

*Бессмельцев С.С.*

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального-медико-биологического агентства»*

## **РЕЖИМЫ НА ОСНОВЕ ПОМАЛИДОМИДА И ДЕКСАМЕТАЗОНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕФРАКТЕРНОЙ/РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ**

### **Резюме**

Помалидомид является иммуномодулирующим агентом, который в настоящее время является стандартом для лечения пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой (ММ) после воздействия леналидомида и ингибитора протеасомы. Помалидомид оказывает прямое воздействие на опухолевые клетки миеломы, активируя протеасомную деградацию факторов транскрипции Ikaros и Aiolos, а также косвенное путем модуляции иммунных реакций, взаимодействия со стромальными клетками костного мозга, и ингибирования ангиогенеза. В настоящем обзоре рассматриваются современные представления о клиническом использовании помалидомида у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами миеломы. Режим помалидомид-дексаметазон (Pd) применяется либо отдельно, либо в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. В нескольких исследованиях оценивалась эффективность и безопасность триплетов, содержащих помалидомид-дексамета-

зон + ингибиторы протеасомы, моноклональные антитела (даратумумаб, элотузумаб) у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами миеломы. Несколько триплетов на основе Pd в настоящее время одобрены FDA/EMA для этих пациентов. Помалидомид является одним из мощных инструментов, доступных для использования при рецидивах/рефрактерных формах ММ. Понимание синергических иммуномодулирующих эффектов помалидомида и других антимиеломных агентов и механизмов, преодолевающих клональную резистентность, потенциально позволит целенаправленно использовать тройные комбинации при каждом рецидиве. Помалидомид обладает управляемой и хорошо понятной токсичностью, является пероральным агентом и не требует коррекции в случае выявления почечной недостаточности.

**Ключевые слова:** помалидомид, иммуномодулирующие агенты, рецидивы/рефрактерные формы множественной миеломы, тройные комбинации

*Bessmeltsev S.S.*

*Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology*

## **POMALIDOMIDE- AND DEXAMETHASONE-BASED REGIMENS IN THE TREATMENT OF REFRACTORY/ RELAPSED MULTIPLE MYELOMA**

### **Abstract**

Pomalidomide is a potent immunomodulatory agent that is currently a standard

of care backbone for the treatment of multiple myeloma (MM) patients in the relapsed/ refractory setting after exposure to lenalidomide and a proteasome inhibitor. Pomalidomide has direct myeloma cell tumoricidal effects by activating proteasomal degradation of Ikaros and Aiolos transcription factors and also indirect effects by modulation of immune responses, interaction with bone marrow stromal cells, and inhibition of angiogenesis. The present review addresses current knowledge regarding the clinical use of pomalidomide in relapsed myeloma patients. The pomalidomide-dexamethasone (Pd) regimen is used either alone or in combination with other antitumor drugs. Several studies evaluated the efficacy and safety of triplets containing

pomalidomide-dexamethasone + proteasome inhibitors, monoclonal antibodies (daratumumab, elotuzumab) in relapses/refractory myeloma patients. Several Pd-based triplets are currently approved by the FDA/EMA for these patients. Pomalidomide is one of the powerful tools available for use in relapsed/refractory myeloma patients. Understanding the synergistic immunomodulatory effects of pomalidomide and other antimyelomic agents and mechanisms that overcome clonal resistance will potentially allow the targeted use of triple combinations for each relapse. Pomalidomide has a controlled and well-understood toxicity, is an oral agent and does not require correction in case of detection

**Keywords:** pomalidomide, immunomodulatory agents, relapsed/refractory multiple myeloma, triplet combinations

За несколько последних десятилетий внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов произвело революцию в терапевтическом ландшафте множественной миеломы (ММ) [1,2]. Иммуномодулирующие агенты (IMiD), ингибиторы протеасом (PI), моноклональные антитела против CD38, используемые в двойных и тройных комбинациях, а в последнее время CAR-T клеточная терапия (Chimeric Antigen Receptor T-Cell, или Т-клетки с химерным антигенным рецептором) и биспецифические антитела значительно увеличили частоту и глубину ответов, повысили бессобытийную (PFS) и общую выживаемость (OS) у пациентов с ММ. Однако несмотря на достижения в терапевтической области ММ, наступление рецидив неизбежно [3,4]. Причем с каждым рецидивом развивается генетическая гетерогенность и лекарственная устойчивость, что, как правило, требует перевода на новый класс лекарственных средств или на агент второго/третьего поколения того же класса с рациональными комбинациями для усиления ответа [1,5].

