

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-31-39



Для цитирования: Никулин Ю.А. По материалам объединенного VI конгресса гематологов России и III конгресса трансфузиологов России. Иммуноterapia множественной миеломы: от первых препаратов до преодоления резистентности. Онкогематология 2022;17(3):31–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-31-39

For citation: Nikulin Yu.A. According to the materials of the VI Congress of Hematologists of Russia and the III Congress of Transfusiologists of Russia. Immunotherapy for multiple myeloma: from first drugs to overcoming resistance. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(3):31–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-31-39

По материалам объединенного VI конгресса гематологов России и III конгресса трансфузиологов России. Иммуноterapia множественной миеломы: от первых препаратов до преодоления резистентности

21–23 апреля 2022 г., Москва

Прошедший в Москве VI конгресс гематологов России (традиционно с международным участием) собрал, как и ранее, ведущих представителей одного из наиболее обширных и сложных медицинских направлений. Несмотря на то что ряд зарубежных специалистов выступили дистанционно, это не уменьшило ни содержательности обсуждаемых тем, ни интереса к ним.

В рамках мероприятия под председательством профессора, д.м.н. **Л.П. Менделеевой** (НМИЦ гематологии, Москва), профессора, д.м.н. **Т.И. Поспеловой** (Новосибирский государственный медицинский университет) и академика РАЕ, профессора, д.м.н. **С.С. Бессмельцева** (Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург) состоялось экспертное совещание «Иммуномодуляторы нового поколения».

* * *

Совещание открыл заведующий отделением гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ гематологии, к.м.н. **Максим Валерьевич Соловьёв** (Москва) выступлением «Помалидомид в лечении рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы. Собственный опыт применения препарата Иматанго®». Докладчик представил и прокомментировал результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых оценивались действие и эффект помалидомида в составе двух- (дуплеты) и трехкомпонентных (триплеты) комбинаций. Так, в международном протоколе III фазы ICARIA-MM была изучена эффективность комбинации помалидомида и дексаметазона (Pd) при добавлении к ней анти-CD38-моноклонального антитела изатуксимаба (IsaPd). В исследовании участвовали 307 пациентов с рециди-

вирующей и рефрактерной множественной миеломой (РРММ), ранее получивших более 2 режимов терапии, в том числе с леналидомидом и ингибиторами протеасом. У большинства пациентов отмечалась резистентность к иммуномодулирующим препаратам, у 72 % – к ингибиторам протеасом и леналидомиду/талидомиду. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 11,5 мес в группе IsaPd и 6,5 мес в группе Pd. При этом частота общего ответа (ОО) в группе IsaPd составила 60 % против 35 % в группе Pd ($p < 0,0001$).

В исследовании II фазы пациенты с РРММ получали комбинацию Pd + элотузумаб (EloPd), пациенты группы сравнения – Pd. У большинства пациентов зафиксированы I–II стадии множественной миеломы (ММ) по Международной системе стадирования (ISS). Количество линий лечения составило 3, однако были пациенты, получившие 8 линий предшествующего лечения. Рефрактерность к леналидомиду наблюдалась у 90 и 84 % больных групп EloPd и Pd, к ингибиторам протеасом – у 78 и 82 % соответственно. Двойная рефрактерность констатирована у 70 % участников протокола. Результаты исследования показали, что частота ответа удваивалась при назначении триплета до 53,3 % по сравнению с 26,0 % для дуплета Pd. При этом значимо увеличивалось число больных, достигших очень хорошей частичной ремиссии и выше (по сравнению с группой Pd). Медиана ВБП в группе EloPd составила 10,2 мес, в то время как в группе Pd – лишь 4,6 мес (различия статистически достоверны).

При оценке частоты нежелательных явлений (НЯ) в 13 % случаев выявлена нейтропения III–IV степеней в группе EloPd и в 29 % в группе Pd.

Докладчик представил опыт применения триплета IsaPd в отделении гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ гематологии. Такое лечение было проведено 5 пациентам в возрасте 45–65 лет в основном с IIIA стадией ММ по классификации Durie–Salmon. При этом 1 пациент получал указанную терапию, находясь на программном гемодиализе в связи со значительным нарушением функции почек. Большинство пациентов были отнесены к группе стандартного риска, 1 пациент – к группе высокого риска (*del(17p)*) и 1 пациент – к *double-hit* (*del(17p)*; *ampl(1q)*). Количество линий предшествующей терапии варьировало от 2 до 4, время до назначения триплета – от 7 до 118 мес. Все больные ранее получали бортезомиб и леналидомид, часть из них – карфилзомиб, иксазомиб; в 3 случаях ранее была выполнена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Количество циклов IsaPd варьировало от 3 до 11, снижение дозы помалидомида потребовалось в 2 случаях. Новую коронавирусную инфекцию COVID-19 перенесли 4 пациента: 2 – на этапе данного лечения (амбулаторно, легкое течение), 2 – на этапах предшествующей терапии.

Противоопухолевый ОО достигнут у всех больных, при этом частичная ремиссия (ЧР) констатирована в 3 случаях, очень хорошая частичная ремиссия – в 2 (в том числе у 1 пациентки на программном гемодиализе, у которой повысилась скорость клубочковой фильтрации; в последующем больной была выполнена ауто-ТГСК). На момент анализа все пациенты находятся в ремиссии продолжительностью от 4 до 11 мес.

Отдельно М.В. Соловьёв остановился на проблеме необходимости снижения дозы помалидомида при развитии нейтропении, в том числе фебрильной нейтропении (ФН) (в соответствии с алгоритмом 2014 г.). Стартовая доза препарата обычно составляет 4 мг/сут. При развитии ФН следует прервать лечение, добавить к терапии гранулоцитарный/гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (Г/ГМ-КСФ) и ежедневно мониторировать гематологические показатели. В последующем прием помалидомида возобновляется в режиме на 1 ступень дозы ниже при каждом подобном эпизоде. При развитии НЯ III или IV степени, связанных с приемом помалидомида, лечение необходимо приостановить и возобновить в дозе на 1 мг ниже предшествующей (4 мг → 3 мг/2 мг → 1 мг), если по оценке лечащего врача тяжесть НЯ снижается до II степени или менее. Сниженная стартовая доза помалидомида 2 мг/сут может обсуждаться у пациентов с цитопениями, обусловленными истощением костномозговых резервов. В случае миелосупрессии, являющейся результатом выраженной инфильтрации

костного мозга миеломными клетками ($\geq 50\%$), следует придерживаться общепринятой стартовой дозы 4 мг/сут. Доступность различных дозировок помалидомида делает возможность редукции доз комфортной, позволяя находить оптимальный баланс между лучшей эффективностью и проявлениями токсичности.

В завершение доклада М.В. Соловьёв представил клинический пример снижения дозы помалидомида с 4 до 2 мг из-за развития ФН у больного на 5-й день терапии по схеме IsaPd. После 2 курсов со сниженной дозировкой помалидомида была достигнута ЧР.

*Пациента, 58 лет, с сентября 2018 г. беспокоили общая слабость, боли в области ребер; проводилась симптоматическая терапия. В июле 2019 г. в связи с усилением выраженности болевого синдрома была выполнена магнитно-резонансная томография грудного отдела позвоночника, при которой выявлены патологические образования в области Th10. В биохимическом анализе крови отмечена гиперпротеинемия 98 г/л. В октябре 2019 г. пациент обратился в НМИЦ гематологии. При обследовании по данным компьютерной томографии выявлены многочисленные остеодеструктивные очаги в костях таза, позвонках, костная плазмоцитома Th10, а также патологические переломы ребер и грудных позвонков. Данные лабораторного обследования: уровни общего белка 98 г/л, альбумина 44 г/л, креатинина 89 мкмоль/л, кальция 2,4 ммоль/л. По результатам иммунохимического исследования выявлены секреция парапротеина G λ в количестве 32 г/л, уровни белка Бенс-Джонса λ (ВJ λ) 0,54 г/сут, β 2-микроглобулина 5,4 мг/л. Гемограмма без изменений, в миелограмме 26 % плазматических клеток, гистологически отмечается массивная плазмноклеточная инфильтрация костного мозга. Данные цитогенетического исследования: *del(17p)*; *ampl(1q)/gain 21q*; *t(11, 14)*.*

Таким образом, у пациента установлен диагноз ММ, IIIA стадия по классификации Durie–Salmon, II стадия по ISS, R-ISS, *double-hit*.

Инициирована индукционная терапия по схеме VCD (бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон). После 2 циклов моноклональная секреция парапротеина G λ составила 24,2 г/л, ВJ λ – в следовом количестве; после 4 циклов секреция G λ – 27,2 г/л, размеры плазмоцитомы прежние.

В связи с достижением лишь стабилизации противоопухолевого ответа пациент был переведен на лечение комбинацией леналидомида, дексаметазона и иксазомиба. После 2 циклов терапии моноклональная секреция снизилась до 15,6 г/л (ЧР), после 4 циклов составила 15,9 г/л, однако в миелограмме выявлено 15 % плазматических клеток, размеры плазмоцитомы уменьшились только на 60 %.

С учетом возраста и удовлетворительного клинико-гематологического статуса в программную терапию было решено включить ауто-ТГСК. Выполнена мобилизация CD34⁺-клеток на фоне стабильного состояния кроветворения (заготовлено $2,8 \times 10^6$ /кг) с последующей высокодозной химиотерапией и ауто-ТГСК.

На день 100 по данным иммунохимического исследования секреция Гл 12,6 г/л, в миелограмме 1,2 % плазматических клеток, плазмоцитома регрессировала. Таким образом, достигнута ЧР. Далее пациенту проводилась поддерживающая терапия леналидомидом 15 мг/сут, 2-й цикл которой был прерван в связи с развитием COVID-19. Статус ЧР сохранялся до ноября 2021 г. Через 1 год после ауто-ТГСК секреция Гл возросла до 22,0 г/л, уровень ВЛ 0,42 г/сут, в миелограмме 8 % плазматических клеток, констатируется прогрессия ММ; лечение леналидомидом прекращено. С учетом РРММ больной был переведен на режим IsaPd. До его начала гематологические показатели были следующими: концентрация гемоглобина 89 г/л, количество тромбоцитов $69,0 \times 10^9$ /л, лейкоцитов $2,4 \times 10^9$ /л.

На 5-й день терапии у пациента развилась ФН. Помалидомид был отменен, назначены Г-КСФ, заместительная трансфузионная терапия. На 10-й день прием помалидомида возобновлен в дозе 2 мг/сут. По завершении 1-го цикла моноклональная секреция снизилась до 18,2 г/л. После 2 циклов IsaPd достигнута ЧР; доза помалидомида оставлена на прежнем уровне (2 мг/сут). Через 4 цикла уровень парапотеина Гл составил 8,0 г/л, в миелограмме 5 % плазматических клеток, концентрация гемоглобина 102 г/л, количество тромбоцитов $133,0 \times 10^9$ /л, лейкоцитов $4,1 \times 10^9$ /л. Пациент продолжает терапию.

М. В. Соловьёв резюмировал, что при терапии ММ с двойной рефрактерностью на территории России зарегистрированы даратумумаб и карфилзомиб в монорежиме, помалидомид в сочетании с дексаметазоном, а также триплеты на базе схемы Pd в комбинации с элутузумабом или изатуксимабом. Следует констатировать высокую эффективность трехкомпонентных терапевтических программ. Наиболее распространенным НЯ при применении режима Pd является ФН, частота которой по данным клинических исследований достигает 60 %.

