

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФОИДНЫХ
ОПУХОЛЕЙ

LYMPHOID
MALIGNANCIES

Помалидомид в лечении рецидивов и рефрактерных форм множественной миеломы

С.В. Семочкин

ГБОУ ВПО «Российский национальный медицинский исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

Pomalidomide for Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma

SV Semochkin

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University under the Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997

РЕФЕРАТ

Помалидомид — иммуномодулирующий препарат третьего поколения, рекомендованный для лечения пациентов с множественной миеломой, рефрактерной к леналидомиду и бортезомибу. Профиль побочных явлений оптимизирован для применения у пациентов с интенсивным и длительным противоопухолевым лечением. Помалидомид одобрен в 2013 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA). Препарат зарегистрирован для лечения пациентов с рецидивами и рефрактерным течением множественной миеломы, которые ранее получили не менее двух линий терапии, включая леналидомид и бортезомиб. Помалидомид используется при прогрессировании непосредственно после окончания последней терапии либо в пределах 60 дней. Регистрация помалидомида с аналогичными показаниями ожидается в России в 2015 г.* Помалидомид обладает сходным механизмом действия с другими иммуномодуляторами. Препарат оказывает как прямое цитостатическое воздействие, так и вызывает опосредованный эффект через воздействие на микроокружение костного мозга и T/NK-клеточный иммунитет. Рекомендуемая стартовая доза помалидомида составляет 4 мг/сут (в дни 1–21/28) в комбинации с низкими дозами дексаметазона (40 мг в неделю для молодых пациентов и 20 мг для пациентов старше 75 лет). Лечение рекомендуется проводить вплоть до прогрессирования болезни или появления неприемлемой токсичности. В обзоре представлены рекомендации по коррекции дозы препарата в зависимости от переносимости и профилактике тромботических осложнений. В статье представлено собственное клиническое наблюдение, которое демонстрирует успешное применение помалидомида у больного из группы высокого цитогенетического риска с двойной рефрактерностью — к бортезомибу и леналидомиду, интенсивным предшествующим противоопухолевым лечением. Продолжительность жизни после начала терапии помалидомидом составила около 16 мес., что соответствует литературным данным.

ABSTRACT

Pomalidomide is a third-generation immunomodulatory drug recommended for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide and bortezomib. The safety profile is optimized for application in patients with intensive and continuous anti-tumor treatment. Pomalidomide was approved by the Food and Drug Administration (FDA) and by the European Medicines Agency (EMA) in 2013 for use in patients with relapsed and refractory MM who have received at least two prior therapies, including lenalidomide and bortezomib, and have demonstrated disease progression on their last therapy or within 60 days after completion of the last therapy. Registration of pomalidomide for similar indications in Russia is pending in 2015.* Pomalidomide has a similar mechanism of action with the other immunomodulators. The drug produces a direct cytostatic effect and causes an indirect effect by affecting the bone marrow microenvironment and T/NK-cells immunity. The recommended starting dose of pomalidomide is 4 mg daily (1–21/28) combined with low-dose dexamethasone 40 mg weekly for young patients or 20 mg for patients older than 75 years. The treatment should be performed till disease progression or unacceptable toxicity. This review summarizes current recommendations for dose adjustment depending on tolerance and prevention of thrombotic complications. The article presents author's own clinical experience of successful application of pomalidomide for the management of a patient at high cytogenetic risk with «double» refractoriness to lenalidomide and bortezomib and preceding intensive anti-tumor treatment. The life expectancy was about 16 months after initiation of pomalidomide; this fact is consistent with literature data.

*Помалидомид под торговым названием «Имновид» зарегистрирован в РФ 07.05.2015 (ПУ № ЛП–002985)

Ключевые слова: помалидомид, иммуномодулирующие агенты, множественная миелома.

Keywords: pomalidomide, immunomodulatory drugs, multiple myeloma.

Получено: 8 апреля 2015 г.

Принято в печать: 20 октября 2015 г.

Received: April 8, 2015

Accepted: October 20, 2015

Для переписки: Сергей Вячеславович Семочкин, д-р мед. наук, профессор, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997; тел.: +7(495)653-14-78; e-mail: s.semochkin@gmail.com

Для цитирования: Семочкин С.В. Помалидомид в лечении рецидивов и рефрактерных форм множественной миеломы. Клиническая онкогематология. 2015;8(4):379–389.

DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-379-389

For correspondence: Sergei Vyacheslavovich Semochkin, DSci, Professor, 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997; Tel.: +7(495)653-14-78; e-mail: s.semochkin@gmail.com

For citation: Semochkin SV. Pomalidomide for Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. Clinical oncohematology. 2015;8(4):379–389 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-379-389

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) — злокачественное лимфопрлиферативное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией опухолевых плазматических клеток в костном мозге, сопровождающееся секрецией моноклонального иммуноглобулина, определяемого в сыворотке и/или в моче (М-протеин), и поражением органов-мишеней и тканей (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия и литическое поражение костей). ММ составляет приблизительно 1 % среди всех злокачественных опухолей и около 13 % среди опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [1]. По сути, это хроническое лимфопрлиферативное заболевание, которое можно успешно контролировать в течение определенного времени, но ни один из известных методов терапии, включая трансплантацию аллогенного костного мозга, не может полностью излечить пациента [2].

Медиана общей выживаемости (ОВ) больных ММ за последние годы увеличилась приблизительно с 3 до 7 лет благодаря появлению новых лечебных подходов, ставших доступными для большинства пациентов [3]. Прогресс непосредственно связан с появлением двух классов противоопухолевых препаратов: иммуномодулирующих агентов (леналидомид) и ингибиторов протеасомы (бортезомиб). В процессе клональной эволюции опухоли она приобретает устойчивость к действию препаратов, которые ранее применялись у конкретного пациента. Прогноз в ситуации одновременной резистентности к бортезомибу и леналидомиду абсолютно неблагоприятный. Возможности дальнейшего лечения в подобных случаях практически исчерпаны, а медиана ОВ и бессобытийной выживаемости не превышает 9 и 5 мес. соответственно [4]. Это, как правило, больные с интенсивным предшествующим противоопухолевым лечением и поздними стадиями заболевания, с проявлениями медикаментозной токсичности, ограниченными резервами костномозгового кроветворения и часто декомпенсированными сопутствующими заболеваниями.

Помалидомид — иммуномодулирующий препарат третьего поколения, одобренный для лечения пациентов с двойной рефрактерностью — к леналидомиду и бортезомибу. Профиль токсичности оптимизирован для применения у пациентов с интенсивным предшествующим противоопухолевым лечением. Помалидомид одобрен в 2013 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА)

для лечения пациентов с рецидивами и рефрактерным течением множественной миеломы (РММ). Препарат рекомендуется пациентам, которые ранее получили не менее двух линий терапии, включая леналидомид и бортезомиб, и у которых прогрессирование констатировано непосредственно при последней терапии (ЕМА, FDA) либо в пределах 60 дней после ее окончания (только FDA) [5].

В настоящем обзоре представлены текущие сведения по механизму действия, особенностям метаболизма и опыту клинического применения помалидомид при ММ. Сообщение иллюстрируется собственным клиническим наблюдением успешного применения препарата.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ПОМАЛИДОМИДА

Помалидомид относится к классу иммуномодулирующих агентов (immunomodulatory drugs, IMiD), производных талидомид. Леналидомид и помалидомид были синтезированы позднее с целью повысить противоопухолевую активность и нивелировать токсичность исходного соединения. Все IMiD относятся к препаратам для приема внутрь, ориентированным на длительное использование.

МЕХАНИЗМ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ПОМАЛИДОМИДА

Помалидомид обладает сходным с другими IMiD механизмом действия. Он включает как прямое цитостатическое действие, так и опосредованный эффект через воздействие на микроокружение костного мозга и Т/НК-клеточный иммунитет [6]. Разнонаправленная активность IMiD в отношении опухолевых и иммунных клеток предполагает существование целого спектра молекулярных мишеней и зависимых от них патогенетических механизмов.

