的次族群分析研究顯示，即使是 high risk 的族群，KRd 組疾病無惡化存活期仍有 23.1 個月，Rd 組則為 13.9 個月；CR 的比例方面，KRd 組為 29.2% 而 Rd 組僅有 5.8%²⁰。此篇研究結果顯示，KRd 即使用於 high risk 的復發或頑固型病人也能得到不錯的療效。

肆、Carfilzomib 相關藥物不良反應之處理

CHAMPION-1 試驗成功發表後，提供 carfilzomib 用於復發 / 頑固型病人時，每週給藥的可能性。義大利研究團隊於 2016 年在 American society of hematology 58th annual meeting & exposition 發表一篇研究，探討用於復發或頑固型病人時，每週給藥的療效及安全性²²。在該研究中，此研究團隊建立一套關於

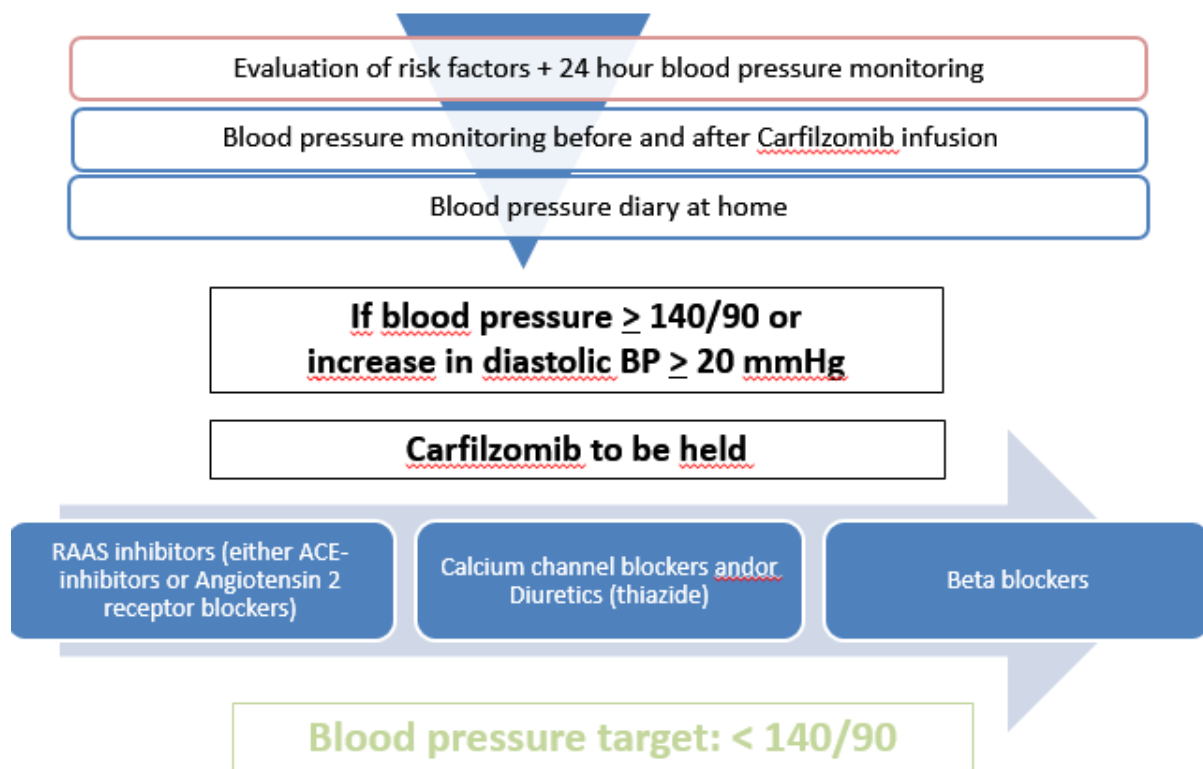


圖 1. carfilzomib 心毒性監控流程²²

carfilzomib 心毒性的完整藥物監控流程，如圖 1 所示，於病人開始用藥前就回顧過去是否有心血管疾病相關的危險因子以及 24 小時監控血壓，若發現為高血壓患者於開始使用藥物前便積極控制，在開始用藥後，除了在輸注時持續偵測血壓變化，在療程期間也要求病人在家要每日紀錄血壓，並且建議一套完整控制血壓或是停藥的處理流程。該研究結果指出，實施此一全新的監控措施前後，病人發生各等級的心血管事件或是高血壓比例都明顯下降，且達到統計上的顯著，顯示 carfilzomib 的心毒性在嚴格且完整的監控下是可以獲得改善與控制的。

伍、結語

自第一代蛋白酶抑制劑 bortezomib 問世後，為多發性骨髓瘤的治療上帶來了很大的改

變，現今無論是在預計移植或是無法移植的病人上，bortezomib 都是十分重要的一線治療藥物，尤其對 high risk 病人或是腎功能不全的病人更為重要。而新一代蛋白酶抑制劑 carfilzomib 目前都有許多研究正在陸續進行或是等待發表中，都帶來非常正面的治療成果，期望未來這些藥物能夠應用在更前線的多發性骨髓瘤病人，為他們的疾病控制帶來更好的成果。

