



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review**

POMALIDOMID – nowy immunomodulujący lek w terapii szpiczaka plazmocytozowego

POMALIDOMIDE – A new immunomodulatory drug in the treatment of multiple myeloma



Artur Jurczyszyn^{1,*}, Lidia Usnarska-Zubkiewicz², Anna Engel³, Aleksandra Butrym^{4,5}, Grzegorz Mazur⁶, Aleksander B. Skotnicki¹

¹ Oddział Kliniczny Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie; Kierownik: prof. dr hab. Aleksander B. Skotnicki, Kraków, Polska

² Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu; Kierownik: prof. dr hab. Kazimierz Kulczkowski, Wrocław, Polska

³ Oddział Kliniczny Elektrokardiologii Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II; Kierownik: prof. dr hab. Jacek Lelakowski, Kraków, Polska

⁴ Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 we Wrocławiu; Kierownik: prof. dr hab. Kazimierz Kulczkowski, Wrocław, Polska

⁵ Katedra Fizjologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu; Kierownik: prof. dr hab. Ludmiła Borodulin-Nadzieja, Wrocław, Polska

⁶ Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego Krwi Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu; Kierownik: prof. dr hab. Grzegorz Mazur, Wrocław, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 18.03.2014

Zaakceptowano: 01.04.2014

Dostępne online: 13.04.2014

Słowa kluczowe:

- pomalidomid
- leki immunomodulujące
- szpiczak plazmocytozowy

Keywords:

- Pomalidomide
- Immunomodulatory drugs
- Multiple myeloma

ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is a haematological disease characterized by plasma cells proliferation in bone marrow associated with damage of organs – mainly kidneys and bones. Previous therapies significantly extended the survival of patients, but still relapse is 100%. In February 2013, in USA, the Food and Drug Administration (FDA) introduced to therapy a new immunomodulatory drug – pomalidomide. In European Union this drug under the name IMNOVID was registered in August 2013. The authors review the mechanisms of action, pharmacokinetic and clinical properties of pomalidomide. The data discussed in this article come from publications on clinical trials I, II and III phase. It seems this drug may be a breakthrough in the treatment of MM.

© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Oddział Kliniczny Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków, Polska. Tel.: +48601539077.

Adres email: mmjurczy@cyf-kr.edu.pl (A. Jurczyszyn).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.04.003>

0001-5814/© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytowy (*multiple myeloma*; MM) jest nowotworem hematologicznym charakteryzującym się rozrostem plazmocytów w szpiku kostnym i destrukcją ważnych narządów [1]. Roczna zachorowalność w Europie wynosi 6:100 000 osób [2]; głównie chorują osoby po 65. roku życia. W miarę postępu choroby dochodzi do zmniejszenia odporności na zakażenia, niewydolności nerek oraz zespołu nadlepkkości krwi, głównych przyczyn zgonów chorych na MM. Aktualnie stosowane schematy leczenia MM – w oparciu o leki takie jak talidomid, lenalidomid czy bortezomib – znacznie wydłużyły całkowity czas przeżycia (*overall survival*; OS) chorych [3]. Preferowana metoda terapii u młodszych pacjentów (<65 lat) obejmuje leczenie indukcyjne, a następnie autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (*autologous stem cell transplant*; ASCT) [4, 5]. Wykazano wyraźne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (*progression free survival*; PFS) chorych przyjmujących lenalidomid w schemacie leczenia podtrzymującego po ASCT [6, 7]. W przypadku osób w podeszłym wieku oraz zdyskwalifikowanych od ASCT preferowane leczenie oparte jest na trójkowym schemacie obejmującym kompleks melfalan–prednizon (MP) w skojarzeniu z talidomidem lub bortezomibem oraz MP–lenalidomid skojarzony z leczeniem podtrzymującym lenalidomidem, a także dwulekowy schemat obejmujący terapię lenalidomidem w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu [8, 9]. Mimo postępów w leczeniu u wszystkich pacjentów dochodzi do nawrotów choroby i ostatecznie do rozwoju oporności na dostępne leki. Nowy lek immunomodulujący (*immunomodulatory drug*; IMiD) – pomalidomid, jak również inhibitor proteasomów drugiej generacji – karfilzomib wykazały dużą skuteczność w przypadku choroby nawrotowej i zostały zatwierdzone przez Urząd ds. Żywności i Leków USA (*Food and Drug Administration*). W krajach Unii Europejskiej pomalidomid pod nazwą IMNOVID został zarejestrowany w sierpniu 2013 roku.