Цереблон и белки семейства Ikaros

Относительно недавно в качестве одной из возможных терапевтических целей IMiD был идентифицирован белок цереблон (CRBN) [7]. Активность всех IMiD зависит от уровня его экспрессии. В одном из исследований показано, что низкая концентрация мРНК цереблона коррелировала с резистентностью к IMiD у отдельных пациентов, а его искусственное разрушение в клеточных линиях ММ приводило к снижению чувствительности к леналидомиду и помалидомиду [8]. Высокий уровень экспрессии цереблона, наоборот, ассоциируется с большей вероятностью ответа

и лучшей выживаемостью пациентов с ММ, получающих иммуномодулирующую терапию [9, 10].

Цереблон является высококонсервативным белком, выполняющим в клетках функцию убиквитинлигазы (E3 ubiquitin ligase). Функционально это фермент, способствующий ковалентному присоединению убиквитина к белку-мишени посредством образования изопептидной связи, а следовательно, является частью разрушающихся белков в протеасомах. Цереблон формирует комплекс с белком, связывающимся с местами повреждения ДНК (DNA damage-binding protein, DDB1), куллином 4а (Cul4a) и белком ROC1 (рис. 1) [11]. IMiD обладают способностью взаимодействовать с цереблоном, в результате происходит убиквитинирование и протеасомная деградация белков Ikaros (кодируется геном *IKZF1*) и Aiolos (*IKZF3*), представляющих собой специфические В-клеточные факторы транскрипции [12]. Про *IKZF1* и *IKZF3* известно, что они участвуют в пролиферации и дифференцировке. Высокий уровень их экспрессии определяется в опухолевых В-клетках, в т. ч. миеломных. Протеасомная деградация *IKZF1* и *IKZF3* необходима и значима для реализации противомиеломной активности помалидомида и других IMiD [13, 14]. Для реализации действия IMiD требуется нормально функционирующая протеасома 26S. Понимание механизма действия IMiD входит в противоречие с клиническими данными по их успешному применению в комбинации с ингибиторами протеасомы (бортезомиб, карфилзомиб), основным молекулярным эффектом которых является блокирование убиквитин-протеасомного пути деградации белков внутри клетки, включая белки Ikaros. В серии исследований на клеточных линиях ММ было показано, что при определенных концентрациях бортезомиба и карфилзомиба происходила полная остановка индуцированной IMiD деградации *IKZF1* [15]. По всей видимости, для преодоления очевидного антагонизма требуется либо уменьшение дозы ингибиторов протеасомы в комбинации с IMiD, либо разделение временных интервалов использования препаратов на протяжении общего терапевтического цикла.

Ингибирование пролиферации опухолевых клеток

Прямой цитостатический эффект помалидомида реализуется через ингибирование NF-κB и индукцию апоптоза через внешний сигнальный путь с участием рецепторов гибели клетки. Под воздействием препарата увеличивается чувствительность рецепторов смерти к воздействию лигандов (преимущественно TNF-α и Аро2L), а затем происходит активация иницирующей каспазы 8 [16, 17].

В исследованиях на культурах опухолевых плазмоцитов было показано, что помалидомид блокирует клеточный цикл в фазе G1, что коррелирует с подавлением циклин-зависимых киназ CDK4 и CDK6, снижением уровня ряда изоформ белка C/EBPβ и интерферон-регулирующего фактора 4 (IRF4) [18, 19]. Существенным является то, что помалидомид обладает цитостатическим эффектом в отношении опухолевых клеток, резистентных к леналидомиду, и демонстрирует синергизм с дексаметазоном [7].

Взаимодействие с костномозговым и опухолевым микроокружением

Взаимодействие IMiD с костномозговым (стромальным) и опухолевым микроокружением приводит

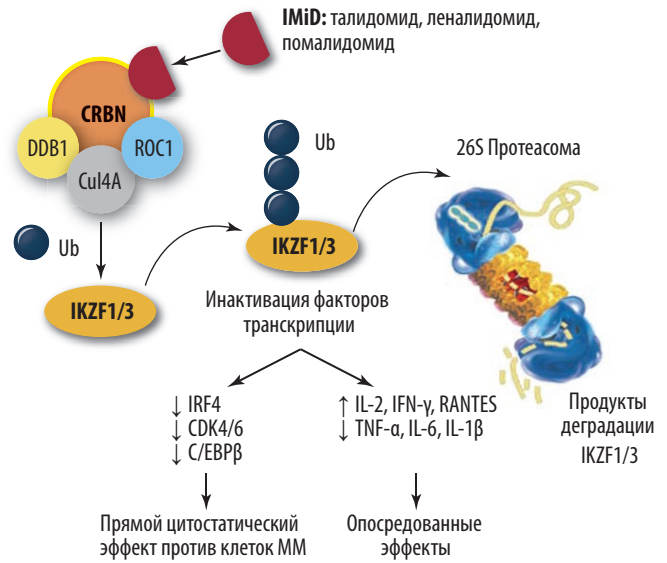


Рис. 1. Механизм действия иммуномодулирующих агентов (цит. с изменениями по [11])

C/EBP — белок, связывающий CCAAT/энхансер; CDK4/6 — циклинзависимые киназы 4 и 6; CRBN — цереблон; Cul4A — куллин 4а; DDB1 — белок, связывающийся с местами повреждения ДНК; IFN-γ — интерферон-γ; IKZF1 и IKZF3 — гены, кодирующие белки с доменами «цинковых пальцев» семейства Ikaros; IL-2, -6 и -1β — интерлейкин-2, -6 и -1β; IMiD — иммуномодулирующие агенты; IRF4 — интерферон-регулирующий фактор 4; RANTES — хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации; ROC1 — регулятор куллина 1; TNF-α — фактор некроза опухолей α; Ub — убиквитин.

Fig. 1. Mechanism of action of immunomodulatory agents (cited with some changes according to [11])

C/EBP — CCAAT/enhancer-binding protein; CDK4/6 — cyclin-dependent kinase 4/6; CRBN — cereblon; Cul4A — Cullin4a; DDB1 — DNA damage-binding protein; IFN-γ — interferon-gamma; IKZF1, IKZF3 — Ikaros family zinc finger protein 1 and 3; IL-2, -6, -1β — interleukin-2, -6, -1β; IMiD — immunomodulatory drugs; IRF4 — interferon regulatory factor 4; RANTES — regulated on activation, normal T cell expressed and secreted; ROC1 — regulator of cullin 1; TNF-α — tumor necrosis factor alpha; Ub — Ubiquitin.

к ингибированию стромальной поддержки, которая способствует росту клеток ММ и изменяет активность ряда цитокинов. В исследованиях *in vitro* было показано, что в стимулированных мононуклеарах периферической крови помалидомид снижал экспрессию фактора некроза опухолей (TNF-α), интерлейкинов (IL-6 и IL-1β), являющихся факторами роста для клеток ММ, и повышал синтез противовоспалительных цитокинов IL-10 и RANTES [20]. Кроме того, помалидомид подавляет транскрипционный фактор PU.1 и тем самым ограничивает продукцию остеокластов и их дифференцировку, что весьма важно в контексте ММ, при которой литическое поражение костей является одним из ключевых осложнений [21].

Иммуномодулирующий эффект

Для ММ характерна гиперэкспрессия плазматическими клетками ряда цитокинов (IL-10, IL-6, VEGF и TGF-β) и опосредованная ими супрессия В- и Т-клеток, в конечном итоге приводящая к несостоятельности системы противоопухолевого иммунитета и беспрепятственной пролиферации опухолевых клеток. Иммуномодулирующий эффект IMiD включает стимуляцию цитотоксических Т-лимфоцитов [22], усиление активности NK-клеток

[23] и ингибирование ряда регуляторных Т-лимфоцитов [24]. Усиление пролиферации Т-клеток под действием помалидомида опосредуется повышением синтеза интерферона- γ , IL-2, RANTES и снижением экспрессии IL-10 костимулированными Т-клетками CD4+ [20].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОМАЛИДОМИДА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

В настоящее время в мире накоплен достаточный клинический опыт по применению помалидомида. Только в рандомизированных клинических исследованиях изучены результаты лечения 1289 пациентов.

Исследования I фазы

В контексте данного обзора представляют интерес 3 исследования I фазы по применению помалидомида у пациентов с РРММ. Работы были ориентированы на поиск оптимального режима терапии и максимальной переносимой дозы (МПД).

Помалидомид впервые был исследован в 2 протоколах по эскалации дозы: 1, 2, 5 и 10 мг в сутки [25] или через день [26]. В ходе этих работ было установлено, что МПД составляет 2 мг/сут. Доза 5 мг/сут сопровождалась избыточной гематологической токсичностью. В случае применения препарата через день МПД составила 5 мг. Промежуточные дозы 3 и 4 мг/сут не оценивались. В исследовании MM-002 I–II фазы тестирование начиналось с 1 мг/сут с последующим шагом +1 мг. Помалидомид назначался с 1-го по 21-й день с повторением цикла каждые 28 дней (режим 1–21/28). В исследование было включено 38 пациентов с предшествующим противоопухолевым лечением (медиана количества линий ранее проведенной терапии — 6), в т. ч. 24 больных с рефрактерностью одновременно к леналидомиду и бортезомибу. В комбинации с дексаметазоном терапию проводили 22 (58 %) пациентам. Частичная ремиссия (\geq ЧР) достигнута у 21 % больных, полная (ПР) — у 3 %. МПД составила 4 мг/сут, а при дозе 5 мг/сут исследователи вновь столкнулись с лимитирующей гематологической токсичностью [27]. В конечном итоге для проведения исследований II фазы была рекомендована доза 4 мг/сут в дни 1–21/28.

Исследования II фазы

С практических позиций наибольшую ценность представляют 3 завершённых к настоящему времени клинических протокола II фазы.

В исследовании IFM (Intergroupe Francophone du Myelome) 2009-02 было рандомизировано 84 пациента с РРММ, рефрактерной к леналидомиду и/или бортезомибу. Больные получали помалидомид по 4 мг/сут с перерывами (1–21/28) либо постоянно (1–28/28), в обоих случаях в комбинации с низкими дозами дексаметазона (НДД). Медиана линий предшествующей терапии составила 5 (диапазон 1–13), и 64 (76 %) пациента были с двойной рефрактерностью (к бортезомибу и леналидомиду). Частота и глубина полученных ответов, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ были идентичными в обеих группах. Профиль безопасности был сходным, однако при прерывистом режиме реже требовалась поддержка гемопоэтическими ростовыми факторами и было меньше вынужденных перерывов в

терапии. ЧР достигнута у 35 % больных, ПР — у 4 %, а медианы ВБП и ОВ составили 4,6 и 14,9 мес. соответственно [28]. Терапию помалидомидом не менее 3 мес. получало 66 (79 %) из 84 пациентов, из которых 60 % менее 1 года (\geq ЧР 43 %; медианы ВБП и ОВ 4,6 и 15 мес. соответственно), а 40 % — более 1 года (\geq ЧР 83 %; медиана ВБП 20,7 мес.; медиана ОВ не достигнута) [29]. Эти группы не различались по степени предшествующей противоопухолевой терапии, поэтому можно утверждать, что до 40 % больных с рефрактерностью имеют существенное преимущество в ОВ.

В исследовании клиники Мейо помалидомид назначали в дозе 2 или 4 мг в сутки постоянно (1–28/28) в комбинации с дексаметазоном 40 мг в неделю [30]. Исследование носило нерандомизированный характер. Первоначально было включено 35 пациентов для лечения помалидомидом в дозе 2 мг/сут, а позднее еще 35 — в дозе 4 мг/сут. Медиана линий предшествующей терапии составила 6 (диапазон 2–11). Ответ на терапию (\geq ЧР) получен соответственно у 26 и 28 % больных с медианой ВБП 6,5 и 3,2 мес., а ОВ за 6 мес. составила 78 и 67 % без статистически значимых различий между группами. Основными нежелательными явлениями была миелосупрессия (III–IV степени, 83 и 80 % случаев), и в первую очередь нейтропения (III–IV степени, 51 и 66 %). Слабость (88 и 91 % суммарно для всех степеней, из них 9 % III–IV степени) была основной негематологической токсичностью.

В североамериканское исследование II фазы CC-4047-MM-002 был включен 221 пациент с РРММ; они получили по крайней мере две линии терапии, включая леналидомид и бортезомиб, с прогрессированием непосредственно во время лечения или в пределах 60 дней после его окончания [31]. Рефрактерность к двум препаратам была у 62 % больных. Рандомизацию проводили на монотерапию помалидомидом и на его комбинацию с низкими дозами дексаметазона (40 мг еженедельно). В обоих случаях помалидомид назначался в дозе 4 мг/сут в дни 1–21/28. Ответ (\geq ЧР) достигнут у 18 и 33 % больных. Медиана ВБП составила 2,7 и 4,2 мес., ОВ — 13,6 и 16,5 мес. соответственно при медиане наблюдения 14,2 мес. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между полученными результатами, это исследование демонстрирует очевидный синергизм помалидомида и дексаметазона.

Исследования III фазы

В большое многоцентровое исследование III фазы CC-4047-MM-003 было включено 455 пациентов с РРММ, рефрактерной к леналидомиду и бортезомибу [32]. Больных рандомизировали в соотношении 2:1 для лечения помалидомидом (4 мг в дни 1–21/28) в комбинации с НДД (160 мг/цикл) или только для терапии высокими дозами дексаметазона (ВДД, 480 мг/цикл). Ответ (\geq ЧР) достигнут у 32 vs 10 % ($p < 0,0001$) больных (табл. 1) с медианой его продолжительности 7,0 и 6,1 мес. соответственно. При среднем сроке наблюдения 10 мес. продемонстрировано значительное преимущество по медианам ВБП (4,0 vs 1,9 мес.; $p < 0,0001$) и ОВ (12,7 vs 8,1 мес.; $p = 0,0285$). Различие в ОВ было сглажено за счет перекрестного характера исследования. Около половины больных из группы ВДД в момент прогрессирования переведены в дополнительное несравнительное открытое исследование с помалидомидом (MM-003/C).

Таблица 1. Основные результаты клинического исследования СС-4047-ММ-003 [32]

Параметр	Пом/НДД (<i>n</i> = 302)	ВДД (<i>n</i> = 153)	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>
Медиана (диапазон) ВБП, мес.	4,0 (3,6–4,7)	1,9 (1,9–2,2)	0,48 (0,39–0,60)	< 0,0001
Медиана (диапазон) ОВ, мес.	12,7 (10,4–15,5)	8,1 (6,9–10,8)	0,74 (0,56–0,97)	0,0285
Все ответы (\geq ЧР), %	32	10	НД	< 0,0001
ПР/сПР	1	0	НД	НД
ОХЧО	5	< 1	НД	НД
ЧР	26	9	НД	НД
Медиана (диапазон) времени до прогрессирования, мес.	4,7 (4,0–6,0)	2,1 (1,9–2,5)	0,46 (0,36–0,59)	< 0,0001

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ВДД — высокие дозы дексаметазона; НД — нет данных; ОР — отношение рисков; ОХЧО — очень хороший частичный ответ; Пом/НДД — помалидомид/низкие дозы дексаметазона; ПР/сПР — полная ремиссия/строгая полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

В европейское исследование СС-4047-ММ-010 III фазы по состоянию на март 2014 г. включено 456 пациентов с РРММ. Сформирована группа больных с интенсивным предшествующим противоопухолевым лечением и двойной рефрактерностью (78 %) с медианой количества линий предшествующей терапии, равной 5 (диапазон 2–18) [33]. Всем пациентам проводилась терапия помалидомидом в комбинации с НДД по аналогии с соответствующей группой протокола ММ-003. Исследование открыто, планируется включение 716 больных. Согласно данным промежуточного анализа, ответ (\geq ЧР) достигнут у 35 % больных, в т. ч. как минимум очень хороший частичный ответ (ОХЧО) — у 6 %. Средняя продолжительность ответа составила 6 мес. При сроке наблюдения 6,8 мес. медианы ВБП и ОВ составили 4,3 и 10,9 мес. соответственно, что повторяет результаты протокола ММ-003.

Сходная эффективность терапии была продемонстрирована у пациентов с рефрактерностью как к леналидомиду (*n* = 427), так и с двойной рефрактерностью к леналидомиду и бортезомибу (*n* = 356): ответ на терапию (\geq ЧР) — 34 и 33 % соответственно; медиана ВБП — 4,2 и 3,9 мес.; медиана ОВ — 10,9 мес. для обеих подгрупп [33].

Клинические исследования с использованием трехкомпонентных схем терапии с помалидомидом

Несмотря на отдельные указания на антагонизм в молекулярных механизмах действия IMiD и ингибиторов протеасомы, данные комбинации представляют несомненный практический интерес.

В частности, исследование I фазы ММ-005 было выполнено с целью определить МПД препаратов в комбинации помалидомид + бортезомиб + дексаметазон у больных РРММ. Тестировались дозы помалидомид 1, 2, 3 и 4 мг/сут в дни 1–14/21. В качестве оптимального принят следующий режим: помалидомид (4 мг/сут в 1–14-й день), бортезомиб (1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни) и дексаметазон (20 мг в 1–2, 4–5, 8–9 и 11–12-й дни) каждые 3 нед. В целом ответ достигнут у 72 % больных. По результатам работы инициировано плацебо-контролируемое исследование III фазы по оценке эффективности комбинации помалидомид с бортезомибом и дексаметазоном у больных РРММ.

Карфилзомиб — ингибитор протеасомы второго поколения, представляющий собой производное эпоксикетона, одобрен в США и Евросоюзе для лечения РРММ. По результатам многоцентрового исследования I–II фазы были получены данные по оптимальным терапевтическим

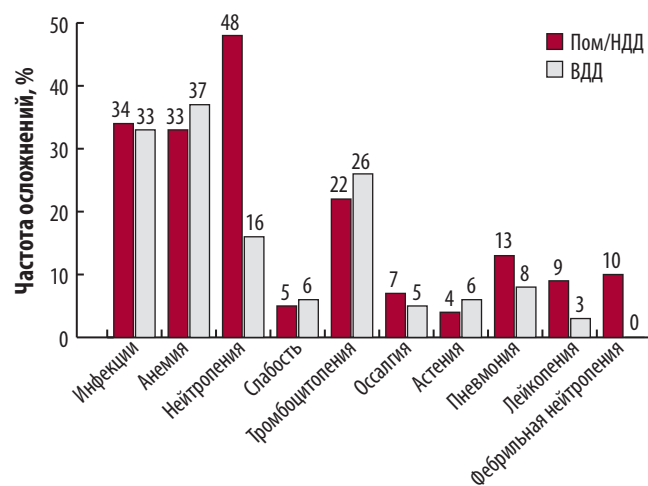


Рис. 2. Наиболее частые нежелательные явления III–IV степени, по данным многоцентрового исследования III фазы ММ-003 (цит. по [32])

Пом/НДД — помалидомид/низкие дозы дексаметазона; ВДД — высокие дозы дексаметазона.

Fig. 2. Most common III–IV degree adverse events, according to a phase III multicenter trial MM-003 (cited according to [32])

Пом/НДД — pomalidomide/low-dose dexamethazone; ВДД — high-dose dexamethazone.

дозам препаратов в тройной комбинации для пациентов с РРММ: карфилзомиб (20 мг/м², затем 27 мг/м² в/в в 1–2, 8–9 и 15–16-й дни), помалидомид (4 мг/сут в 1–21-й день) и дексаметазон (40 мг в 1, 8, 15 и 22-й дни) каждые 28 дней [34, 35]. По предварительным данным, частота всех ответов достигла 70 %, включая ОХЧО или лучше чем ОХЧО у 27 % больных. Медиана ВБП составила 9,7 мес., ОВ — более 18 мес. [35].

Нежелательные явления

Наиболее частые нежелательные явления III–IV степени, наблюдавшиеся в исследовании СС-4047-ММ-003, представлены на рис. 2. Миелосупрессия была самым общим проявлением токсичности III–IV степени: нейтропения (помалидомид + НДД 48 vs 16 % при ВДД), анемия (33 vs 37 %) и тромбоцитопения (22 vs 26 %). Основной негематологической токсичностью III–IV степени была пневмония (13 vs 8 %), боль в костях (7 vs 5 %) и слабость (5 vs 6 %). В исследовании было констатировано 11 (4 %) летальных исходов, связанных с терапией в группе помалидомид и НДД и 7 (5 %) — в группе ВДД [32].

В исследовании СС-4047-ММ-010 также преобладающей токсичностью III–IV степени была гема-

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы помалидомида при нейтропении и тромбоцитопении на основании экспертных рекомендаций [36]

Токсичность	Алгоритм действий
Нейтропения IV степени (АЧН < $0,5 \times 10^9/\text{л}$)	Терапия помалидомидом в стартовой дозе 4 мг/сут продолжается, назначается Г-КСФ, еженедельный контроль гематологических показателей. При поддержании АЧН на уровне $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ доза помалидомида остается 4 мг/сут. Если условия не выполняются, следует последовательно снижать дозу помалидомида до 3 мг/сут, а при последующих рецидивах тяжелой нейтропении — до 2 и 1 мг/сут
Фебрильная нейтропения (лихорадка $\geq 38,5^\circ\text{C}$ и АЧН < $1 \times 10^9/\text{л}$)	Терапия помалидомидом прерывается. Назначаются Г-КСФ, антибактериальная терапия с еженедельным контролем числа нейтрофилов в крови. При нормализации температуры тела и повышении АЧН $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ терапия помалидомидом возобновляется в сниженной дозе (3 мг/сут). При каждом последующем эпизоде нейтропении IV степени следует действовать аналогичным образом, последовательно снижая дозу помалидомида еще на одну ступень (3 → 2 → 1 мг/сут)
Тромбоцитопения IV степени (тромбоциты < $25 \times 10^9/\text{л}$)	Терапия помалидомидом прерывается. Еженедельный контроль числа тромбоцитов. При повышении $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ возобновляется терапия помалидомидом в сниженной дозе (3 мг/сут). При каждом последующем эпизоде тромбоцитопении IV степени следует действовать аналогичным способом, последовательно снижая дозу помалидомида еще на одну ступень (3 → 2 → 1 мг/сут)

ПРИМЕЧАНИЯ. Стартовая доза помалидомида составляет 4 мг/сут однократно. Пациенты, впервые начинающие получать помалидомид, должны иметь относительно сохранный гемопоэз (АЧН $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$) и удовлетворительные показатели почечной функции (клиренс креатинина по формуле Кокрофта—Голта ≥ 45 мл/мин).

АЧН — абсолютное число нейтрофилов.

тологическая: нейтропения (39 %), анемия (27 %) и тромбоцитопения (19 %). Наиболее частыми формами негематологической токсичности III–IV степени были пневмония (11 %), слабость (5 %) и гиперкальциемия (4 %). Тромбозы глубоких вен нижних конечностей III–IV степени в условиях обязательной профилактики встречались редко (1 %). Риск развития периферической нейропатии III–IV степени также не превышал 1 %. Редукция доз помалидомида или дексаметазона потребовалась в 28 % наблюдений, а преждевременное прекращение лечения из-за токсичности — в 9 % [33].

В целом частота негематологических осложнений при использовании помалидомида ниже, чем у леналидомида, особенно при сравнении пациентов с поздними стадиями и плохим общим состоянием. По некоторым параметрам, например по частоте гастроинтестинальных нежелательных явлений и мышечных судорог, переносимость помалидомида существенно лучше.

Миелосупрессия: профилактика и алгоритм действия

Перед началом терапии следует придерживаться правила, что абсолютное число нейтрофилов (АЧН) должно быть не менее $1 \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитов — не менее $75 \times 10^9/\text{л}$. У больных с цитопенией обязательна оценка костномозгового кроветворения. В ситуациях, когда миелосупрессия непосредственно связана с ММ (плазматические клетки составляют не менее 50 % всех ядросодержащих элементов костного мозга), допускается начало терапии помалидомидом при меньшем числе тромбоцитов ($\geq 30 \times 10^9/\text{л}$) [32]. У пациентов с гематологическими показателями ниже рекомендованных следует рассмотреть возможность назначения препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и трансфузионной поддержки тромбоконцентратом. В зависимости от тяжести цитопении и возможности конкретной клиники следует придерживаться рекомендуемого алгоритма по коррекции дозы помалидомида (табл. 2) [36].

Профилактика тромботических осложнений

Тромбоэмболии и тромбозы относятся к категории нежелательных явлений, связанных с применением IMiD при ММ. Риск подобных осложнений может быть нивелирован при проведении обязательных профилактических мероприятий. Частота тромбозов любой

степени тяжести при применении помалидомида сопоставима с таковой для леналидомида и при адекватной профилактике не превышает 5–8 % [30, 32]. Выбор метода профилактики проводится с учетом индивидуального риска данных осложнений у конкретного пациента. При этом риск зависит как от факторов, связанных с пациентом, так и особенностей болезни и проводимой терапии (табл. 3). С учетом количества выявленных факторов больных разделяют на категории стандартного (0–1 фактор риска) и высокого (≥ 2 факторов) риска тромботических осложнений [37]. Для пациентов с высоким риском оптимальным является назначение низкомолекулярных гепаринов в профилактических дозах, по крайней мере, на протяжении первых 4 циклов терапии, когда риск осложнений максимально высок. Далее пациенты могут получать профилактику ацетилсалициловой кислотой весь последующий период лечения. Для групп стандартного риска достаточно назначения ацетилсалициловой кислоты. Преимущество этого препарата заключается в способе приема внутрь и оптимальной профилактике артериальных тромбозов. Некоторый риск венозных тромбозов, включая тромбоз легочной артерии и ее ветвей (ТЭЛА), тромбозы глубоких вен голени, и развития нетяжелых кровотечений при этом сохраняется. Антагонист витамина К (варфарин) может назначаться с регулярным подбором индивидуальной дозы для удержания уровня международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне 2,0–3,0. В большом рандомизированном исследовании ($n = 667$) варфарин в фиксированной дозе 1,25 мг/сут не продемонстрировал никакого преимущества по сравнению с ацетилсалициловой кислотой (100 мг/сут) и уступал низкомолекулярному гепарину эноксапарину (40 мг/сут) у первичных больных ММ, получавших талидомид-содержащие режимы [38].

Профилактика инфекционных осложнений

Инфекции возникали на том или ином этапе лечения помалидомидом в комбинации с дексаметазоном практически у $2/3$ пациентов. Самой частой проблемой были пневмонии (11–15 % случаев) [32, 33]. Предрасполагает к возникновению инфекций длительная терапия дексаметазоном, пожилой возраст, а также вторичная гипогаммаглобулинемия и дисфункция системы клеточного им-

Таблица 3. Основные факторы венозных тромбозов (ВТЭ) и алгоритм профилактики у больных множественной миеломой, получающих IMiD (цит. с изменениями по [37])

Риск ВТЭ	Низкий (0–1 фактор риска)	Высокий (≥ 2 факторов риска)
Профилактика	Аспирин 81–325 мг 1 раз в сутки	Низкомолекулярные гепарины (в профилактической дозе, эквивалентной 40 мг/сут эноксапарина 1 раз в день) или варфарин (МНО 2,0–3,0) как минимум первые 4 цикла
Индивидуальные факторы риска	<ol style="list-style-type: none"> 1. Предшествующая катетеризация центральных вен, установка водителей ритма сердца и т. п. 2. Указания на тромбозы/тромбоземболии в анамнезе 3. Тромбофилии 4. Ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) 5. Сопутствующая патология: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, болезни почек, хронические воспалительные заболевания 6. Длительная иммобилизация 7. Хирургические вмешательства (в пределах 40 дней): нейрохирургические, ортопедические и полостные операции 8. Лекарственные средства: эритропоэтины, заместительная гормональная терапия, антиэстрогены, диэтилстильбэстрол и т. п. 9. Первичная ММ 10. Синдром гипервязкости 	
Факторы риска, связанные с терапией ММ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Доксорубин 2. Высокие дозы кортикостероидов (≥ 480 мг/мес. дексаметазона или эквивалентные дозы других препаратов) 3. Полихимиотерапия 	
Риск геморрагических осложнений	<ol style="list-style-type: none"> 1. Активное кровотечение 2. Гемофилия или другие геморрагические заболевания 3. Тромбоциты $< 100 \times 10^9$/л 4. Геморрагический или ишемический инсульт (в пределах ближайших месяцев) 5. Систолическое АД > 200 или диастолическое АД > 120 мм рт. ст. 6. Тяжелые заболевания печени (удлинение протромбинового времени) 7. Тяжелые заболевания почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) 8. Планируемые процедуры с риском кровотечения 	

ПРИМЕЧАНИЕ. При выборе метода профилактики ВТЭ следует учитывать индивидуальный риск кровотечений и геморрагических осложнений.

мунитета, столь характерные для поздних стадий ММ. По данным исследования СС-4047-ММ-003, большинство инфекционных эпизодов (66 %) возникло вне периода нейтропении и было связано, по мнению исследователей, скорее с дексаметазоном, нежели собственно с помалидомидом [33].

Профилактика инфекционных осложнений включает рутинную вакцинацию для пациентов и членов их семей, а также прием антибиотиков внутрь на протяжении первых циклов терапии помалидомидом, когда риск максимально высок. Больным с высоким риском (нейтропения, частые инфекции в анамнезе) антибактериальную профилактику лучше проводить в постоянном режиме. Оптимальная антибактериальная профилактика не определена. Пациентам, принимающим помалидомид, лучше ограничивать назначение таких препаратов фторхинолонового ряда, как цiproфлоксацин, энноксацин, поскольку они ингибируют активность изофермента CYP1A2 цитохрома P450 в печени, участвующего в метаболизме препарата, и могут привести к неприемлемой токсичности. Применение других препаратов из группы фторхинолонов (ноर्फлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин) вполне безопасно [39].

В случае возникновения инфекции противоопухолевое лечение временно прерывают и назначают эмпирическую антибактериальную терапию в соответствии с практикой, принятой в лечебном учреждении [38]. Пациентам с гипогаммаглобулинемией в качестве профилактического мероприятия может проводиться заместительная терапия с помощью стандартных препаратов внутривенного иммуноглобулина (IgG), хотя формально данный подход не имеет хорошей доказательной базы [40].

Вторые злокачественные опухоли

Частота вторых злокачественных опухолей у больных ММ при лечении помалидомидом не увеличивается

и в целом невысока. По данным исследования СС-4047-ММ-003, новые злокачественные новообразования возникли у 4 (1,3 %) из 300 пациентов в группе помалидомида + НДД и у 1 (0,7 %) из 150 — в группе ВДД. В двух наблюдениях из первой группы имели место солидные опухоли, в двух других и одном из второй группы — базальноклеточный рак кожи [32].

ПОМАЛИДОМИД В ОСОБЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ

Пациенты пожилого возраста

Общеизвестно, что выживаемость пожилых пациентов всегда хуже, особенно на поздних стадиях РРММ, вследствие увеличения риска декомпенсации сопутствующих болезней и инфекционных осложнений. Из 452 пациентов, включенных в исследование СС-4047-ММ-010, 52 % были старше 65 лет, а 29 % — старше 70 лет [41]. Пациенты в возрасте до 65 лет чаще имели удовлетворительные показатели почечной функции (клиренс креатинина ≥ 60 мл/мин; 80 %), чем больные старше 65 лет (49 %). Тем не менее вероятность противоопухолевого ответа (\geq ЧР) от возраста не зависела: 38, 32, 35 и 34 % в возрасте ≤ 65 , > 65 , ≤ 70 и > 70 лет соответственно. Во всех группах зарегистрированы сходные медианы ВБП (диапазон 4,0–4,9 мес.) и ОВ (диапазон 10,6–11,5 мес.). Самым частым нежелательным явлением во всех группах была миелосупрессия. Тромбозы глубоких вен имели место в 1 % случаев в каждой подгруппе. С другой стороны, прекращать прием помалидомида вследствие токсичности чаще приходилось пожилым больным: 0,9, 3,0, 1,3 и 3,8 % в возрасте ≤ 65 , > 65 , ≤ 70 и > 70 лет соответственно. В целом терапия помалидомидом в комбинации с НДД может рассматриваться в качестве удачной опции для пожилых больных. Коррекция дозы помалидомида в соответствии с возрастом не требуется.

Почечная недостаточность

Помалидомид метаболизируется исключительно в печени с помощью цитохрома Р450. Накопленные к настоящему времени данные получены у пациентов с умеренной почечной недостаточностью. В исследовании СС-4047-ММ-010 признаки умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина < 60 мл/мин) имело 165 (36 %) из 452 пациентов [42]. Различия в частоте основных токсических осложнений III–IV степени между пациентами с умеренной почечной недостаточностью и без таковой отсутствовали: нейтропения 39 vs 40 %; анемия 33 vs 24 %; тромбоцитопения 19 % в обеих группах; пневмония 12 vs 11 %; слабость 6 vs 4 % и гиперкальциемия 4 % в обеих группах соответственно. Частота почечной токсичности III–IV степени также была сходной: острая почечная недостаточность 3 vs 2 % и повышение креатинина крови 2 vs 1 %. Не было различий в частоте венозных тромбозов, ТЭЛА и периферической нейропатии. Вероятность ответа (\geq ЧР) была идентичной (35 vs 34 %), как и медиана ВБП (3,7 vs 4,6 мес.).

По всей видимости, нет необходимости понижать дозу помалидомида пациентам с почечной недостаточностью, как это предусмотрено при терапии леналидомидом. Возможно, коррекция дозы не требуется даже пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, с показаниями к диализу, хотя данные по этому вопросу носят ограниченный характер и формально следует ожидать окончания профильных исследований [41, 43].

Экстремедуллярная (внекостномозговая) болезнь

Экстремедуллярная болезнь (ЭМБ) — это поражение лимфатических узлов, мягких тканей, кожи, мышц и других органов и тканей плазмноклеточной опухолью. Плазмоцитомы могут образовываться в костях, вызывая в дальнейшем инфильтрацию прилежащих тканей. Данный вариант поражения может диагностироваться уже на ранних стадиях ММ, что ассоциируется с плохим прогнозом. Эффективность помалидомида в ситуации ЭМБ показана в одном из исследований II фазы клиники Мейо. Проявления ЭМБ имели место у 13 (7,5 %) из 174 пациентов с РРММ. В этой подгруппе ответ на терапию помалидомидом (\geq ЧР) составил 31 %, что весьма существенно для группы столь плохого прогноза [44].

Множественная миелома высокого цитогенетического риска

ММ высокого цитогенетического риска диагностируется при обнаружении t(4;14) или del(17p) и характеризуется очень плохим прогнозом. В исследовании ММ-002 ответ на терапию помалидомидом в комбинации с НДД наблюдался лишь у 23 % больных с высоким цитогенетическим риском с медианой его продолжительности 4,9 мес. [31]. С другой стороны, в исследовании СС-4047-ММ-003 было продемонстрировано улучшение показателей выживаемости при терапии помалидомидом в комбинации с НДД по сравнению с ВДД у всех больных вне зависимости от группы цитогенетического риска (рис. 3) [45]. В группе высокого цитогенетического риска лучшие результаты по частоте ответов и показателей ВБП получены при обнаружении del(17p) в сравнении с t(4;14) [27]. Высокая активность помалидомида в комбинации с НДД у пациентов с del(17p) подтверждена в специальном исследовании IFM 2010-02 [46]. В протокол включено 50 пациентов с РРММ высокого цитогенетиче-

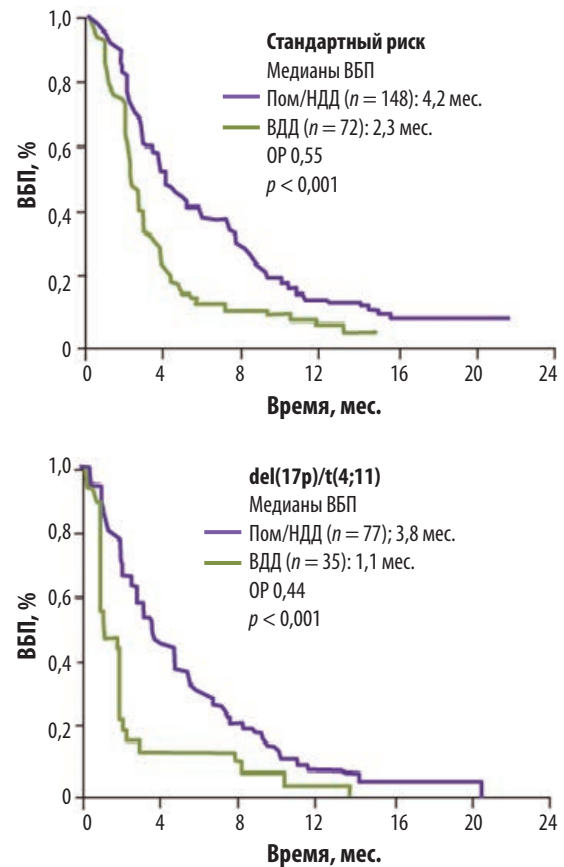


Рис. 3. Эффективность комбинации помалидомида и низких доз дексаметазона в сравнении с высокими дозами дексаметазона в разных цитогенетических группах риска, по данным исследования СС-4047-ММ-003 (цит. по [45]) ВБП — выживаемость без прогрессирования; ВДД — высокие дозы дексаметазона; ОР — отношение рисков; Пом/НДД — помалидомид/низкие дозы дексаметазона.

Fig. 3. Efficacy of the pomalidomide + low-dose dexamethasone combination as compared to high-dose dexamethasone in different cytogenetic groups based on findings from the СС-4047-ММ-003 study (cited according to [45]) ВБП — survival-free progression; ВДД — high-dose dexamethasone; ОР — hazard ratio; Пом/НДД — pomalidomide/low-dose dexamethasone.

ского риска. Вероятность ответа на терапию (32 vs 15 %) и его продолжительность (8,3 vs 2,4 мес.) были более оптимистичными в случае del(17p), чем t(4;14). Для объяснения высокой активности помалидомида у пациентов с del(17p) требуются дальнейшие исследования. Успешное применение помалидомида у пациентов с высоким цитогенетическим риском описано в представленном ниже клиническом наблюдении.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мужчина, 53 года. Диагноз множественной миеломы IIIВ стадии по B.G.M. Durie, S.E. Salmon установлен в декабре 2008 г. В течение 3 мес. до установления диагноза ММ предъявлял жалобы на боль в позвоночнике. При первичном обследовании обнаружены плазмноклеточная инфильтрация костного мозга (22 %), анемия, умеренная почечная недостаточность, диффузный остеопороз и компрессионные переломы тел позвонков L_{II}, L_{IV}, L_V. Исходный уровень секреции моноклонального парапротеина G_κ составил 49,3 г/л, белка ВЖк — 1,94 г/сут.

Таблица 4. Лабораторные показатели динамики ответа на терапию

Параметр	Норма	Показатели после соответствующего цикла терапии								
		Старт	1	2	3	4	5	6	7	
Пом	мг/сут	0	4	4	4	4	4	4	3	3
НДД	мг/нед.	0	40	40	40	40	40	40	40	40
Гематологические и биохимические показатели										
Гемоглобин	130–170 г/л	86	114	123	118	115	116	116	99	98
Лейкоциты	3,6–10,0 × 10 ⁹ /л	3,55	3,24	3,41	3,62	3,70	4,97	3,76	3,76	3,34
АЧН	2,1–6,9 × 10 ⁹ /л	1,17	0,58	0,95	1,23	1,10	2,24	0,49	1,07	1,07
Тромбоциты	150–390 × 10 ⁹ /л	104	92	145	167	185	155	144	137	137
Кальций	2,15–2,5 ммоль/л	2,40	2,28	2,30	2,33	2,31	2,40	2,25	2,25	2,25
Креатинин	< 103 мкмоль/л	74,3	61,0	73,4	75,1	78,0	73,4	64,5	62,8	62,8
Клиренс креатинина*	> 65 мл/мин	88	107	89	87	83	89	103	104	104
Оценка ответа на терапию (критерии IMWG, 2008)										
СЛЦ к/л	0,26–1,65	629	39	21	43	41	20	43	42	42
РlgGκ (кровь)	0 г/л	27	17	13	14	16	15	17	21	21
ВJκ (моча)	0 г/сут	2,446	0	0,044	0	0	0	0,223	0,338	0,338
Ответ				ЧР				ПБ	ПБ	

Пом — помалидомид; НДД — низкие дозы дексаметазона; АЧН — абсолютное число нейтрофилов; СЛЦ — соотношение легких цепей; ПБ — прогрессирование болезни.

* Клиренс креатинина рассчитан по формуле Кокрофта—Голта.

В качестве первой линии терапии (2008–2009 гг.) пациент получил 1 курс по схеме VAD и 5 циклов бортезомиб-содержащих режимов (3 — PAD, 2 — VD). Достигнута стабилизация с кратковременным снижением уровня парапротеина на 23 % по сравнению с исходным, купирована почечная недостаточность. С целью улучшить качество ответа в 2010 г. пациенту была проведена индукционная терапия, включавшая 2 цикла высокодозной химиотерапии по схеме ДНАР (дексаметазон, высокие дозы цитарабина, цисплатин), консолидация мелфаланом 200 мг/м² с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Получена ЧР, которая продолжалась около 6 мес. В качестве третьей линии (2011–2012 гг.) пациент получил 12 циклов терапии леналидомидом в комбинации с дексаметазоном с достижением ЧР. Лечение проводилось вплоть до прогрессирования. Около 2 лет больной получал бисфосфонаты. Таким образом, суммарно пациент получил три линии терапии, включавшей бортезомиб, леналидомид, полные дозы алкилирующих агентов. Прогрессирование ММ констатировано непосредственно в период терапии леналидомидом.

Лечение помалидомидом (4 мг в дни 1–21/28) в комбинации с НДД (40 мг в неделю) было начато в 2013 г. Данные лабораторных показателей представлены в табл. 4. Терапия начата в ситуации клинического рецидива (анемия, появление новых литических очагов в костях таза). По данным FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*) в плазматических клетках костного мозга выявлена del(17p) в 27 % ядер, что позволило отнести описываемое наблюдение к ММ высокого цитогенетического риска. Наилучший ответ на терапию помалидомидом в виде ЧР (снижение уровня парапротеина Gκ в крови с 27 до 13 г/л и белка ВJκ в моче с 2,44 до 0,04 г/сут) получен в первые 2 мес. Всего проведено 7 циклов лечения, по завершении которых выявлено прогрессирование болезни. Из нежелательных явлений было зарегистрировано два эпизода нейтропении III–IV степени, потребовавших назначения Г-КСФ и уменьшения дозы помалидомида с 4 до 3 мг/сут. Инфекционных осложнений не было. Из негематологических проявлений токсичности пациент отмечал умеренную слабость (I–II степени). Признаков периферической нейропатии не наблюдалось.

В последующем пациент повторно получал терапию «спасения» леналидомидом и алкилирующими агентами, поддерживалось состояние стабилизации. Смерть наступила в мае 2014 г. от инфекционных осложнений. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует успешное применение помалидомида у больного с двойной рефрактерностью к бортезомибу и леналидомиду, интенсивным предшествующим противоопухолевым лечением и неблагоприятной делецией (17p). У пациента достигнута ЧР, лечение он переносил удовлетворительно. Продолжительность жизни после начала терапии помалидомидом составила около 16 мес., что соответствует литературным данным.

ТЕКУЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПОМАЛИДОМИДА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Официальные показания. В 2013 г. помалидомид был одобрен для монотерапии (США) или в комбинации с низкими дозами дексаметазона (США, страны Евросоюза) при рецидивах и рефрактерном течении множественной миеломы. Препарат назначается пациентам, которые получили не менее двух линий терапии, включая леналидомид и бортезомиб, а прогрессирование констатировано при последней линии или в пределах 60 дней после ее завершения [5, 47]. Регистрация помалидомида по аналогичным показаниям ожидается в России в 2015 г.*

Дозо-временной режим. Помалидомид представляет собой капсулы для приема внутрь. Оптимальная стартовая доза помалидомида составляет 4 мг в сутки однократно в 1–21-й день в виде 28-дневных циклов. Перерыв 1 нед. необходим для восстановления кроветворения и улучшения переносимости. Доза менее 4 мг/сут связана с худшим качеством и меньшей продолжительностью ответа [36]. Дексаметазон назначают в дозе 40 мг в неделю (1, 8, 15 и 22-й дни) молодым пациентам и в дозе 20 мг больным старше 75 лет. Дозовый режим дексаметазона

*Помалидомид под торговым названием «Имновид» зарегистрирован в РФ 07.05.2015 (РУ № ЛП–002985)

может быть снижен и у более молодых пациентов при наличии некомпенсированной сопутствующей патологии.

Длительность терапии. Лечение помалидомидом рекомендуется проводить до прогрессирования болезни или появления признаков неприемлемой токсичности. На текущий момент нет доказательств в пользу возможности отмены препарата или снижения его дозы у ответивших на лечение пациентов. Для улучшения долговременной переносимости целесообразно рассматривать возможность уменьшения дозы дексаметазона у пациентов, достигших ответа [36, 47].

Профилактика нежелательных явлений. Профилактика тромботических осложнений обязательна (см. табл. 3). Пациентам с нейтропенией III–IV степени, развившейся в период терапии помалидомидом, следует рассмотреть возможность профилактического назначения препаратов Г-КСФ (см. табл. 2).