Отвечая на вопрос о целесообразности применения на фоне Pd препаратов Г/ГМ-КСФ с большими продолжительностью и предсказуемостью действия (в том числе пегилированных), а также профилактического их назначения, выступающий отметил, что в соответствии с европейскими консенсусными рекомендациями такой подход целесообразно рассматривать лишь в отдельных когортах больных (в том числе с предсуществующими серьезными факторами риска); ведущую же роль играет мониторинг гематологических показателей, особенно при инициации лечения на основе помалидомида.

* * *

Руководитель клинического отделения химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии (РосНИИГТ) ФМБА России, доцент, к.м.н. **Сергей**

Владимирович Волошин (Санкт-Петербург) представил сообщение «Нежелательные явления в рамках исследований помалидомида и реальной клинической практике. Клинический случай применения Иматанго® 2 мг».

Терапевтический прорыв в лечении ММ, наблюдаемый с начала 2000-х годов, в значительной степени обусловлен беспрецедентным количеством инновационных лекарственных средств. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в контроле ММ и увеличение общей выживаемости (ОВ), заболевание остается неизлечимым и характеризуется чередующимися ремиссиями и рецидивами. Применение новых препаратов, в том числе ингибиторов протеасом (бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба), иммуномодулирующих препаратов (талидомида, леналидомида, помалидомида), позволило значительно увеличить ОВ.

При этом проведение любого специфического противоопухолевого лечения (химиотерапии, таргетной терапии или использование иммуномодулирующих препаратов) в том или ином виде сопровождается проблемой НЯ. Необходимость их адекватного мониторинга неразрывно связана с вопросами рефрактерности к лечению и ее преодолением.

На каждой последующей линии терапии закономерно снижаются такие показатели, как ОВ, бессобытийная выживаемость и др. Ситуация, когда из всего спектра доступных к применению химиопрепаратов бортезомиб назначается в 1-й линии и леналидомид — во 2-й, постепенно преодолевается во многом благодаря перспективам использования помалидомида в случаях двойной рефрактерности. Гипотетически, если бы большинство пациентов получали в 1-й линии программу RVD (леналидомид + бортезомиб + дексаметазон), то через некоторое время неизмеримо возросло бы число больных с рефрактерностью к бортезомибу и леналидомиду. Ее преодоление имеет 3 основные опции, изложенные в актуальных клинических рекомендациях для ММ, — использование карфилзомиба, даратумумаба и режима Pd (помалидомид + дексаметазон).

Согласно клиническим рекомендациям пациентам с рецидивом ММ, ранее получавшим терапию ингибиторами протеасом и леналидомидом, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующего лечения, рекомендуется назначение помалидомидсодержащих программ, даратумумаба или карфилзомиба в монорежиме или в комбинации с другими препаратами.

С. В. Волошин представил данные проведенного в 2021 г. мультицентрового ретроспективного и проспективного клинического исследования рутинной практики POWERFUL по использованию помалидомида в комбинации с дексаметазоном в малых дозах при двойной рефрактерности ММ. Согласно данным этого исследования, имеется тенденция более высокой ВВП при назначении Pd в 3-й линии, чем в 4-й и последующих

линиях (13,0 мес против 8,8 мес соответственно). Также был проведен анализ причин снижения дозы помалидомида, в 76 % случаев оно было обусловлено соображениями безопасности пациента. Причины прерывания терапии в 33 % случаев были также связаны с проблемами безопасности, в 41 % — непосредственно с пациентом (достаточно низкая комплаентность к лечению). В итогах данного исследования отмечено, что 80 % пациентов имели одно или более НЯ, не обязательно ассоциированных с препаратом и не всегда послуживших причиной отмены терапии. Однако примерно у 68 % пациентов НЯ полностью разрешились к концу периода сбора данных.

Было приведено еще одно исследование (Великобритания) по оценке эффективности и безопасности помалидомида в комбинации с низкими дозами дексаметазона при рецидивах и рефрактерных формах ММ, осложненной двойной рефрактерностью. ОВ пациентов с длительностью ответа более 4 мес составила 23 мес, менее 4 мес — 9,3 мес, ВВП — 11,7 и 3,3 мес соответственно. Гематологическая токсичность III–IV степеней тяжести, связанная с терапией и потребовавшая снижения дозы помалидомида, наблюдалась у 27 % пациентов. Исследуемый режим, включающий помалидомид и малые дозы дексаметазона, продемонстрировал достаточно высокий уровень ОО и выживаемости, а также приемлемый профиль токсичности.

Перед началом практически любого лечения вполне естественно задуматься о потенциальном влиянии снижения дозы препарата на эффективность. Результаты ряда РКИ, изучающих эффективность и безопасность помалидомида, пусть достаточно небольших по объему выборки, тем не менее в целом продемонстрировали, что снижение дозы помалидомида с 4 до 2 мг во многих случаях позволяет сохранить терапевтическую эффективность, обеспечивает достаточно приемлемую ВВП (до 13 мес) и уменьшает риск смены/отмены терапевтической программы, что крайне важно для пациента. В некоторых ситуациях врач в силу опасения за больного сразу отменяет препарат, не достигая эффекта.

Докладчик представил клинические примеры успешного снижения дозы помалидомида. Примеры показывают возможность модификации индивидуальной дозы помалидомида при потенциальном сохранении эффективности лечения. Приведенные докладчиком клинические случаи отличались тем, что лечение пациентам было инициировано по месту жительства либо в других медицинских центрах и продолжено в условиях клинического отделения РосНИИГТ ФМБА России. В связи с этим особое значение имела терапевтическая преемственность.

Пациентка, 47 лет, с диагнозом ММ Гк, IIIA стадия по классификации Durie–Salmon, I стадия по ISS и R-ISS. Больная исходно рассматривалась в качестве кандидата для ауто-ТГСК. После терапии 1-й линии по программе

VCD достигнута стабилизация, которая после 2-й линии по схеме PAD (бортезомиб + доксорубицин + дексаметазон) сохранялась, однако констатирована резистентность к бортезомибу. Пациентке начато лечение по схеме RVD, на фоне которого получен частичный ответ. В дальнейшем продолжено лечение только леналидомидом в сочетании с дексаметазоном, однако в феврале 2017 г. констатирована резистентность и к леналидомиду.

Больная была обследована в РосНИИГТ ФМБА России. Подтверждено прогрессирование заболевания (среди прочего присутствовали новые очаги остеодеструкции). Принято решение использовать режим Pd (стандартная доза помалидомида 4 мг/сут). После 1-го цикла достигнут минимальный ответ, приближающийся к частичному ответу после 2-го цикла. После 2-го цикла констатирован так называемый иммунологический парез, после 4 циклов Pd у больной развился трахеобронхит, затем — гнойный менингит. Лечение было приостановлено на 2,5 мес, однако по уровню иммуноглобулинов сохранялся достаточно хороший эффект (контроль над заболеванием). Последующее лечение возобновлено в дозе помалидомида 2 мг/сут. До мая 2020 г. (на протяжении более 2 лет) сохранялся частичный ответ. Однако у пациентки развилась новая коронавирусная инфекция (COVID-19), при явлениях прогрессирования которой больная скончалась.

Второй клинический случай демонстрирует возможность и результативность использования триплета.

Пациентка, 63 лет, на момент постановки диагноза в дебюте заболевания — выраженный остеолитический процесс; доказана ММ Гк, III стадия по классификации Durie–Salmon, I стадия по ISS и R-ISS, стандартный риск, наличие массивной плазмцитомы в переднем средостении. При флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH-исследовании) выявлена транслокация t(11;14) в 36 % клеток. Больной планировалось проведение ауто-ТГСК. Начата терапия по программе VRD-PACE (леналидомид + бортезомиб + дексаметазон + цисплатин + доксорубицин + циклофосфамид + этопозид). После 2-го цикла выполнена попытка афереза CD34⁺-клеток, достаточного их количества не получено. При контрольном обследовании отсутствовал оптимальный ответ без достижения даже ЧР.

После этого пациентка поступила в РосНИИГТ ФМБА России. С учетом того что она продолжала рассматриваться как потенциальный кандидат для ауто-ТГСК и ввиду отсутствия доступности изатуксимаба инициировано лечение по программе Pd + даратумумаб (DaraPd). Однако уже на фоне 1-го цикла развилась выраженная нейтропения III–IV степеней, что потребовало отмены помалидомида при продолжении лечения даратумумабом и дексаметазоном, назначения Г-КСФ. После восстановления гематологических показателей было возобновлено лечение помалидомидом в дозе 2 мг/сут без дальнейшей токсичности и продолжено без перерыва до 4-го цикла. При оценке эффекта констатированы строгая полная ремиссия, отрицательный статус

по минимальной остаточной болезни (МОБ). По результатам исследования костного мозга и данным позитронно-эмиссионной томографии также отмечен МОБ-отрицательный статус. Осуществлена мобилизация CD34⁺-клеток, заготовлено достаточное их количество на процедуру трансплантации. После стандартного режима кондиционирования (MEL200) проведена ауто-ТГСК. При контрольном обследовании в феврале 2022 г. сохранялись строгая полная ремиссия и МОБ-отрицательный статус. Пациентка продолжает находиться под наблюдением.

С.В. Волошин заключил, что на основе анализа данных исследований и многочисленных клинических ситуаций в случае токсичности при назначении помалидомида первым шагом должно быть снижение дозы препарата.

С.С. Бессмельцев сделал акцент на целесообразности начала лечения помалидомидом в дозе 2 мг/сут (ввиду высокой потенциальной токсичности) с последующим переходом на дозу 4 мг/сут при отсутствии осложнений; лечебный эффект при этом может быть таким же, как и при применении изначально дозы 4 мг/сут.

По мнению докладчика, теоретически подобная ситуация возможна, но следует помнить, что доза 4 мг/сут рекомендована в инструкции по применению препарата. Однако необходимо в первую очередь оценивать состояние пациента. Если он предлеченный и по результатам трепанобиопсии плацдарм кроветворения снижен, теоретически возможно изначально назначение помалидомида в дозе 2 мг/сут. Если больной получал 1 линию терапии, предпочтительнее начинать с дозы 4 мг/сут (эта доза зарекомендовала себя во многих РКИ) с возможной дальнейшей редукцией. В любой клинической ситуации необходимы внимательное отношение к пациенту, мониторинг осложнений и своевременное принятие решения о снижении дозы.

Л.П. Менделеева напомнила о том, что все же важнейшим критерием редукции дозы в данном случае выступает возраст пациента (условно ≥ 75 лет). При удовлетворительном общем клиническом и гематологическом статусе любую терапию надо начинать с максимально возможной (принятой, переносимой) дозы в расчете на эффект (в идеальном случае — достижение ремиссии). Скорость же его наступления в первую очередь зависит от дозы, хотя и не определяется исключительно этим параметром. Имеют значение кинетика опухоли, предлеченность и другие факторы.

* * *

Главный научный сотрудник МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала НМИЦ радиологии, профессор, д.м.н. **Сергей Вячеславович Сёмочкин** (Москва) посвятил выступление рассмотрению эволюции иммуномодулирующих препаратов в лечении ММ и режимам их назначения.

На сегодняшний день гематолог имеет в арсенале 3 препарата этого класса: талидомид, леналидомид и помалидомид. Все они значительно различаются по активности и параметрам фармакодинамики/фармакокинетики. Докладчик привел их сравнительную характеристику в практическом аспекте. Так, талидомид, несмотря на то что его применяют в дозе 200 мг, имеет наименьший показатель максимальной концентрации (C_{max}) в крови среди лекарственных средств этой группы; пиковая концентрация препарата также меньше. Это связано с тем, что он очень быстро вступает в метаболические реакции, подвергаясь гидролизу непосредственно в кровотоке. Кроме этого, талидомид сильно уступает остальным иммуномодуляторам по активности; в России до настоящего времени он не зарегистрирован. Сегодня этот препарат может применяться лишь при недоступности других иммуномодуляторов, представляя в целом скорее исторический интерес.

Что касается помалидомида, то после принятия 1 капсулы внутрь C_{max} в крови определяется через 3 ч, а его период полувыведения составляет около 7,5 ч. Основной метаболизм осуществляется при взаимодействии с цитохромами P450 двух типов (CYP1A2 и CYP3A4); в неизменном виде препарат с мочой практически не выделяется. Напротив, талидомид выводится почками на 92 %, причем в неметаболизированной форме — всего на 2 %. Его основные метаболиты представлены продуктами гидролиза (в печени практически не образуются). Среди последних присутствует большое количество веществ с биологической активностью (в основном различные производные глутаминовой кислоты). Именно за счет их циркуляции имеет место целый ряд характерных НЯ. Это прежде всего периферическая нейропатия, седативный эффект («первоначальный» для талидомида). При этом профиль образования продуктов гидролиза весьма непредсказуемый и слабоконтролируемый: у разных пациентов могут образовываться различные соединения. С леналидомидом ситуация в этом отношении значительно лучше: он выделяется с мочой на 90 %, главным образом в неизменном виде (продуктов метаболизма практически нет). Таким образом, его фармакокинетика имеет понятный и предсказуемый характер, и проблемы возникают лишь при отклонениях в работе почек.

Наконец, помалидомид имеет показатель мочевой экскреции, равный 73 %, в основном это метаболиты; на долю же неизменного вещества приходится 2 %. Остальные 25 % также образуются в результате гидролитического процесса и обладают потенциальной биологической активностью. Тем не менее количество их не столь велико в отличие от образующихся P450-метаболитов, экскретируемых с мочой (41 %). Идентифицировано около 20 подобных молекул, что отражает активность взаимодействия исходного вещества лекарственного средства с системой цитохрома.

Примечательно, что ни один из этих метаболитов сам по себе не активен, т. е. не подавляет пролиферацию миеломных клеток в культуре, не усиливает продукцию Т-лимфоцитами интерлейкина 2, не воздействует на мононуклеары в плане выработки фактора некроза опухоли и реализации противовоспалительного действия и т. д.

Активность леналидомида и помалидомида практически одинакова. Последний может несколько отличаться более значительной стимуляцией Т-клеток. Однако перспективы его применения связаны с тем, что препарат эффективен у пациентов, которые перестали отвечать на леналидомид, причем «обратное правило» не реализуется. Поэтому помалидомид представляет собой основу последующей (после леналидомида) линии лечения. Он важен в рамках концепции непрерывного длительного лечения ММ, когда так или иначе со временем происходит смена терапевтических линий.

Выступающий указал, что относительно наблюдавшихся (в частности, в исследовательском протоколе ММ-003) на фоне приема помалидомида НЯ следует назвать прежде всего нейтропению III–IV степеней, имеющую высокую частоту (48 % случаев). При этом нейтропения развивается очень быстро, уже через 0,7 мес (3 нед) лечения. Частота случаев ФН в ММ-003 была менее 10 %, пневмонии III–IV степеней тяжести – около 13 %. Примечательно, что ее возникновение не коррелировало с нейтропеническими эпизодами и в 60 % случаев имело место вне нейтропении IV степени. Отсюда возникла рекомендация проводить как минимум первые 3–4 цикла на фоне пероральных антибактериальных препаратов. Чаще всего это непрерывный прием фторхинолонов 3–4-го поколений.

С. В. Сёмочкин рассказал о том, что через некоторое время после опубликования результатов ММ-003 была проведена расширенная IIIВ фаза того же исследования. Участники без рандомизации сразу получали комбинацию Pd, чтобы в одной большой когорте максимально собрать сведения о потенциальных НЯ. Получены близкие к приведенным выше значения частоты нейтропении III–IV степеней (48–49 %), возникавшей через 3 нед, т. е. в конце 1-го цикла. В этом исследовании перерывы в терапии имели место у 61 % больных, конечное снижение дозы помалидомида – у 18,5 %. Г-КСФ получали 77 % пациентов, антибактериальные препараты по всем показаниям (в том числе с профилактической целью) – 94 %.

Таким образом, в качестве важнейших дозозащитных факторов выступают нейтропения и частота развития пневмонии (в меньшей степени – тромбоцитопения).

Необходимо учитывать, что в России в настоящее время зарегистрированы только 2 дозировки помалидомида – 4 и 2 мг. В случае развития токсичности это заставляет пропускать опцию 3 мг/сут, сразу уменьшая дозу наполовину.

Спикер затронул также немаловажную и неоднозначную тему оценки лечения и его эффективности с фармакоэкономических позиций. По данным за 2017 г., в США 1 мес терапии помалидомидом обошелся в 13 700 долларов, в Швейцарии – в 12 400 франков (12 896 долларов). В российских условиях эти цифры тоже весьма высоки. Кроме этого, одна упаковка препарата стоит везде практически одинаково, т. е. фактически оплачивается стоимость 1 мес лечения. Однако и здесь имеется нюанс: на комбинацию, включающую препарат, ответят не все пациенты, при том что пролечены все.

Поскольку комбинация Pd легла в основу новых триплетов с моноклональным антителом (элотузумабом, даратумумабом), в реальности с каждым новым режимом стоимость схемы лечения возрастает. Поэтому, принимая во внимание постоянное появление новых терапевтических протоколов, необходимо учитывать так называемую финансовую токсичность для системы здравоохранения.

К проблеме терапевтической модуляции дозы помалидомида докладчик подошел несколько с иной стороны, сформулировав 2 вопроса:

- Верно ли, что режим Pd с дозой помалидомида 4 мг/сут действительно оптимален?
- Можно ли при отсутствии лекарственной формы 3 мг и при необходимости снижения дозы назначать препарат по 4 мг через день (аналогично тому, как назначается леналидомид в случае нарушения почечной функции – режим 15 мг/сут через день имитирует ежедневный прием 7,5 мг/сут); возможно ли за счет этого снизить медикаментозную и финансовую токсичность без утраты эффекта?

С. В. Сёмочкин подробно рассмотрел фармакокинетику леналидомида у больных с нарушением экскреторной функции почек, получающих разные его дозы. У пациентов с нормальным состоянием почечной экскреции при ежедневной стандартной дозе 25 мг/сут к концу 1-х суток концентрация препарата снижается практически до нуля. В случае выраженной почечной недостаточности при приеме 7,5 мг/сут ежедневно резкого снижения концентрации не происходит, на следующие сутки наблюдается ее пик и т. д. Таким образом, имеет место зубчатая (волнообразная) фармакокинетическая кривая, отражающая сохранение в организме леналидомида и наличие его остаточного количества.

У пациентов, получающих леналидомид 15 мг 1 раз в 2 дня, на 1-е сутки наблюдается очень высокий пик концентрации, сменяющийся плавным снижением, к концу 1-х суток некоторое количество препарата в организме сохраняется, а к концу 2-х суток – отсутствует. Площадь под фармакологической кривой (AUC) при назначении 7,5 мг/сут ежедневно несколько больше. Однако нужно учитывать, что леналидомид в значительной мере выводится почками и на 2-е сутки определенная часть его остается в организме. Поэтому на фоне

почечной депривации этот режим можно рассматривать как тождественный ежедневному приему.

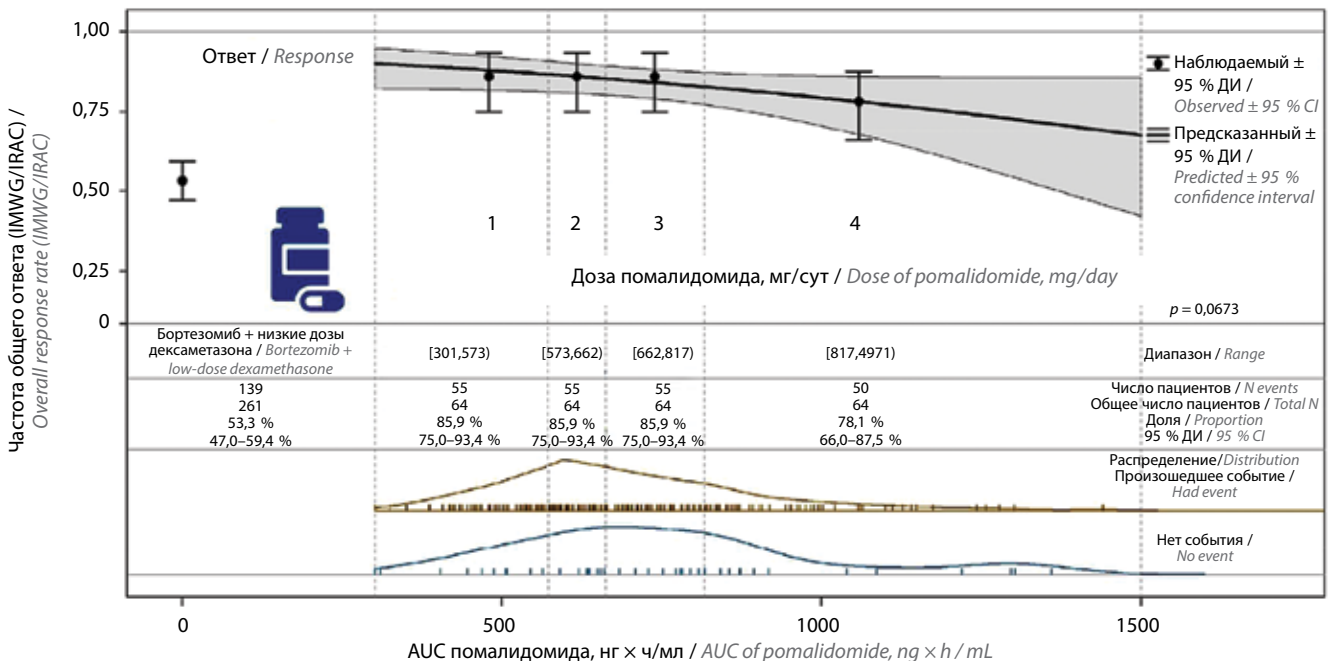
С. В. Сёмочкин привел в качестве примера результаты еще одного исследования, оценивавшего фармакокинетику помалидомида у здоровых мужчин. Участники однократно принимали 2 мг радиоактивно меченого препарата; уже через 24 ч он полностью отсутствовал в плазме крови.

Таким образом, не представляется возможным напрямую экстраполировать актуальную для леналидомида рекомендацию на помалидомид при нарушении функции почек. Если на протяжении первых 12 ч препарат еще присутствует в кровеносном русле, то в последующие 1,5 сут (до очередного введения) он уже не определяется.

Докладчик отметил, что во многих РКИ I и II фаз, повторявшихся в различных комбинациях, целью было определение максимально переносимой дозы помалидомида с выбором оптимального режима. Частота ответа на лечение помалидомидом в дозе 2 мг/сут составляла 21–63 % (в исследовательском протоколе ММ-003 – 30 %), что в принципе представляет собой неплохой результат. Однако следует принимать во внимание, что в эти протоколы набирались другие пациенты (без двойной рефрактерности, иногда при отсутствии предпочтительности леналидомидом). В то же время

в протоколах ММ-005 и ММ-007 (исследование OPTIMISM схемы Pd + бортезомиб) AUC для дозы помалидомида 2 мг/сут равнялась 282 нг × ч/мл, для 3 мг/сут – 481 нг × ч/мл, для 4 мг/сут – 683 нг × ч/мл. Медиана вероятности достижения ответа (как минимум ЧР) начиная от 2 мг/сут существенно не зависела от самой дозы (см. рисунок). Гораздо более важное значение, в том числе для AUC, по-видимому, имеют метаболические особенности организма. На этот параметр могут оказывать воздействие различные факторы, и у каждого конкретного пациента какой-либо один из них будет в наибольшей степени влиять на вероятность достижения ответа.

В одном из проведенных РКИ в 2 когортах участников, получавших 4 и 2 мг/сут помалидомида соответственно, частота ОО ($n = 20$) в первом случае была выше, но кривые бессобытийной выживаемости оказались одинаковыми. Особенность этого исследования заключалась в попытке определить, одинаковы ли молекулярные механизмы для 2 разных доз помалидомида. Оказалось, что нет различий в степени деплеции белка IKZF-1, являющегося фактором транскрипции В-лимфоцитов и основной мишенью противоопухолевого эффекта иммуномодуляторов. Также в обоих случаях не различались характер/степень активации НК- и Т-лимфоцитов.



Взаимосвязь между экспозицией помалидомида (AUC) и вероятностью достижения ответа (IMWG/IRAC) (адаптировано из Li Y., Kassir N., Wang X. et al. Population pharmacokinetics and exposure response analysis of pomalidomide in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma from the novel combination treatment of pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone. J Clin Pharmacol 2020;60(8):1061–75. DOI: 10.1002/jcph.1602). AUC – площадь под фармакологической кривой; IMWG – Международная рабочая группа по изучению множественной миеломы; IRAC – Независимый комитет по оценке ответа; ДИ – доверительный интервал

Relationship between pomalidomide exposure (AUC) and probability of a overall response rate (IMWG/IRAC) (adapted from Li Y., Kassir N., Wang X. et al. Population pharmacokinetics and exposure response analysis of pomalidomide in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma from the novel combination treatment of pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone. J Clin Pharmacol 2020;60(8):1061–75. DOI: 10.1002/jcph.1602). AUC – area under the concentration-time curve; IMWG – International Myeloma Working Group; IRAC – Independent Response Adjudication Committee; CI – confidence interval

При анализе фармакокинетики препаратов целесообразно попытаться установить, какие факторы определяют необходимость/достаточность дозы 2 мг/сут для одних категорий пациентов и 4 мг/сут — для других. Показательно, что концентрация помалидомида в общем кровотоке у здоровых лиц и больных РРММ одинакова, а распределение препарата в периферических тканях весьма значительно различается. При ММ концентрация препарата в тканях высока; вещество задерживается в них на некоторое время, а у здоровых лиц практически сразу элиминируется.

На концентрацию помалидомида при ММ может также оказывать влияние объем опухолевой массы, т. е. стадия заболевания. При I стадии (по классификации Durie–Salmon), малом объеме опухоли концентрация меньше, и наоборот.

Можно сформулировать еще одну закономерность: больной с «ранним», нераспространенным заболеванием с наибольшей долей вероятности сможет перенести дозу помалидомида 4 мг/сут без серьезных осложнений и выраженной нейтропении (среди прочего за счет нормоклеточности костного мозга). У пациента с продвинутым заболеванием тканевая концентрация препарата будет высокой, распределение в тканях — выраженным, в связи с чем при использовании препарата в дозе 4 мг/сут возрастает опасность развития инфекционных осложнений, пневмонии, нейтропении (включая ФН) и т. д. Возможно, имеет смысл ориентироваться на эти критерии, хотя всегда было принято считать, что чем выше доза, тем больше вероятность быстрого наступления эффекта. В то же время состояние функции почек на метаболизме помалидомида практически не сказывается.

С. В. Сёмочкин обратил внимание на любопытный факт: инструкция по применению помалидомида содержит рекомендации по оптимизации лечения, включая предписание первые 4 мес назначать пациенту антибактериальные препараты в целях профилактики пневмонии. Подробно описываются причины, по которым фторхинолоны, подавляющие активность СYP1A2, нельзя использовать одновременно с помалидомидом — они не всегда предсказуемо вмешиваются в процессы метаболизма. Однако так указано в русскоязычном варианте документа. В англоязычной же версии указывается, что в случаях, подобных вышеописанным, необходимо (и достаточно) снизить дозу на 50 %. Кроме этого, пациент может принимать и другие препараты, активно взаимодействующие с цитохромами P450 СYP1A2 (например, антидепрессант флуоксетин). В частности, возможны комбинации помалидомида 2 мг и ципрофлоксацина (дешевле; относительно проще по химической структуре) или помалидомида 4 мг и моксифлоксацина (дороже; более продвинутая молекула); результаты должны быть идентичными.

Еще одно интересное наблюдение касается курящих, поскольку составляющие табачного дыма тоже взаимодействуют с системой цитохрома P450. Среди

этого контингента клиренс помалидомида на 30 % превышает таковой у лиц с отрицательным статусом курения. Поэтому он метаболизируется и выводится в этом случае также гораздо быстрее, что необходимо учитывать при индивидуализации лечения.

Подводя итог, спикер заключил, что схема Pd с дозой помалидомида 4 мг в 1–21-й дни, низкими дозами дексаметазона 1 раз в неделю, 7-дневным перерывом и возобновлением цикла на 29-й день остается стандартным режимом с учетом необходимости ориентироваться на результаты больших проспективных клинических исследований III фазы, а также на все увеличивающийся клинический опыт (включая собственный). Доза препарата снижается наполовину при одновременном использовании селективных ингибиторов СYP1A2, например ципрофлоксацина. Характер фармакокинетики помалидомида свидетельствует в пользу того, что его назначение через день нерационально. При соблюдении конвенциональной схемы ожидаемая частота случаев снижения дозы помалидомида будет составлять около 18,5 % (по сравнению с ~40 % для триплетов).

Отвечая на вопрос С. С. Бессмельцева об изначальной целесообразности назначения помалидомида в дозе 4 мг через день в сравнении с режимом 2 мг ежедневно (в случае если он показан какой-либо категории больных), С. В. Сёмочкин указал, что с учетом экономических соображений нет необходимости использовать 4 мг через день, поскольку помалидомид 2 мг дешевле в 2 раза. Согласно его мнению, с дозы 2 мг можно начинать лечение пациентам старше 70–75 лет, а также имеющим исходно большую опухолевую массу, когда высока вероятность развития тяжелых инфекций.

Т. И. Пospelова затронула важную тему потенциальной зависимости выбора дозы помалидомида от характера полиморфизма цитохромов СYP1A2/3A4 и необходимости учитывать этот феномен при назначении лечения. Докладчик отметил, что определение полиморфизма цитохромов сопряжено со значительными сложностями, однако было бы интересно и полезно провести подобное исследование.

Относительно доз ципрофлоксацина, рекомендованных при одновременном применении с помалидомидом, С. В. Сёмочкин подчеркнул, что антибиотик должен назначаться по стандартной схеме (500 мг 2 раза в сутки), при этом доза помалидомида должна быть снижена соответственно указаниям в инструкции по применению препарата до 2 мг.

* * *

Итоги дискуссии подвела Т. И. Пospelова. Результаты проведенных РКИ однозначно свидетельствуют о предпочтительности режима 2 мг ежедневно перед назначением 4 мг через день для помалидомида. Кроме этого, перед началом лечения препаратом следует определить одну из потенциальных целей: излечение

пациента и назначение полных доз или проведение паллиативной терапии в меньших дозах ввиду высокой токсичности.

С.С. Бессмельцев добавил, что необходим индивидуальный подход к выбору дозы помалидомида. Важно помнить, что доза 2 мг так же эффективна, как и доза 4 мг. Как показал анализ особенностей фармакокинетики, чем больше масса опухоли, тем выше концентрация помалидомида, но и выше частота осложнений. Что же касается непосредственно терапевтических программ, то в настоящее время согласно результатам современных исследований высокоэффективно назначение триплетов (а не дуплетов), содержащих помалидомид.

Заключение

В соответствии с клиническими рекомендациями пациентам с рецидивом ММ, ранее получавшим ингибиторы протеасом и леналидомид, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии, рекомендуется назначение в том числе помалидомидсодержащих программ. В настоящее время в клинической практике применяются 3 схемы на основе помалидомида:

- Pd (помалидомид + дексаметазон);
- EloPd (элотузумаб + помалидомид + дексаметазон);
- IsaPd (изатуксимаб + помалидомид + дексаметазон).

Однако для больных РРММ возможны также комбинации:

- DaraPd (даратумумаб + помалидомид + дексаметазон);
- KPd (карфилзомиб + помалидомид + дексаметазон);
- PVd (помалидомид + бортезомиб + дексаметазон);
- PCd (помалидомид + циклофосфамид + дексаметазон).

Помалидомид метаболизируется в печени; лишь около 2 % активных метаболитов экскретируется почками, что свидетельствует о возможности использования препарата (обычно в комбинации с дексаметазоном) у пациентов с почечной недостаточностью. Это является важным преимуществом помалидомида перед имеющим в основном почечный механизм выведения леналидомидом, для которого необходима коррекция дозы в зависимости от скорости клубочковой филь-

рации. Таким образом, в качестве терапии рецидива на фоне снижения функции почек может рассматриваться помалидомидсодержащая схема, поскольку в отличие от леналидомида коррекция дозы помалидомида у больных с любой степенью почечной недостаточности не требуется.

При развитии НЯ тактика включает перерыв в терапии и снижение дозы (согласно инструкции на 1 мг, т.е. 4 мг → 3 мг), однако в России на сегодняшний день зарегистрированы и коммерчески доступны 2 дозировки – 4 и 2 мг. Имеющийся клинический опыт демонстрирует допустимость перехода с дозы препарата 4 мг на 2 мг. Режим 2 мг ежедневно более обоснован, чем назначение дозы 4 мг через день. Фармакокинетика помалидомида свидетельствует в пользу того, что применять его через день нерационально.

Сниженная стартовая доза помалидомида 2 мг/сут может обсуждаться у пациентов с цитопенией, обусловленной истощением костномозговых резервов. В случае миелосупрессии, являющейся результатом выраженной инфильтрации костного мозга миеломными клетками ($\geq 50\%$), следует придерживаться общепринятой стартовой дозы 4 мг/сут. Важным критерием снижения дозы любого химиотерапевтического или биологического препарата является возраст. Если возраст больного ММ превышает 75 лет, следует сначала рассматривать возможность/целесообразность снижения дозы помалидомида. Однако у достаточно молодого и соматически сохранного пациента любое терапевтическое вмешательство должно начинаться с оптимальных рекомендованных доз для достижения быстрого эффекта, который будет иметь дозозависимый характер.

* * *

Достигнутый за последние 15 лет прорыв в терапии ММ реализован в немалой степени благодаря применению препаратов класса иммуномодуляторов. Оптимизация их назначения, разработка новых режимов на основе этих лекарственных средств наряду с созданием новых терапевтических молекул позволят добиться дальнейшего улучшения в терапии ММ.

*Материал подготовил Ю.А. Никулин,
ООО «ИД «АБВ-пресс»*

Председатели: Бессмельцев Станислав Семенович, академик РАЕ, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Менделеева Лариса Павловна, д.м.н., профессор (Москва)
Поспелова Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор (Новосибирск)

Эксперты: Волошин Сергей Владимирович, к.м.н., доцент (Санкт-Петербург)
Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор (Москва)
Сёмочкин Сергей Вячеславович, д.м.н., профессор (Москва)
Соловьёв Максим Валерьевич, к.м.н. (Москва)