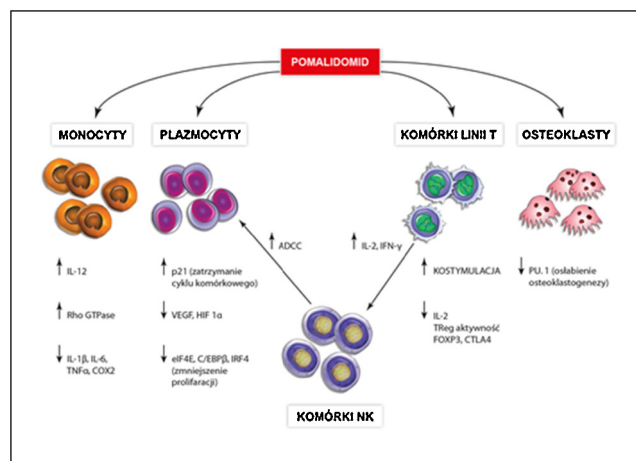
Informacje o związku

Pomalidomid jest lekiem immunomodulującym najnowszej generacji wprowadzonym do leczenia chorych na MM. Zazwyczaj podawany jest w dawce 4 mg na dobę w dniach 1.–21. z 28-dniowych cykli. Oprócz wspomaganie układu odpornościowego i właściwości przeciwzapalnych pomalidomid wykazuje aktywność antyproliferacyjną oraz silne działanie przeciw angiogenezie. Lek ulega interkonwersji w osoczu na drodze mechanizmów enzymatycznych i nieenzymatycznych. Leki immunomodulujące hamują wytwarzanie czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor*; TNF- α), interleukiny 12 (IL-12), IL-16, IL-1 β , makrofagowego białka zapalnego 1 α (MIP-1 α) oraz monocytowego białka chemotaktycznego 1 (*monocyte chemoattractant protein 1*; MCP-1). Zwiększają ilość IL-2, interferonu γ (IFN- γ), IL-10 i RANTES regulowanego w wyniku aktywacji poddawanego ekspresji w prawidłowych limfocytach T i wydzielanego w stymulowanych lipopolisacharydami (LPS) jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (*peripheral blood mononuclear cells*; PBMC) [10]. Udział wrodzonego układu odpornościowego na drodze aktywacji

komórek *natural killer* (NK) jest kluczowym składnikiem skutecznej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Pomalidomid zwiększa cytotoksyczność komórek NK i cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*) w komórkach MM [11]. Główne mechanizmy modulujące pomalidomidu polegają na jego zdolności zmieniania struktur międzykomórkowych, takich jak cytoskielet czy mikrotubule aktywne poprzez nadregulację GTP-az z rodziny Rho [12]. Pomalidomid oddziałuje także na osteoklasty odpowiedzialne za zmiany lityczne kości w przebiegu MM. Osteoklasty powstają z komórek linii monocytowo-makrofagowej, a ich różnicowanie kontrolowane jest przez różne cytokiny, takie jak np. czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów i makrofagów określanych akronimem GM-CSF, IL-3 oraz ligand receptora aktywatora czynnika jądrowego κ B (RANKL). Pomalidomid wpływa na hamowanie transkrypcji czynnika PU.1, co prowadzi do hamowania resorpcji kości [13].

Pomalidomid hamuje adhezję komórek podścieliskowych [14] i znacznie spowalnia proces angiogenezy poprzez zmniejszenie stężeń czynnika wzrostu śródbłonka naczyń 6 i czynnika indukowanego przez hipoksję 1 α [15, 16]. Lek ten ma także działanie przeciwzapalne polegające na hamowaniu transkrypcyjnej aktywności genu COX-2, a tym samym zmniejszaniu stężeń COX-2 i prostaglandyn (Ryc. 1) [17].

Bezpośrednia aktywność przeciwszpiczakowa pomalidomidu została potwierdzona w testach *in vitro* i *in vivo*. Pomalidomid indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego w komórkach chłoniaka i szpiczaka niezależnie od sygnalizacji p53 poprzez mechanizm epigenetyczny zachodzący za pośrednictwem demetylazy swoistej dla lizyny 1, prowadząc do zwiększenia ekspresji p21-WAF [18]. Pomalidomid zmniejsza ekspresję genu interferonu (IRF4) w dalszym przebiegu szlaku, co skutkuje osłabieniem wzrostu nowotworu. Wykazano, że na zmniejszenie poziomów IRF4 wpływają IMiD oddziałujące bezpośrednio na komórkowy punkt uchwytu, cereblon (CRBN). Wykazano, że CRBN oddziałuje z IRF4 i SPIB, dwoma czynnikami transkrypcji o krytycznym znaczeniu dla przeżycia komórek szpiczaka, których hamowanie zostało bezpośrednio powiązane z osłabieniem syntezy CRBN i w konsekwencji utratą działania przeciwnowotworowego IMiD [19]. Opublikowane w ostatnim czasie dane wskazują na dodatnią



Ryc. 1 – Aktywność pomalidomidu w MM
Fig. 1 – Activity of pomalidomid in MM

korelację pomiędzy poziomem ekspresji CRBN przed rozpoczęciem leczenia a odpowiedzią na leczenie pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem u chorych na MM [20]. Warto zauważyć, że pomalidomid charakteryzuje się dużą skutecznością w przypadku oporności na leczenie lenalidomidem. Najwyraźniej istnieje wiele różnych przyczyn oporności na IMiD oraz zmienności tej oporności pomiędzy klasami.

Farmakokinetyka i metabolizm

Pomalidomid szybko się wchłania po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie (C_{max}) osiągane jest w ciągu 2,5–3 h. Podlega metabolizmowi enzymatycznemu i nieenzymatycznemu. Główny szlak metaboliczny przebiega z udziałem CYP3A4 i 1A2 i obejmuje hydroksylowanie i glukuronidowanie. Szlak ten odpowiedzialny jest za produkcję około 40% metabolitów odzyskiwanych z moczu. Szlak nieenzymatyczny związany głównie z hydrolizą jest odpowiedzialny za wytwarzanie około 25% metabolitów odzyskiwanych z moczu. Stężenie każdego rodzaju metabolitów (powstających

na szlakach enzymatycznych/nieenzymatycznych) jest małe (2–6%), zwiększa się natomiast w moczu (12–23%). Metabolity dostępne w układzie krążeniu nie wykazują działania farmakologicznego. U chorych na MM po 4 tygodniach leczenia stwierdzono niewielką akumulację leku (średni współczynnik akumulacji 1,06–1,52) [21].

Pomalidomid jest metabolizowany w wątrobie i wydalany głównie z moczem (73% dawki) w postaci metabolitów (41%) lub produktów hydrolizy (25%). Głównym problemem związanym z podawaniem pomalidomidu jest zwiększone ryzyko rozwoju niewydolności wątroby i konieczności jej leczenia. Stężenie pomalidomidu w osoczu po osiągnięciu C_{max} zmniejsza się jednofazowo, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 6–8 h u chorych na MM i jest nieznacznie większy u zdrowych osób (8–12 h) [22].

Skuteczność kliniczna pomalidomidu

Pomalidomid podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem był przedmiotem kilku badań klinicznych

Tabela I – Badania kliniczne w fazie I, II, III dla pomalidomidu w monoterapii oraz w skojarzeniu z deksametazonem
Table I – Clinical trials in phase I, II, III pomalidomidu monotherapy and in combination with dexamethasone

Badanie	Faza	Liczba pacjentów	Leczenie	Populacja	Cel/Wniosek
CC-4047-MM-002 [24]	I	38	POM 2, 3, 4, lub 5 mg/dzień, Dni 1.–21. z 28-dniowego cyklu	≥2 wcześniejsze terapie łącznie z LEN, DEX i BORT; LEN i/lub BORT nawrót/oporność	Maksymalna tolerowana dawka MTD 4 mg
CC-4047-MM-002 [41]	II	221	POM 4 mg/dzień (21/28 dni) + DEX 40 mg/tydz. POM 4 mg/dzień (21/28 dni)	≥2 wcześniejsze terapie łącznie z LEN i BORT; LEN i/lub BORT nawrót/oporność	Znacząca korzyść z dodania LoDEX do POM
IFM 2009-02 [28]	II	84	POM 4 mg/dzień (21/28 dni) + DEX 40 mg/tydz. POM 4 mg/dzień (28/28 dni) + DEX 40 mg/tydz.	≥1 wcześniejsza terapia łącznie z LEN i BORT; LEN i BORT oporny na leczenie/nieskuteczny	Potencjalna korzyść z leczenia w schemacie POM 21/28 niż w 28/28
CC-4047-MM-003 [42]	III	455	POM 4 mg/dzień (21/28 dni) + DEX 40 mg/tydz.		
DEX 40 mg/dzień w 1.–4., 9.–12. i 17.–20. dniu	≥2 wcześniejsze terapie, nieskuteczna terapia LEN i BORT	Znacząca korzyść z terapii POM + LoDEX w porównaniu z HiDEX			
CC-4047-MM-003 badanie towarzyszące [43]	III	85	POM 4 mg/dzień (21/28 dni) + DEX 40 mg/tydz.	≥2 wcześniejsze terapie (łącznie z nieskuteczną terapią LEN i BORT); nieskuteczna terapia HiDEX z badania MM-003	Ewaluacja skuteczności terapii POM + LoDEX i u pacjentów z progresją po terapii HiDEX w badaniu MM-003
CC-4047-MM-010 [44]	EAP	500	POM 4 mg/dzień (21/28 dni) + DEX 20/40 mg/tydz.	RRMM + 2 wcześniejsze terapie	Ewaluacja bezpieczeństwa i skuteczności oraz analiza farmakokinetyki w terapii POM + LoDEX

BORT – bortezomib; DEX – deksametazon; EAP – poszerzony zakres badania; HiDEX – duża dawka deksametazonu; LEN – lenalidomid; LoDEX – mała dawka deksametazonu; MTD – maksymalna tolerowana dawka; POM – pomalidomid

fazy I/II i III z udziałem chorych na nawrotowego MM (Tab. 1). Aktualnie przedmiotem badań są trójlekowe schematy obejmujące podawanie pomalidomidu oraz kortykosteroidów, leków alkilujących lub nowych substancji leczniczych.

Pomalidomid w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem

Badania I i II fazy

Pomalidomid był badany w badaniu fazy Ib z eskalacją dawki (1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg). W populacji składającej się z 45 chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie MM (*relapsed/refractory multiple myeloma*; RRMM) badano dwa schematy podawania: ciągle oraz co drugi dzień. Maksymalne dawki tolerowane (*maximum tolerated dose*; MTD) pomalidomidu w monoterapii wyniosły 2 mg przy podawaniu ciąglem i 5 mg przy podawaniu co drugi dzień. Odsetek co najmniej częściowych odpowiedzi (*partial response*; PR) wyniósł 51%, w tym 27% bardzo dobrych odpowiedzi częściowych (*very good partial response*; VGPR) i 13% odpowiedzi pełnych (*complete response*; CR). Odpowiednio PFS i OS wyniosły 10 miesięcy i 22,5 miesiąca u pacjentów otrzymujących 2 mg pomalidomidu oraz 10,5 miesiąca i 35,9 miesiąca u pacjentów otrzymujących 5 mg pomalidomidu [22, 23].

W badaniu I/II fazy MM002 oceniano bezpieczeństwo i skuteczność pomalidomidu stosowanego w monoterapii (dni 1.–21. z 28-dniowych cykli) lub w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu u pacjentów z RRMM po co najmniej dwóch wcześniejszych rzutach leczenia obejmujących podawanie lenalidomidu i bortezomibu. W części składającej się na badanie I fazy pomalidomid podawano w eskalowanych dawkach (2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg) 38 pacjentom. Do części składającej się na badanie II fazy włączono 221 pacjentów, których leczono pomalidomidem w dawce na poziomie MTD (4 mg). Mediana liczby wcześniejszych schematów leczenia wynosiła 5. Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w małych dawkach zwiększał odsetek odpowiedzi >PR (34% vs 13%) i wydłużał PFS (mediana 4,7 mies. vs 2,7 mies.) w porównaniu z pomalidomidem w monoterapii; mediany OS były porównywalne w obu grupach leczenia (13,7 mies. i 12,7 mies.). Profil bezpieczeństwa w obu kohortach był podobny, przy czym najczęściej obserwowanym działaniem toksycznym było zmęczenie (wszystkich stopni) odnotowane w 55% przypadkach monoterapii pomalidomidem i 63% przypadkach leczenia pomalidomidem i deksametazonem w małych dawkach [24, 25].

Lacy i wsp. oceniali różne dawki i schematy podawania pomalidomidu (2–4 mg/dobę w dniach 1.–21. z 28-dniowych cykli) w skojarzeniu z deksametazonem w małych dawkach w 6 badaniach klinicznych fazy II. Do badań tych włączono

Tabela II – Bezpieczeństwo stosowania pomalidomidu. Zdarzenia niepożądane stopnia 3.–4
Table II – The safety of pomalidomid. Adverse events of grade 3–4

Badanie	TOKSYCZNOŚĆ						
	Hematologiczna (%)			Niehematologiczna (%)			
	niedokrwistość	małopłytkowość	neutropenia	zapalenie płuc	astenia	neuropatia obwodowa	DVT
Richardson i wsp. [24] MM002							
Pomalidomid + LowDex	21	19	38	19	10	b.d.	b.d.
Pomalidomid w monoterapii	17	21	45	8	8	b.d.	b.d.
Lacy i wsp. [26, 27] pomalidomid + LowDex							
Nawrót; ≤3 wcześniejsze rzuty leczenia	10	12	48	18	25	2	b.d.
Oporność na lenalidomid	18	12	41	20	18	0	b.d.
Oporność na lenalidomid/ bortezomib	26	31	51	29	9	0	b.d.
Oporność na lenalidomid/ bortezomib	26	31	66	3	9	3	b.d.
Nawrót; ≤ 3 wcześniejsze rzuty leczenia	13	8	48	15	8	2	b.d.
Nawrót	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Leleu i wsp. [28] IFM 99-02 pomalidomid + Low-Dex							
cykl 21/28 dni	37	28	65	7	14	b.d.	b.d.
cykl 28/28 dni	34	27	59	20	5	b.d.	b.d.
Dimopoulos i wsp. [32] MM003							
HiDex	29	24	15	23	b.d.	1	0
Pomalidomid + LowDex	27	21	42	24	b.d.	1	1
Schemat trójlekowy z podawaniem pomalidomidu							
Larocca i wsp. [33] PCP	9	11	42	b.d.	b.d.	b.d.	2
Mark i wsp. [34] ClaPD	25	b.d.	40	b.d.	6	b.d.	b.d.

b.d. – brak danych; DVT – zakrzepica żył głębokich; HiDex – deksametazon w dużej dawce; LowDex – deksametazon w małej dawce

w sumie 344 pacjentów. Nie zaobserwowano różnic pod względem odsetków odpowiedzi $>PR$ (34% we wszystkich grupach) i działaniach toksycznych między grupami przyjmującymi pomalidomid w dawkach 2 mg i 4 mg. Uzyskiwane odpowiedzi i wyniki były gorsze u pacjentów wykazujących oporność na lenalidomid lub lenalidomid i bortezomib, a także u tych, u których zastosowano ≥ 3 wcześniejsze rzuty leczenia, w porównaniu z pacjentami po < 3 wcześniejszych rzutach leczenia. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (*adverse event*; AE) stopnia ≥ 3 . należały zdarzenia hematologiczne: neutropenia (31%), niedokrwistość (16%) i małopłytkowość (12%) (Tab. II) [26, 27].

W badaniu II fazy IFM 2009-02 oceniano dwa schematy podawania pomalidomidu (w dawce 4 mg w dniach 1.-21. z 28-dniowych cykli lub w dniach 1.-28. z 28-dniowych cykli w skojarzeniu z deksametazonem w małych dawkach). Do badania włączono w sumie 84 pacjentów. Mediana liczby wcześniejszych schematów leczenia wyniosła 5 (zakres 1-13). Wszyscy chorzy przyjmowali uprzednio bortezomib i lenalidomid, a u 76% spośród nich doszło do rozwoju oporności na oba te leki. Odsetek $>PR$ był porównywalny w obu grupach leczenia (35% i 34%); u 31% pacjentów leczonych w schemacie 21/28 i 25% pacjentów leczonych w schemacie 28/28 PFS wyniósł rok, a odpowiednio 49% i 39% chorych w obu grupach nadal żyło po upływie 18 miesięcy. U chorych w podeszłym wieku >65 lat (31%), uzyskano podobne odpowiedzi na leczenie jak w całej badanej populacji. Pomimo podobnych odsetków odpowiedzi u chorych w podeszłym wieku PFS i OS okazały się krótsze w porównaniu z młodszymi pacjentami; różnica ta nie była jednak istotna statystycznie. Profile działań niepożądanych w obu grupach były podobne; głównie w postaci toksyczności hematologicznej. W oparciu o uzyskane wyniki autorzy rekomendują podawanie pomalidomidu w schemacie 21/28 [28].

W prowadzonym aktualnie metodą otwartej próby wielośrodkowym badaniu I fazy MM-008 ocenia się farmakokinetykę i bezpieczeństwo pomalidomidu w skojarzeniu

z deksametazonem w małych dawkach u chorych z upośledzoną czynnością nerek. Wstępne wyniki wykazują podobną tolerancję na pomalidomid pomimo upośledzenia czynności nerek (Ryc. 2) [29, 30].

Badanie III fazy

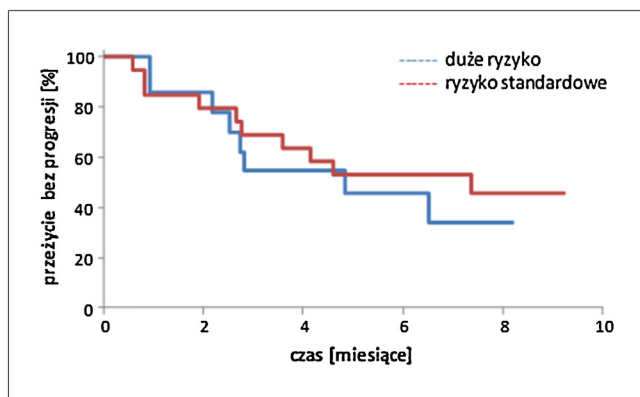
W badaniu z randomizacją III fazy MM003 porównano oddziaływanie pomalidomidu (4 mg w dniach 1.-21. z 28-dniowych cykli) w skojarzeniu z deksametazonem w małych dawkach ($n = 302$) z deksametazonem w dużych dawkach (HiDex; $n = 153$) u 455 chorych na MM z opornością na lenalidomid i bortezomib. Po obserwacji (mediana 18 tyg.) stwierdzono większy odsetek odpowiedzi w przypadku stosowania pomalidomidu w porównaniu z HiDex (21% vs 3%; $P < 0,001$), prowadzący do znacznego wydłużenia PFS (mediana 4 mies. vs 1,9 mies.; $P = 0,0001$) i OS (mediana 12,7 mies. vs 8,1 mies., $P < 0,028$). Stwierdzono korzyść ze stosowanej terapii zarówno w populacji osób starszych (>65 rż.), jak i młodszych (<65 rż.). Nie stwierdzono różnic pod względem występowania działań niepożądanych [31]. Najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3-4. były zdarzeniami hematologicznymi: neutropenia występowała częściej u chorych leczonych pomalidomidem w porównaniu z HiDex (42% vs 15%), natomiast odsetki pozostałych zdarzeń niepożądanych i odsetki przerwania terapii w związku z działaniami niepożądanymi były podobne w obu grupach leczenia (7% vs 6%) [32].

Pomalidomid w skojarzeniu z konwencjonalną chemioterapią lub nowymi lekami

Badania I i II fazy. Pomalidomid w skojarzeniu z konwencjonalną chemioterapią

W badaniu I/II fazy oceniano wpływ dołączenia cyklofosfamid (50 mg doustnie co drugi dzień w dniach 1.-28.) do schematu leczenia skojarzonego obejmującego pomalidomid (dawki eskalowane 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg w dniach 1.-28. z 28-dniowych cykli) i prednizon (schemat PCP). Do badania włączono pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu lenalidomidem lub opornością na lenalidomid poddanych wcześniej 1-3 rzutów leczenia. Badaniem objęto 45 chorych (mediana liczby wcześniejszych rzutów leczenia wyniosła 3), którym podawano pomalidomid w dawce na poziomie MTD wynoszącym 2,5 mg. Uzyskano $>PR$ u 51% pacjentów, $>VGPR$ u 24%, zaś CR u 5%. Mediana PFS wyniosła 10 miesięcy, a odsetek rocznych przeżyć (OS) wyniósł 69%. U pacjentów z opornością zarówno na lenalidomid, jak i na bortezomib, $>PR$ wyniosła 50%, mediana PFS 9 miesięcy, zaś roczny OS wyniósł 66% [33].

Wykazane synergistyczne działanie klarytromycyny w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem u chorych na nowo zdiagnozowanego MM doprowadziło do rozpoczęcia badania klinicznego II fazy oceniającego dołączenie klarytromycyny do schematu pomalidomid-deksametazon. Do badania włączono 100 pacjentów z RRMM. Pacjenci poddani wcześniejszym rzutom leczenia (mediana 5), w tym leczenia lenalidomidem, otrzymywali: klarytromycynę (500 mg dwa razy na dobę), pomalidomid (4 mg w dniach 1.-21.



Ryc. 2 – Przeżycie bez progresji u chorych leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z małą dawką deksametazonu (w grupie dużego i standardowego ryzyka) [40]

Fig. 2 – Survival without progression in patients treated with pomalidomide + low-dose dexamethasone (group of high risk and standard risk); (red) standard risk, (blue) high risk

w 28-dniowym cyklu) oraz deksametazon w małych dawkach. U 73% pacjentów występowała oporność na lenalidomid, u 70% oporność na bortezomib, zaś u 64% oporność na lenalidomid i bortezomib jednocześnie. Odsetek odpowiedzi wyniósł 54% >PR, w tym 18% VGPR. Mediana PFS wyniosła 8 miesięcy, zaś mediany OS nie osiągnięto. Do najczęstszych działań niepożądanych stopnia 3–4. należały neutropenia (40%), niedokrwistość (25%) i hiperglikemia (11%) [34].

Wstępne wyniki badania I/II fazy oceniające bezpieczeństwo i skuteczność trójlekowego schematu obejmującego podawanie pegylowanej doksorubicyny liposomalnej, pomalidomidu i deksametazonu wykazały skuteczność badanego schematu. Do części składającej się na badanie I fazy włączono 11 pacjentów z RRMM, u których badano 3 warianty dawki pomalidomidu (2 mg, 3 mg i 4 mg na dobę w dniach 1.–21. z 28-dniowych cykli). Nie zaobserwowano działań niepożądanych ograniczających dawkę (*dose limiting toxicity*; DLT), zaś za MTD uznano dawkę 4 mg. Całkowity odsetek odpowiedzi w części badania I fazy wyniósł 40% [35].

W badaniu I/II fazy oceniono bezpieczeństwo i skuteczność cyklofosfamidu (300 mg, 400 mg i 500 mg w dniach 1., 8. i 15.) w skojarzeniu z pomalidomidem (4 mg w dniach 1.–21. z 28-dniowych cykli) i deksametazonem (40 mg w dniach 1.–4., 15.–19.) u pacjentów z opornością na leczenie lenalidomidem. Do części składającej się na badanie I fazy włączono 10 pacjentów. Zalecana dawka cyklofosfamidu w części składającej się na badanie II wynosiła 400 mg. Część składająca się na badanie II fazy nadal trwa, a wstępne dane wskazują na dający się opanować profil toksyczności [36].

Pomalidomid w skojarzeniu z nowymi lekami

W ostatnim czasie badano zastosowanie inhibitorów proteasomów w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów z RRMM. Badanie I fazy MM-005, mające na celu zidentyfikowanie najwyższej tolerowanej dawki pomalidomidu (1 mg, 2 mg, 3 mg i 4 mg w dniach 1.–14.) w skojarzeniu z bortezomibem (1,3 mg/m² w dniach 1., 4., 8., 11.) i deksametazonem w małych dawkach (schemat PVD) w 21-dniowych cyklach u 21 pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na lenalidomid i bortezomib. Schemat był dobrze tolerowany (najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3–4. były neutropenia i małopłytkowość) i skuteczny (75% >PR; 30% >VGPR). W żadnej z kohort nie osiągnięto DLT, tak więc MTD odpowiadała najwyższej zaplanowanej dawce. Wyniki te mają stanowić podstawę dla badania III fazy MM-007, w którym schemat PVD będzie porównywany u chorych na RRMM ze skojarzeniem bortezomibu i deksametazonu w małej dawce.

W badaniu I/II fazy prowadzonym z udziałem pacjentów po licznych wcześniejszych terapiach z opornością na lenalidomid oceniano skojarzenie pomalidomidu (4 mg w dniach 1.–21. z 28-dniowych cykli) i deksametazonu (40 mg w dniach 1., 8., 15. i 22. z 28-dniowych cykli) z inhibitorem proteasomów drugiej generacji, karfilzomibem. Przy czym MTD karfilzomibu wyniosła 20/27 mg/m² przy podawaniu w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. z 28-dniowych cykli. Odsetek 6-miesięcznych PFS wyniósł

71%, zaś rocznych przeżyć (OS) – 90%. Część składająca się na badanie II fazy trwa nadal [37].

Toksyczność

Pomalidomid charakteryzuje się niewielką toksycznością, zaś działania niepożądane obejmują głównie supresję szpiku kostnego. Neutropenię 3.–4. stopnia obserwowano u 38–66% chorych leczonych pomalidomidem i deksametazonem; największe odsetki odnotowano dla pomalidomidu w dawce 4 mg (42–66%) [26, 38]. Niedokrwistość stopnia 3.–4. rozwinęła się u 10–37% pacjentów bez istotnych różnic między poszczególnymi dawkami lub schematami [27]. Małopłytkowość stopnia 3.–4. wystąpiła u 8–31% chorych z większymi odsetkami u osób poddanych wielu wcześniejszym rzutom leczenia. Do najczęstszych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3.–4. należały zakażenia, zwłaszcza zapalenie płuc (3–29%); odsetek ten wydaje się dopuszczalny ze względu na to, że chorych objęto badaniami po wielu wcześniejszych rzutach leczenia, cierpieli oni na chorobę w zaawansowanym stadium i otrzymywali kortykosteroidy. Włączenie stopnia 3.–4. obserwowano u 8–25% pacjentów. Włączenie trzeciego leku (np. klarytromycyny lub cyklofosfamidu) do schematu obejmującego leczenie pomalidomidem i deksametazonem nie zwiększało toksyczności ani nie miało negatywnego wpływu na profil bezpieczeństwa skojarzenia. Nie wykazano działania neurotoksycznego pomalidomidu; podobnie jak w przypadku lenalidomidu, w badaniach II fazy przypadki neuropatii stopnia 3.–4. należały do rzadkości (<5%). W większości badań rutynowo stosowano profilaktykę przeciwzakrzepową, ograniczając odsetek przypadków 3.–4. stopnia zakrzepicy żył głębokich (*deep-vein thrombosis*) / choroby zakrzepowo-zatorowej żył (*venous thromboembolism*) do poniżej 5%. U pacjentów z niewydolnością nerek leczonych pomalidomidem nie wykazano zwiększonej toksyczności stosowanych leków; mimo to z dotychczasowych badań wykluczano osoby z umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności nerek. Bezpieczeństwo stosowania pomalidomidu u pacjentów z niewydolnością nerek zostanie określone w oparciu o wyniki trwających aktualnie badań (Tab. II) [39].

Wnioski

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w małej dawce zdecydowanie wydłuża PFS oraz OS u chorych na MM nieodpowiadającego już na dostępne nowe leki. Został on w ostatnim czasie zarejestrowany w USA i w krajach Unii Europejskiej do stosowania u chorych na RRMM po więcej niż dwóch wcześniejszych schematach leczenia, w tym terapii lenalidomidem i bortezomibem. Profil toksyczności leku obejmuje przede wszystkim supresję szpiku kostnego. Dotychczas uzyskane wyniki wskazują, że włączenie do schematu trzeciego leku zwiększa odpowiednio odsetek odpowiedzi, nie wpływając niekorzystnie na profil bezpieczeństwa. Aktualnie prowadzone są badania I/II fazy dotyczące zastosowania kilku wariantów skojarzenia pomalidomidu i steroidów z konwencjonalną chemioterapią w leczeniu choroby nawrotowej.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046–1060.
- [2] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277–300.
- [3] Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516–2520.
- [4] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996;335:91–97.
- [5] Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010;376:2075–2085.
- [6] Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1782–1791.
- [7] McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1770–1781.
- [8] Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010;28:2259–2266.
- [9] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. VISTA Trial Investigators bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906–917.
- [10] 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- α . *J Immunol* 1999;163:380–386.
- [11] Hayashi T, Hideshima T, Akiyama M, et al. Molecular mechanisms whereby immunomodulatory drugs activate natural killer cells: clinical application. *Br J Haematol* 2005;128:192–203.
- [12] Xu Y, Li J, Ferguson GD, et al. Immunomodulatory drugs reorganize cytoskeleton by modulating Rho GTPases. *Blood* 2009;114:338–345.
- [13] Breittkreutz I, Raab MS, Vallet S, et al. Lenalidomide inhibits osteoclastogenesis, survival factors and bone-remodeling markers in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22:1925–1932.
- [14] Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000;96:2943–2950.
- [15] Lu L, Payvandi F, Wu L, et al. The anti-cancer drug lenalidomide inhibits angiogenesis and metastasis via multiple inhibitory effects on endothelial cell function in normoxic and hypoxic conditions. *Microvasc Res* 2009;77:78–86.
- [16] Reddy N, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, et al. Immunomodulatory drugs stimulate natural killer-cell function, alter cytokine production by dendritic cells, and inhibit angiogenesis enhancing the anti-tumour activity of rituximab in vivo. *Br J Haematol* 2008;140:36–45.
- [17] Ferguson GD, Jensen-Pergakes K, Wilkey C, et al. Immunomodulatory drug CC-4047 is a cell-type and stimulus-selective transcriptional inhibitor of cyclooxygenase 2. *J Clin Immunol* 2007;27:210–220.
- [18] Escoubet-Lozach L, Lin IL, Jensen-Pergakes K, et al. Pomalidomide and lenalidomide induce p21 WAF-1 expression in both lymphoma and multiple myeloma through a LSD1-mediated epigenetic mechanism. *Cancer Res* 2009;69:7347–7356.
- [19] Yang Y, Shaffer 3rd AL, Emre NC, et al. Exploiting synthetic lethality for the therapy of ABC diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Cell* 2012;21:723–737.
- [20] Schuster SR, Kortuem KM, Zhu YX, et al. Cereblon expression predicts response, progression free and overall survival after pomalidomide and dexamethasone therapy in multiple myeloma. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120:194.
- [21] Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus enalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:29–37.
- [22] 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;22:3269–3276.
- [23] Streetly 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;141:41–51.
- [24] 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;121:1961–1967.
- [25] Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Randomized, Open Label Phase 1/2 Study of Pomalidomide (POM) Alone or in Combination with Low-Dose Dexamethasone (LoDex) in Patients (Pts) with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Who Have Received Prior Treatment That Includes Lenalidomide (LEN) and Bortezomib (BORT): Phase 2 Results [abstract No: 634]. *ASH: Blood ASH Meeting* 2011;118.
- [26] Lacy MQ, Kumar S, LaPlants BR, et al. Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Relapsed Myeloma: Long Term Follow-up and Factors Predicting

- Outcome in 345 Patients [abstract No: 201]. ASH: Blood ASH Meeting Abstract 2012.
- [27] Lacy MQ, Laumann K, LaPlants BR, et al. Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed Myeloma: Results of 225 Patients Treated in Five Cohorts over Three Years [abstract no: 3963]. ASH: Blood ASH Meeting Abstract 2011.
- [28] Leleu X, Attal M, Bertrand A, et al. Pomalidomide plus low dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide refractory multiple myeloma: IFM 2009-02. *Blood* 2013;121:1968-1975.
- [29] Matous JV, Siegel DS, Duong HK, et al. MM-008: A Phase 1 Trial Evaluating Pharmacokinetics and Tolerability of Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) With Renal Impairment. [Poster no: 772]. EHA: Haematologica EHA Poster Session 2013.
- [30] Matous J, Siegel DS, Duong HK, et al. MM-008 trial: Pharmacokinetics (PK) and tolerability of pomalidomide plus low-dose dexamethasone (POM plus LoDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients with renal impairment (RI) [abstract: 8585]. ASCO: J Clin Oncol Abstract 2013.
- [31] Weisel K, et al. MM-003 Phase 3 Study of Pomalidomide in Combination With Low-Dose Dexamethasone (POM + LoDEX) vs. High-Dose Dexamethasone (HiDEX) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): POM + LoDEX Is Beneficial for Elderly Patients (>65 Years of Age). Oral presentation at: American Society of Hematology 2013. December 7-10; New Orleans, LA.
- [32] Dimopolous M, Lacy MQ, Moreau P, et al. Pomalidomide in Combination with Low-Dose dexamethasone: Demonstrates a Significant Progression Free Survival and Overall Survival Advantage in Relapsed/Refractory MM: A Phase 3, Multicenter, Randomized. Open Label Study [abstract No: 6]. ASH: Blood ASH Meeting Abstract 2012.
- [33] Larocca A, Montefusco V, Oliva S, et al. Pomalidomide Cyclophosphamide and Prednisone is Active in Lenalidomide Relapsed/Refractory Multiple Myeloma [abstract No: O-5]. IMW: Clinical Lymphoma. Myeloma & Leukemia Meeting Abstract 2013.
- [34] Mark TM, Boyer A, Rossi A, et al. ClaPD (Clarithromycin, Pomalidomide, Dexamethasone) Therapy in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma [abstract No: 77]. ASH: Blood ASH Meeting Abstract 2012.
- [35] Berenson JR, Hilger J, Klein L, et al. Pomalidomide + Pegylated Liposomal Doxorubicin in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma [abstract No: P-140]. IMW: Clinical Lymphoma. Myeloma & Leukemia Meeting Abstract 2013.
- [36] Baz R, Shain KH, Alsina M, et al. Oral weekly Cyclophosphamide in combination with omalidomide and Dexamethasone for Relapsed and Refractory Myeloma: Report of the Dose Escalation Cohort [abstract No: 4062]. ASH: Blood ASH Meeting Abstract 2011.
- [37] Staudmauer E, Shah J, Abonour R, et al. Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone (CPomd) for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): A Phase I/II Trial [abstract No: P-250]. IMW: Clinical Lymphoma. Myeloma & Leukemia Meeting Abstract 2013.
- [38] Vij R, Richardson PG, Siegel DS, et al. Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone (POM+LoDEX) in RRMM: Analyses Based on Prior Therapy and Renal Function [abstract No: P-170]. IMW: Clinical Lymphoma. Myeloma & Leukemia Meeting Abstract 2013.
- [39] Matous J, Siegel DS, Duong HK, et al. MM-008 trial: Pharmacokinetics (PK) and tolerability of pomalidomide plus low-dose dexamethasone (POM plus LoDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients with renal impairment (RI) [abstract: 8585]. ASCO: J Clin Oncol Abstract 2013.
- [40] Lacy MQ, Gertz MA, Hayman SR, et al. Pomalidomide (CC-4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). *Leukemia* 2010;24:1934-1939.
- [41] Richardson PG, Siegel D, Vij R, et al. Safety and efficacy of pomalidomide with or without low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: long-term follow-up of patients enrolled in the MM-002 phase 2 trial. Poster P768, EHA, June 13-16 2013.
- [42] San Miguel JF, 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 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1055-1066.
- [43] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01324947>
- [44] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01712789>