陸、Q&A

1. 在台灣由於健保給付規範的關係，無論是 bortezomib 或是 lenalidomide 用於維持治療時都無法獲得給付，並且這些藥物在過去的試驗結果當中，主要也都是呈現改善疾病無惡化存活期而非整體存活期。若在台灣無法使用這些藥物的狀況下，是否不要使用任何藥物作為維持治療

是可行的？

Dr. Kumar 提到，最近有澳洲的研究團隊發表 thalidomide 用於維持治療不僅可以延長疾病無惡化存活期，在整體存活期上也看到增加，因此即使台灣無法使用 bortezomib 或是 lenalidomide 等較新的藥物，仍然還是強烈建議要使用 thalidomide 作為維持治療。

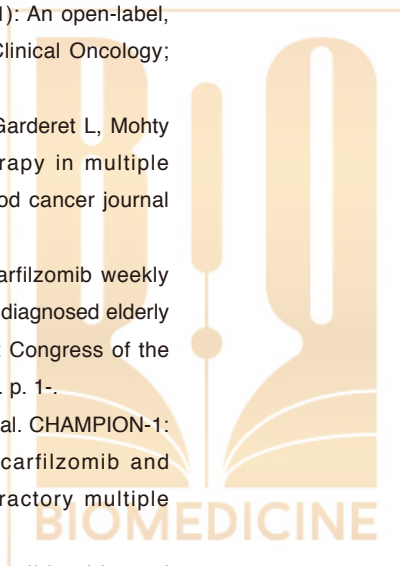
2. 在進行藥物使用於復發或頑固型病人的臨床試驗時，疾病無惡化存活期與整體存活期哪一個為較好的觀察指標？

Dr. Kumar 認為要根據研究設計的目的而定，若是研究目的是證明新藥的療效以提供後續上是查驗登記所需，所以疾病無惡化存活期算是可以接受的觀察指標。然而若是要比較不同療程之間的療效差異時，因為病人在使用藥物時關心的是使用藥物後可以延長多少壽命，因此這個時候整體存活期反而是比較適合的指標，然而隨著新藥的出現，現在多發性骨髓瘤病人在確診後可能仍有數年的存活時間，若要觀察到足夠的事件發生以計算整體存活期時，可能較為窒礙難行，因此也可以考慮使用 MRD(-) 的比例等指標配合疾病無惡化存活期作為替代。

參考資料

1. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN 2017;15:230-69.
2. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. Leukemia 2014;28:1122-8.
3. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. Mayo Clinic proceedings 2013;88:360-76.
4. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. The New England journal of medicine 2012;366:1782-91.
5. Kuhn DJ, Chen Q, Voorhees PM, et al. Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. Blood 2007;110:3281-90.
6. Alsina M, Trudel S, Furman RR, et al. A phase I single-agent study of twice-weekly consecutive-day dosing of the proteasome inhibitor carfilzomib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma or lymphoma. Clinical Cancer Research 2012;18:4830-40.
7. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Blood 2012;120:2817-25.
8. Vij R, Siegel DS, Jagannath S, et al. An open-label, single-arm, phase 2 study of single-agent carfilzomib in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma who have been previously treated with bortezomib. British journal of haematology 2012;158:739-48.
9. Vij R, Wang M, Kaufman JL, et al. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naive patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Blood 2012;119:5661-70.
10. Niesvizky R, Martin TG, Bensinger W, et al. Phase Ib dose-escalation study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma. Clinical Cancer Research 2013;clincanres. 3352.2012.

11. Zimmerman T, Raje NS, Vij R, et al. Final results of a phase 2 trial of extended treatment (tx) with carfilzomib (CFZ), lenalidomide (LEN), and dexamethasone (KRd) plus autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). *Am Soc Hematology*; 2016.
12. Bringhen S, Petrucci MT, Larocca A, et al. Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter, phase 2 study. *Blood* 2014;124:63-9.
13. Jakubowiak AJ, Chari A, Lonial S, et al. Daratumumab (DARA) in combination with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (MMY1001): An open-label, phase 1b study. *American Society of Clinical Oncology*; 2017.
14. Sengsayadeth S, Malard F, Savani B, Garderet L, Mohty M. Posttransplant maintenance therapy in multiple myeloma: the changing landscape. *Blood cancer journal* 2017;7:e545.
15. Leleu X, Fouquet G, Karlin L, et al. Carfilzomib weekly plus melphalan and prednisone in newly diagnosed elderly multiple myeloma (IFM 2012-03). 21st Congress of the European Hematology Association; 2016. p. 1-.
16. Berenson JR, Cartmell A, Bessudo A, et al. CHAMPION-1: a phase 1/2 study of once-weekly carfilzomib and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2016;127:3360-8.
17. Bortezomib or Carfilzomib With Lenalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. (Accessed May 23, 2017, at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01863550>.)
18. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology* 2016;17:27-38.
19. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 2015;372:142-52.
20. Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D, et al. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. *Blood* 2016;128:1174-80.
21. Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R, et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood* 2015;126:2284-90.
22. Bringhen S, Magarotto V, Liberati AM, et al. A multicenter, open label phase I/II study of carfilzomib, pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma (MM) patients. *Am Soc Hematology*; 2016.



生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL