

Препараты класса ингибиторов протеасом: состояние вопроса и перспективы (обзор литературы и собственные данные)

А.А. Рукавицын, О.А. Рукавицын

ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России;
Россия, 105094, Москва, Госпитальная площадь, 3

Контакты: Анатолий Анатольевич Рукавицын rukavitsin46@gmail.com

Множественная миелома — клональное В-клеточное злокачественное новообразование с клональной пролиферацией атипических плазматических клеток в основном в костном мозге, синтезирующих моноклональные иммуноглобулины и/или легкие цепи. История развития лекарственной терапии насчитывает более 50 лет. После открытия убиквитинзависимого механизма гибели клетки основные режимы терапии стали включать бортезомиб. В то же время группа препаратов — ингибиторов протеасом непрерывно развивается, тем самым открывая дополнительные терапевтические опции в отношении рецидивирующих/рефрактерных форм.

Ключевые слова: множественная миелома, ингибиторы протеасом, убиквитинзависимый протеасомный путь, новые перспективы лечения множественной миеломы, бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, маризомиб, Велкейд, Бартизар

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-86-89

Proteasome inhibitors: situation and prospects (literature review and own data)

A.A. Rukavitsyn, O.A. Rukavitsyn

N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia; 3 Gospital'naya, Moscow, 105094, Russia

Multiple myeloma is a clonal B-cell malignancy characterized by proliferation of plasma cells that accumulate mainly in bone marrow and usually secrete monoclonal Ig and/or Ig light chains. The history of therapy development in this disease has more than 50 years. After ubiquitin-proteasome system of apoptosis become apparent bortezomib has been included in the mains therapy regimes. Simultaneously, the group of proteasome-inhibitor drugs is continually developing and opening more therapeutic options in refractory or relapse forms.

Key words: multiple myeloma, proteasome inhibitors, ubiquitin-proteasome system, new treatment of multiple myeloma, bortezomib, carfilzomib, ixazomib, marizomib, Velcade, Bartizar

Множественная миелома (ММ) — злокачественное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание с клональной пролиферацией атипических плазматических клеток в костном мозге или в экстрамедуллярных очагах, синтезирующих моноклональные иммуноглобулины и/или легкие цепи. ММ входит в число наиболее часто встречающихся злокачественных заболеваний системы крови — 10 % всех гемобластозов. Впервые заболевание было охарактеризовано в 1844 г. S. Solly как размягчение костей с инфильтрацией костного мозга [1]. Несмотря на длительное изучение ММ, хорошее понимание патогенетических механизмов возникновения и течения болезни, данная нозология продолжает оставаться неизлечимой.

Первым химиотерапевтическим средством, показавшим эффективность в лечении ММ, был уретан. В 1947 г. описано исчезновение протеинурии и уменьшение количества плазматических клеток в костном мозге у больного, получавшего этот препарат. Однако дальнейшие исследования показали, что терапия уретаном не привела к достоверному увеличению продол-

жительности жизни пациентов. В 1958 г. группа ученых из Онкологического центра АМН СССР под руководством акад. Н.Н. Блохина синтезировала сарколизин (мелфалан). С введением в медицинскую практику мелфалана средняя продолжительность жизни больных ММ достигла 36 мес [2]. В течение следующих 4 десятилетий «золотым стандартом» лечения этого заболевания считалась комбинация мелфалана с преднизолоном — протокол МР. В 1984 г. В. Barlogie был предложен протокол VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон), который успешно применяли долгие годы.

Развитие лекарственной терапии ММ претерпело сильные изменения с момента открытия в 2002 г. механизма внутриклеточных апоптотических сигнальных передач, опосредованных через убиквитинзависимую деградацию белка и взаимодействие протеасом с комплексом NF-κB. После данного открытия был синтезирован препарат бортезомиб ($C_9H_{25}BN_4O_4$), основная функция которого — обратимо ингибировать 26S-протеасому, регулируя тем самым внутриклеточ-

ный распад белков. В доклинических исследованиях было показано, что бортезомиб селективно и обратимо связывается с протеасомами и ингибирует деградацию внутриклеточных протеинов, в том числе и ИкВ, прерывая тем самым взаимодействие опухолевых клеток с клетками стромы, которое необходимо для развития ММ.

В период с 2003 по 2005 г. был проведен ряд широкомасштабных многоцентровых клинических исследований бортезомиба в лечении больных с рецидивирующей и резистентной ММ: SUMMIT ($n = 193$), CREST ($n = 193$), APEX ($n = 669$). После публикации результатов III фазы исследования APEX, в котором убедительно продемонстрированы преимущества бортезомиба перед пульс-терапией дексаметазоном у пациентов с рецидивами/рефрактерностью ММ, бортезомиб стал первым ингибитором протеасом, утвержденным для терапии ММ. В исследование было включено 669 больных, получивших 1–3 линии предшествующей терапии. Общий ответ (ОО) на терапию бортезомибом составил 38 %, полная ремиссия (ПР) – 6 % с медианой выживаемости до прогрессирования 6,2 мес и 1-летней общей выживаемостью (ОВ) 80 %, в то время как при использовании высоких доз дексаметазона эти показатели были существенно ниже – 3,5 мес и 67 % соответственно. При дальнейшем наблюдении за больными ОО при применении бортезомиба достиг 43 %, а среди больных с первым рецидивом – 51 %. Медиана ОВ составила 29,8 мес против 23,7 мес в группе с дексаметазоном. Обращал на себя внимание тот факт, что улучшение ОВ произошло, несмотря на то что 60 % больных группы с дексаметазоном переведены в группу лечения бортезомибом [3]. Кроме того, проанализирована эффективность лечения больных с учетом факторов неблагоприятного прогноза (возраст > 65 лет, высокий уровень β_2 -микроглобулина, рефрактерность к предыдущей терапии). У всех категорий больных эффективность лечения бортезомибом была гораздо выше. В 2003 г. Управление по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США (Food and Drug Administration) утвердило первый препарат из класса ингибиторов протеасом бортезомиб в качестве терапии рефрактерных/рецидивирующих форм ММ. С тех пор бортезомиб стал основным препаратом для терапии всех стадий ММ.

В России бортезомиб зарегистрирован с 2006 г., протокол VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон) является наиболее используемым режимом для терапии ММ. Добавление бортезомиба к стандартному курсу МР значительно увеличивало частоту ПР (с 4 до 30 %), ОО (с 35 до 71 %), а также время до прогрессирования (с 16,6 до 24,0 мес), что было продемонстрировано в исследовании VISTA у 682 пациентов с ММ после 9 шестинедельных курсов МР с бортезомибом ($n = 344$) или без него ($n = 338$) [4]. В то же время у некоторых пациентов нет ответа на терапию бортезомиб-содержащими программами или быстро развивается

резистентность. Также прием бортезомиба, как и большинства лекарственных препаратов, имеет побочные эффекты, из которых наиболее часто встречается полинейропатия, наблюдающаяся при длительном применении почти у половины больных [5]. Этот факт послужил поводом для исследования других препаратов из группы ингибиторов протеасом.

Наиболее изученный из группы ингибиторов протеасом II поколения – препарат карфилзомиб, который показал свою эффективность при двойной рефрактерности (к бортезомибу и леналидомиду). При использовании карфилзомиба в монорежиме ОО достигнут у 52 % бортезомиб-наивных больных с рецидивами [6], а у рефрактерных к бортезомибу – приблизительно у 20 % [7]. Карфилзомиб показал преимущество в терапии ММ, ассоциированной с высоким цитогенетическим риском: транслокации (4;14), (14;16) и делеция хромосомы 17, что было продемонстрировано в III фазе клинического исследования [8]. Пациенты ($n = 417$) были стратифицированы на 2 группы: высокий риск ($n = 100$) и стандартный риск ($n = 317$). В каждой группе больные были поделены на 2 равные подгруппы и получали либо лечение в режиме KLD (карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон) либо LD (леналидомид, дексаметазон). Для пациентов, имевших высокий цитогенетический риск, получавших терапию по протоколу KLD, выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 23,1 мес, что на 9 мес выше, чем в группе больных, получавших LD. Для пациентов со стандартным риском протокол KLD на 10 мес улучшал ВБП. Общий ответ в группе высокого риска составил 79,2 % против 59,6 %, в группе стандартного риска – 91,2 и 73,5 % для KLD и LD соответственно. Таким образом, терапия карфилзомибом достоверно увеличивает ВБП как у пациентов со стандартным риском, так и у больных с высоким цитогенетическим риском. В исследовании H. Ludwig и соавт. в 2 равные группы были включены 315 пациентов с рефрактерной ММ. В результате карфилзомиб по сравнению со стероидной терапией и циклофосфаном показал одинаковую 10-месячную ВБП и улучшенную на 7,5 % ОВ [9]. В исследовании III фазы ($n = 792$) на 2 равных когортах пациентов продемонстрировано значительное увеличение ВБП в группе KLD по сравнению с группой LD: 26,3 мес против 17,6 мес соответственно [10]. Также за медиану наблюдения 32,3 мес добавление карфилзомиба увеличивало и ОВ на 8,5 %, а ОО составил 31,8 и 9,3 % в пользу группы с карфилзомибом.

