

Pomalidomid: nová imunomodulačná látka v liečbe mnohopočetného myelómu

MUDr. Ľubica Roziaková, PhD.^{1,2}, doc. MUDr. Martin Mistrík, PhD.¹, doc. MUDr. Angelika Bátorová, PhD.¹

¹Klinika hematológie a transfuziológie LF UK a UN Bratislava

²Ústav patologickej fyziológie LF UK Bratislava

Mnohopočetný myelóm (MM) je druhá najčastejšia hematologická malignita a aj napriek pokrokom v liečbe MM ostáva naďalej nevyliciteľným ochorením s potrebou hľadania nových liečebných možností. Pomalidomid je účinná druhogeneračná imunomodulačná látka s priamym antiproliferatívnym, proapoptotickým a antiangiogénnym účinkom, ako aj s modulačným účinkom na kostnú resorpciu a imunitný systém. V tomto článku sumarizujeme výsledky III. fázy klinickej štúdie, ktorá porovnávala účinnosť a bezpečnosť pomalidomidu v kombinácii s nízкодávkovým dexametazonom oproti vysokodávkovému dexametazónu u pacientov s refraktérnym alebo relabujúcim a refraktérnym MM.

Kľúčové slová: mnohopočetný myelóm, pomalidomid.

Pomalidomide: the new immunomodulatory agent for the treatment of multiple myeloma

Multiple myeloma (MM) is the second most common hematological malignancy and despite recent advances in the MM-treatment, the disease still remains incurable; necessitating a search for new therapeutic agents. Pomalidomide is a potent second-generation immunomodulatory agent with direct antiproliferative, pro-apoptotic, and antiangiogenic effects, as well as modulatory effects on bone resorption and on the immune system. In this report we provide a summary of results from a phase III trial that compared the efficacy and safety of pomalidomide plus low-dose dexamethasone with high-dose dexamethasone in patients with refractory or relapsed and refractory MM.

Key words: multiple myeloma, pomalidomide.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(3): 163–164

Úvod

Mnohopočetný myelóm (MM) je druhá najčastejšia hematologická malignita, ktorá aj napriek novým liečebným možnostiam zostáva u väčšiny pacientov nevyliciteľným ochorením. Medián celkového prežívania pacientov s relabujúcim a refraktérnym myelómom, ktorí už vyčerpali liečbu proteázomovými inhibítormi a imunomodulačnými liekmi je 9 mesiacov (1). Preto je potrebné zavádzanie ďalších nových účinných liekov.

V súčasnosti novým liekom u pacientov s mnohopočetným myelómom je pomalidomid, ktorý je od 5. 8. 2013 registrovaný v Európskej únii na liečbu relabujúceho/refraktérneho myelómu u pacientov aspoň s dvomi predchádzajúcimi líniami s lenalidomidom aj bortezomibom, pričom došlo k progresii ochorenia pri poslednej línii. Pomalidomid je imunomodulačná látka s priamym antimyelómovým a imunomodulačným účinkom a súčasne liekom inhibujúcim podporu stromálnych buniek pre rast nádorových buniek mnohopočetného myelómu. Okrem toho pomalidomid inhibuje proliferáciu bunkových línii mnohopočetného myelómu rezistentných na lenalidomid a v kombinácii s dexametazonom pôsobí tak na bunkové línie citlivé na lenalidomid, ako aj na tie, ktoré sú rezistentné na lenalidomid a indukuje tak apoptózu nádorových buniek (2, 3).

Klinická štúdia MM-003

Účinnosť pomalidomidu bola dokázaná vo viacerých klinických štúdiách (4 – 6). Ústrednou a zároveň registračnou štúdiou sa stala otvorená, randomizovaná, multicentrická štúdia fázy III (MM-003) porovnávajúca účinnosť a bezpečnosť pomalidomidu (POM) v kombinácii s nízкодávkovým dexametazónom (LoDex) oproti vysokodávkovému dexametazónu (HiDex) u pacientov s refraktérnym alebo relabujúcim a refraktérnym MM, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba bortezomibom a lenalidomidom (6). Do štúdie bolo randomizovaných 455 pacientov v pomere 2 : 1 (302 pacientov v ramene pomalidomid + nízкодávkový dexametazón a 153 pacientov v ramene s HiDex). Maximálna tolerovateľná a bezpečná dávka pomalidomidu bola stanovená na 4 mg p. o. počas 21 dní v 28-dňových cykloch (4). Podávanie pomalidomidu počas 28 dní v 28-dňových cykloch nepreukázalo vyššiu účinnosť a navyše táto schéma si vyžadovala častejšie podávanie rastových faktorov (5). V kombinácii s pomalidomidom pacienti dostávali nízкодávkový dexametazón v dávke 40 mg p. o. v deň 1, 8, 15 a 22, u pacientov nad 75 rokov bola dávka redukovaná na 20 mg v uvedených dňoch. Vysokodávkový dexametazón bol podávaný v dávke 40 mg p. o. v deň 1 – 4, 9 – 12, 17 – 20. Predbežná analýza sa realizovala po objavení sa

134 úmrtí a po odslepení štúdie až 76 pacientov v ramene s HiDex prešlo na liečbu pomalidomidom. Až 95 % pacientov v ramene s pomalidomidom bolo rezistentných na lenalidomid, 79 % na bortezomib a 75 % pacientov bolo rezistentných na obidva lieky. S mediánom sledovania 10 mesiacov sa zaznamenalo v ramene s pomalidomidom a nízкодávkovým dexametazónom zníženie miery progresie o 52 %. Obdobie prežívania bez progresie (PFS) bolo v ramene s pomalidomidom a nízкодávkovým dexametazónom 4,0 mesiaca a v ramene s HiDex bolo 1,9 mesiaca (pomer rizika – hazard ratio, HR = 0,48; 95 % interval spoľahlivosti – confidence interval, (95 % CI) = 0,39 – 0,60; $p < 0,001$) a čas do progresie (TTP) bol signifikantne dlhší v ramene s pomalidomidom a LoDex (4,7 mesiaca vs. 2,1 mesiaca; HR 0,46; 95 % CI 0,36 – 0,59; $p < 0,0001$). U pacientov liečených pomalidomidom a LoDex bolo zistené zlepšené celkové prežívanie (OS) (12,7 mesiaca vs. 8,1 mesiaca; HR 0,74; 95 % CI 0,56 – 0,97; $p = 0,03$). Avšak údaj o OS je podhodnotený, pretože v čase analýzy 50 % pacientov zaradených do ramena s HiDex dostávalo pomalidomid. Celkový počet odpovedí bol signifikantne vyšší u pacientov s pomalidomidom a LoDex oproti kontrolnému ramenu (31 % vs. 10 %; odds ratio – pomer pravdepodobností, OR = 4,22; 95 % CI 2,35 – 7,58; $p < 0,0001$).

Medzi najčastejšie nežiaduce účinky pomalidomidu patrí myelosupresia. Z hematologickej toxicity 3. a 4. stupňa prevládala u pacientov liečených pomalidomidom a LoDex oproti pacientom v ramene s HiDex neutropénia (48 % vs. 16 %), podobné zastúpenie mala anémia (33 % vs. 37 %) a trombocytopenia (22 % vs. 26 %). Infekčné komplikácie boli porovnateľné v oboch ramenách (POM + LoDex 30 % vs. HiDex 24 %), febrilná neutropénia sa objavila u 10 % pacientov s pomalidomidom. Substitúciu rastovými faktormi dostalo 43 % pacientov, 67 % pacientov si vyžadovalo prerušenie liečby a 27 % redukcii dávky v ramene s pomalidomidom a LoDex. Neutropénia sa najčastejšie vyskytovala v priebehu prvých cyklov liečby pomalidomidom a LoDex. Pri použití tromboprofilaxie sa venóznym tromboembolizmus vyskytol u 2 % pacientov s pomalidomidom a 1 % pacientov s HiDex. Z ostatných nežiaducich účinkov sa u pacientov s pomalidomidom v porovnaní s kontrolným ramenom vyskytovala periférna polyneuropatia akéhokoľvek stupňa (15 % vs. 11 %, pričom polyneuropatia 3. a 4. stupňa bola v oboch ramenách iba 2 %), únava sa vyskytovala iba 3. stupňa (5 % vs. 6 %), gastrointestinálna toxicita 3. stupňa (4 % vs. 2 %) a svalové kŕče a vyrážky rôzneho stupňa (16 % a < 10 %) u pacientov s pomalidomidom. Zo závažných nežiaducich účinkov 5. stupňa sa vyskytovali infekčné komplikácie (5 % v ramene s pomalidomidom vs. 11 % v ramene s HiDex).

Pomalidomid je metabolizovaný v pečeni a len 2 % aktívnej látky sa vylučuje v nezmenenom stave močom, preto nie je potrebné jeho dávku redukovať (7). Účinnosť a bezpečnosť pomalidomidu však bola zatiaľ sledovaná len u pacientov s miernym obličkovým postihnutím

(kreatinín klírens > 45 ml/min), pacienti s horšími renálnymi parametrami boli zo štúdie vylúčení. Ďalšie klinické údaje o možnosti podávania pomalidomidu u pacientov s ťažkým renálnym postihnutím (kreatinín klírens < 30 ml/min) a u dialyzovaných pacientov by mali priniesť výsledky aktuálne prebiehajúcich štúdií MM-008 a MM-013 (8). Pacienti s nepriaznivými cytogenetickými markermi, ktorí boli liečení pomalidomidom, dosiahli lepšie PFS a OS ako pacienti liečení vysokodávkovaným dexametazonom (9). Účinnosť a bezpečnosť pomalidomidu nebola ovplyvnená ani vekom. Pacienti starší ako 65 rokov mali podobný PFS ako pacienti mladší ako 65 rokov (6). Podobne boli zistené lepšie výsledky v súvislosti s kvalitou života u pacientov liečených pomalidomidom a LoDex oproti pacientom s HiDex (10).

Záver

Pomalidomid je veľmi účinný imunomodulačný liek s primeranou toxicitou a predstavuje ďalšiu liečebnú možnosť u pacientov s refraktérnym alebo relabujúcim a refraktérnym mnohočetným myelómom. V súčasnosti prebiehajú ďalšie klinické štúdie skúmajúce efektívnosť pomalidomidu v rôznych kombináciách a u rôznych skupín pacientov (ťažká renálna insuficiencia a dialyzovaní pacienti, pacienti s nepriaznivými cytogenetickými markermi).

Literatúra

1. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012;**26**:149–157.
2. Chanan-Khan AA, Swaika A, Paulus A, et al. Pomalidomide: the new immunomodulatory agent for the treatment of multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2013; Sep 6: doi: 10.1038/bcj.2013.38.

3. Rychak E, Mendy D, Shi T, et al. Pomalidomide and dexamethasone are synergistic in preclinical models of lenalidomide-refractory multiple myeloma (MM). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. (IMW Annu Meet Abstr) 2013;**13**(Suppl 1):abstract P-294.
4. Richardson P, Siegel D, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*. 2014; e-pub ahead of print 13 January 2014 doi:10.1182/blood-2013-11-538835.
5. Leleu X, Attal M, Arnulf B, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. *Blood*. 2013;**121**:1968–1975.
6. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;**14**:1055–1066.
7. Hoffmann M, Kaasserra C, Reyes J, et al. Absorption, metabolism and excretion of [¹⁴C] pomalidomide in humans following oral administration. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2013;**71**(2):489–501.
8. Matous J, Siegel DSD, 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). *J Clin Oncol (ASCO Annu Meet Proc)*. 2013;**31**(Suppl):abstract 8585.
9. Dimopoulos MA, Weisel KC, Song KW, et al. Final analysis, cytogenetics, long-term treatment, and long-term survival in MM-003, a phase 3 study comparing pomalidomide+low-dose dexamethasone (POM+LoDEX) vs high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood (ASH Annu Meet Abstr)* 2013;**122**(abstract 408).
10. San Miguel J, Weisel KC, Moreau P, et al. Quality of life improvements for pomalidomide+low-dose dexamethasone (POM+LoDEX) in relapsed and refractory MM (RRMM). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk (IMW Annu Meet Abstr)*. 2013;**13**(Suppl 1): abstract P-430.

MUDr. Ľubica Roziaková, PhD.
Klinika hematológie a transfuziológie
LF UK a UN Bratislava
Antoľská 11, Bratislava 851 07
lubica.roziakova@gmail.com