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Обзор подготовлен при поддержке представительства компании «Селджен Россия».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.М. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Гематология и трансфузиология. 2014;1(приложение 3):2–24. [Mendeleeva LP, Votyakova OM, Pokrovskaya OM, et al. National clinical guidelines for diagnosis and treatment of multiple myeloma. Gematologiya i transfuziologiya. 2014;1(Suppl. 3):2–24. (In Russ)]
2. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (лечение рецидивов и рефрактерных форм): обзор литературы и собственные данные. Часть III. Клиническая онкогематология. 2014;7(2):137–74. [Bessmel'tsev SS. Multiple myeloma (treatment of relapsed and refractory forms): literature review and own data. Part III. Clinical oncohematology. 2014;7(2):137–74. (In Russ)]
3. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2014;89(10):999–1009. doi: 10.1002/ajh.23810.
4. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multi-center international myeloma working group study. Leukemia. 2012;26(1):149–57. doi: 10.1038/leu.2012.15.
5. Kumar A, Porwal M, Verma A, Mishra AK. Impact of pomalidomide therapy in multiple myeloma: a recent survey. J Chemother. 2014;26(6):321–7. doi: 10.1179/1973947814y.0000000201.
6. Семочкин С.В. Биологические основы применения иммуномодулирующих препаратов в лечении множественной миеломы. Онкогематология. 2010;1:21–31. [Semochkin SV. Biological fundamentals of application of immunomodulatory agents in treatment of multiple myeloma. Onkogematologiya 2010;1:21–31. (In Russ)]
7. Lopez-Girona A, Mendy D, Ito T, et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. Leukemia. 2012;26(11):2326–35. doi: 10.1038/leu.2012.119.
8. Zhu YX, Braggio E, Shi CX, et al. Cereblon expression is required for the antimyeloma activity of lenalidomide and pomalidomide. Blood. 2011;118(18):4771–9. doi: 10.1182/blood-2011-05-356063.
9. Heintzel D, Rocci A, Ludwig H, et al. High expression of cereblon (CRBN) is associated with improved clinical response in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. Br J Haematol. 2013;161(5):695–700. doi: 10.1111/bjh.12338.
10. Schuster SR, Kortuem KM, Zhu YX, et al. The clinical significance of cereblon expression in multiple myeloma. Leuk Res. 2014;38(1):23–8. doi: 10.1016/j.leukres.2013.08.015.
11. Chamberlain PP, Lopez-Girona A, Miller K, et al. Structure of the human Cereblon-DDB1-lenalidomide complex reveals basis for responsiveness to thalidomide analogs. Nat Struct Mol Biol. 2014;21(9):803–9. doi: 10.1038/nsmb.2874.
12. Lu G, Middleton RE, Sun H, et al. The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins. Science. 2014;343(6168):305–9. doi: 10.1126/science.1244917.
13. Gandhi AK, Kang J, Havens CG, et al. Immunomodulatory agents lenalidomide and pomalidomide co-stimulate T cells by inducing degradation of T cell repressors Ikaros and Aiolos via modulation of the E3 ubiquitin ligase complex CRL4 (CRBN). Br J Haematol. 2014;164(6):811–21. doi: 10.1111/bjh.12708.
14. Kronke J, Udeshi ND, Narla A, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. Science. 2014;343(6168):301–5. doi: 10.1126/science.124485.
15. Shi CX, Zhu YX, Jedlowski P, et al. Ikaros Degradation Efficiency Correlates with Response of Multiple Myeloma (MM) Cells to IMiD Therapy and Is Blocked By Proteasome Inhibitors. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2014;124(21): Abstract 2247.
16. Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, et al. Biologic sequelae of nuclear factor-kappaB blockade in multiple myeloma: therapeutic applications. Blood. 2002;99(11):4079–86. doi: 10.1182/blood.v99.11.4079.
17. Zhu YX, Kortuem KM, Stewart AK. Molecular mechanism of action of immune-modulatory drugs thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2013;54(4):683–7. doi: 10.3109/10428194.2012.728597.
18. Li S, Pal R, Monaghan SA, et al. IMiD immunomodulatory compounds block C/EBPβ translation through eIF4E down-regulation resulting in inhibition of MM. Blood. 2011;117(19):5157–65. doi: 10.1182/blood-2010-10-314278.
19. Huang X, Di Liberto M, Jayabalan D, et al. Prolonged early G(1) arrest by selective CDK4/CDK6 inhibition sensitizes myeloma cells to cytotoxic killing through cell cycle-coupled loss of IRF4. Blood. 2012;120(5):1095–106. doi: 10.1182/blood-2012-03-415984.
20. Corral LG, Haslett PA, Muller GW, et al. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF-alpha. J Immunol. 1999;163(1):380–6.
21. Anderson G, Gries M, Kurihara N, et al. Thalidomide derivative CC-4047 inhibits osteoclast formation by down-regulation of PU.1. Blood. 2006;107(8):3098–105. doi: 10.1182/blood-2005-08-3450.
22. Haslett PA, Corral LG, Albert M, Kaplan G. Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset. J Exp Med. 1998;187(11):1885–92. doi: 10.1084/jem.187.11.1885.
23. Davies FE, Raje N, Hideshima T, et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. Blood. 2001;98(1):210–6. doi: 10.1182/blood.V98.1.210.
24. Galustian C, Meyer B, Labarthe MC, et al. The anti-cancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells. Cancer Immunol. Immunother. 2009;58(7):1033–45. doi: 10.1007/s00262-008-0620-4.
25. Schey SA, Fields P, Bartlett JB, et al. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. J Clin Oncol. 2004;22(16):3269–76. doi: 10.1200/jco.2004.10.052.
26. Streeby MJ, Gyertson K, Daniel Y, et al. Alternate day pomalidomide retains anti-myeloma effect with reduced adverse events and evidence of in vivo immunomodulation. Br J Haematol. 2008;141(1):41–51. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07013.x
27. Richardson PG, Siegel D, Baz R, et al. Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. Blood. 2013;121(11):1961–7. doi: 10.1182/blood-2012-08-450742.
28. Leleu X, Attal M, Arnulf B, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: intergroupe Francophone du Myelome 2009-02. Blood. 2013;121(11):1968–75. doi: 10.1182/blood-2012-09-452375.
29. Pegourie B, Petillon MO, Karlin L, et al. Long-Term Exposure to Pomalidomide-Dexamethasone in Pts with Refractory Myeloma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2014;124(21): Abstract 3466.
30. Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. Blood. 2011;118(11):2970–5. doi: 10.1182/blood-2011-04-348896.
31. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase II study. Blood. 2014;123(12):1826–32. doi: 10.1182/blood-2014-04-566661.
32. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, Phase III trial. Lancet Oncol. 2013;14(11):1055–66. doi: 10.1016/s1470-2045(13)70380-2.
33. Dimopoulos M, Palumbo A, Weisel K, et al. Safety and Efficacy in the Stratus (MM-010) Trial, a Single-Arm Phase 3b Study Evaluating Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone in Patients with Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2014;124(21): Abstract 80.
34. Richardson P, Hofmeister CC, Siegel D, et al. MM-005: A phase I trial of pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone (PVD) in relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM). ASCO Meet Abstr. 2013;31:8584.
35. Shah JJ, Edward A, Stadtmauer EA, et al. Phase I/II Dose Expansion of a Multi-Center Trial of Carfilzomib and Pomalidomide With Dexamethasone (Car-Pom-d) In Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Blood. 2013;122:690.

36. Dimopoulos MA, Leleu X, Palumbo A, et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28(8):1573–9. doi: 10.1038/leu.2014.60.
37. Palumbo A, Palladino C. Venous and arterial thrombotic risks with thalidomide: evidence and practical guidance. *Ther Adv Drug Saf*. 2012;3(5):255–66. doi: 10.1177/2042098612452291.
38. Palumbo A, Cavo M, Brinchen S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(8):986–93. doi: 10.1200/jco.2010.31.6844.
39. Kasserra C, Assaf M, Hoffmann M, et al. Pomalidomide: evaluation of cytochrome P450 and transporter-mediated drug-drug interaction potential in vitro and in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(2):168–78. doi: 10.1002/jcph.384.
40. Khalafallah A, Maiwald M, Cox A, et al. Effect of immunoglobulin therapy on the rate of infections in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation or treated with immunomodulatory agents. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2010;2(1):e2010005. doi: 10.4084/mjhid.2010.005.
41. Palumbo A, Dimopoulos MA, Weisel K, et al. Outcomes for Older Patients in Stratus (MM-010), a Single-Arm, and Phase 3b Study of Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2014;124(21): Abstract 4770.
42. Weisel K, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone in Patients with Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Renal Impairment: Analysis of Patients from the Phase 3b Stratus Trial (MM-010). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2014;124(21): Abstract 4755.
43. Rossi CA, Aneja E, Boyer A, et al. Effect of Renal and Hepatic Function on Pomalidomide Dose in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2014;124(21): Abstract 4754.
44. Short KD, Rajkumar SV, Larson D, et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia*. 2011;25(6):906–8. doi: 10.1038/leu.2011.29.
45. Leleu X, Karlin L, Macro M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) with deletion (del)17p and/or translocation t(4;14). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2013;122(21): Abstract 689.
46. Leleu X, Karlin L, Macro M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in multiple myeloma with deletion 17p and/or translocation (4;14): IFM 2010-02 trial results. *Blood*. 2015;125(9):1411–7. doi: 10.1182/blood-2014-11-612069.
47. Hanaizi Z, Flores B, Hemmings R, et al. The European Medicines Agency Review of Pomalidomide in Combination with Low-Dose Dexamethasone for the Treatment of Adult Patients with Multiple Myeloma: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *The Oncologist*. 2015;20(3):329–34. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0073.