Первым пероральным протеасомным ингибитором является иксазомиб (MLN-9708). В комбинации с дексаметазоном во II фазе исследования [11] иксазомиб показал эффективность в терапии рефрактерных форм ММ ($n = 32$) у пациентов, получивших 1–7 предыдущих циклов химиотерапии (ХТ). Частичная ремиссия или более высокий результат был достигнут у 34 % больных. Данные результаты оказались весьма перспективными, и через год в III фазе клинического

исследования [12] иксазомиб в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном продемонстрировал лучшие результаты, чем аналогичная группа с плацебо. ОО составил 78 % против 72 %, частичный ответ (ЧО) — 20,6 мес против 14,7 мес в пользу иксазомиба ($n = 722$), медиана наблюдения составила 23 мес. В монотерапии иксазомиб продемонстрировал небольшую активность среди рецидивирующих/рефрактерных больных ММ (15 %), однако отмечена низкая частота выраженной периферической нейропатии [13].

Перспективным преемником препаратов группы обратимых ингибиторов протеасом является маризомиб (NPI-0052), он входит во II генерацию протеасомных ингибиторов, которая имеет уникальную способность угнетать все 3 патогенетических пути активации протеасом. В преclinical исследованиях маризомиб показал возможность преодоления резистентности к талидомиду и дексаметазону, сравнимую с бортезомибом. В случае с перевиваемой ММ у мышей маризомиб значительно снижал объем опухолевой массы [13], причем эффект был дозозависимым [14]. Пока данный препарат проходит I фазу клинических исследований.

Несмотря на расширяющийся выбор протеасомных ингибиторов, бортезомиб отдельно и в комбинации с другими противоопухолевыми агентами остается лидером по основным показателям контроля заболевания. В России имеется ряд аналогов бортезомиба, один из них — препарат Бартизар (Россия), интерес к которому вызван ввиду его доступности и удобства использования.

С целью сравнения Бартизара с оригинальным препаратом Велкейд (Янссен-Силаг, США) в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко с 1 сентября 2015 г. по 1 августа 2016 г. проводилось сравнительное наблюдательное исследование эффективности и безопасности препарата Бартизар и препарата Велкейд у пациентов с ММ. В исследование включались пациенты с впервые выявленной ММ, в сыворотке крови и/или моче которых методом иммунофиксации был обнаружен парапротеин. Лечение завершили 10 пациентов: 8 мужчин, 2 женщины; возраст 43–77 лет (медиана возраста 60 лет). Двое дебютировали с III стадией, 5 — со II и 3 — с I. У 4 из них отмечено секретируемое IgG (κ), у 1 — IgA (κ), у 3 — IgA (κ) и BJ (κ), у 1 — IgG (λ) и BJ (λ), у 1 — IgG (κ) и BJ (κ). Длительность наблюдения составила 11 мес.

В качестве 1-й линии ХТ использовалась программа VD (Бартизар 1,3 мг/м² подкожно в 1, 4, 8, 11-й дни

каждого 21-дневного цикла и дексаметазон 40 мг внутрь в 1–4-й, 8–11-й день 1-го цикла, в остальных курсах только в 1–4-й дни). После завершения 6-го курса проводили итоговую оценку ответа на лечение на основании Единых критериев ответа на терапию ММ (IMWG). В результате лечения ПР была достигнута у 5 (50 %) больных, очень хороший ЧО зарегистрирован у 2 (20 %), еще у 2 (20 %) — ЧО и у 1 (10 %) — стабилизация заболевания (в исследование включались пациенты, не имевшие факторов плохого прогноза). За период лечения и наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая серьезных нежелательных явлений.

Дополнительно оценивали такие параметры, как изменение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на основании формулы Кокрофта–Голта для пациентов, имевших в дебюте снижение СКФ < 30 мл/мин ($n = 6$), количество плазматических клеток в костномозговом пунктате для всех больных, степень анемии для пациентов, имевших на момент начала терапии снижение уровня гемоглобина ($n = 7$). В результате из 7 участников со снижением СКФ 4 (57 %) завершили лечение в стадии компенсированной почечной недостаточности (СКФ 30–50 мл/мин), 3 (28 %) — без признаков почечной недостаточности (СКФ > 50 мл/мин). У всех больных, участвовавших в исследовании, цитологически было подтверждено снижение уровня плазматической инфильтрации костного мозга. Четверо больных на момент включения в исследование имели анемию средней степени тяжести, 3 — легкой степени; при последнем визите только у 2 сохранялась анемия легкой степени.

По данным ретроспективного исследования, куда были включены 163 пациента с впервые диагностированной ММ, которые в качестве 1-й линии получали протокол VD (Велкейд и дексаметазон), ОО был достигнут у 66 %, включая 8 % ПР и 29 % очень хороших ЧО. Из 58 больных, имевших на момент включения СКФ < 50 мл/мин, у 24 регистрировался почечный ответ [15].

Таким образом, бортезомиб в настоящее время является препаратом выбора в составе комплексной терапии ММ при любой стадии заболевания. Ингибиторы протеасом II и последующих поколений могут быть эффективными для терапии ММ при резистентности к бортезомибсодержащим программам. Препарат Бартизар (Россия) имеет сравнимые с препаратом Велкейд (Янссен-Силаг, США) эффективность и профиль безопасности в терапии ММ.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Рукавицын О.А. Гематология. Национальное руководство. 2015. С. 565–573, 751. [Rukavitsyn O.A. Hematology. National guidelines. 2015. Pp. 565–573, 751. (In Russ.)].
2. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С. Множественная миелома, современные принципы диагностики и лечения. Минздравсоцразвития РФ, ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия», 2012. С. 74–77. [Voytsekhovskiy V.V., Lahdyshev Yu.S. Multiple myeloma, current principles of diagnosis and treatment. Ministry of Health of Russian Federation, Amur State Medical Academy, 2012. Pp. 74–77. (In Russ.)].
3. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M. et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007;110(10):557–3560. DOI: 10.1182/blood-2006-08-036947.
4. San-Miguel J.F., Richardson P.G., Sonneveld P. et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia* 2008;22(4):842–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2405087.
5. Richardson P.G., Xie W., Mitsiades C. et al. Single-Agent Bortezomib in Previously Untreated Multiple Myeloma: Efficacy, Characterization of Peripheral Neuropathy, and Molecular Correlations With Response and Neuropathy. *J Clin Oncol* 2009;27(21):3518–25. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.3087.
6. Vij R., Siegel D.S., 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. *Br J Haematol* 2012;158(6):739–48. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09232.x.
7. Siegel D., Martin T., Nooka A. et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica* 2013;98(11):1753–61. DOI: 10.3324/haematol.2013.089334.
8. 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(9):1174–80. DOI: 10.1182/blood-2016-03-707596.
9. Ludwig H., Greil R., Masszi T. et al. Bortezomib, thalidomide and dexamethasone, with or without cyclophosphamide, for patients with previously untreated multiple myeloma: 5-year follow-up. *Br J Haematol* 2015;171(3):344–54. DOI: 10.1111/bjh.13582.
10. Stewart A.K., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372(2):142–52. DOI: 10.1056/NEJMoa1411321.
11. Kumar S.K., LaPlant B., Roy V. et al. Phase 2 trial of ixazomib in patients with relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib. *Blood Cancer J* 2015;5:e338. DOI: 10.1038/bcj.2015.60.
12. Moreau P., Masszi T., Grzasko N., Bahlis N.J. et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374(17):1621–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282.
13. Kumar S.K., Bensinger W.I., Zimmerman T.M. et al. Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2014;124(7):1047–55. DOI: 10.1182/blood-2014-01-548941.
14. Rajan A.M., Kumar S. New investigational drugs with single-agent activity in multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2016;6(7):e451. DOI: 10.1038/bcj.2016.53.
15. Dimopoulos M.A., Beksac M., Benboubker L. et al. Phase II study of bortezomib – dexamethasone alone or with added cyclophosphamide or lenalidomide for sub-optimal response as second-line treatment for patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2013;98(8):1264–72. DOI: 10.3324/haematol.2013.084376.