Решение о лечении таких пациентов становится все более сложным. Результаты многоцентровых клинических исследований, опубликованные в последние годы, убедительно продемонстрировали улучшенные результаты ответа и выживаемости при использовании триплетов, включающих по крайней мере два активных препарата и стероиды в сравнении с дуплетами. Устойчивость к одному или нескольким препаратам, в частности к иммуномодулирующему агенту и ингибиторам протеасомы, имеет особенно плохие результаты выживаемости, что является одним из наиболее важных факторов, влияющих на выбор терапии у пациента с прогрессированием заболевания [6].

Однако оптимальная стратегия при рецидивах, рефрактерных формах ММ (РРММ), действительно нередко представляет собой проблему и требует анализа 3 групп факторов: 1) связанных со специфическим лечением (тип предшествующей терапии, глубина и продолжительность предшествующего ответа, чувствительность/рефрактерность к предшествующей терапии, безопасность/переносимость предшествующей терапии); 2) связанных с заболеванием (клинический или биохимический рецидив, агрессивность рецидива и темпы развития болезни, факторы риска, время до развития рецидива); 3) связанных с пациентом (возраст/ослабленность, почечная недостаточность, коморбидность, соматический статус, предпочтение пациента) [7-10].

Помалидомид (Pom) – иммуномодулирующий агент, который получил одобрение FDA и EMA в 2013 году для лечения пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ММ после воздействия леналидомида и ингибиторов протеасом (обычно бортезомиб). Помалидомид плюс низкие дозы дексаметазона (Pd) считается основой для нескольких тройных комбинаций, одобренных для использова-

ния при РРММ [11-13].

Представленный обзор охватывает данные научных и клинических испытаний, которые демонстрируют центральную роль помалидомида в лечении рецидивирующей/рефрактерной ММ.

Помалидомид является производным глутаминовой кислоты (4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione). Это химический аналог талидомида и леналидомида с более мощным и менее токсичным профилем [14]. Препарат назначается перорально, быстро усваивается и метаболизируется в печени через CYP3A4 и CYP1A21. Установлено, что помалидомид способен подавлять опухолевые клетки как в результате прямой цитотоксичности, в частности, через ингибирование NF-κB, так и опосредованно, через воздействие на Т-/NK-клеточный иммунитет и стромальное микроокружение с подавлением экспрессии IL-6, IL-1β и TNF-α. Помалидомид существенно снижает активность TP53-связанной протеинкиназы, которая является основным регулятором функции белка P53, что в конечном итоге приводит к активации апоптоза через p53-MYC-зависимые и независимые сигнальные пути. Мишенью для всех иммуномодулирующих средств является специфический белок цереблон (ген CRBN, локализация 2p26.3), выполняющий в клетках функцию E3-убиквитин-лигазы [15-17].

Цереблон образует комплекс с такими белками, как куллин 4a и ROC1. В результате взаимодействия IMiD с цереблоном запускается убиквитинирование и протеосомная деградация белков Ikaros и Aiolos, которые представляют собой специфические В-клеточные факторы транскрипции, регулирующие процессы пролиферации и дифференцировки миеломных клеток. В исследованиях *in vitro* помалидомид проявлял высокую антипролиферативную и антиангиогенную активность, а также выраженный проапоптотический эффект. Он повышал активность ингибитора циклинзависимой киназы p21WAF1, что приводило к блокированию клеточного цикла в фазе G0/G1 и тормозило пролиферацию опухолевых клеток. Подавлял продукцию и активность цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6 и интерлейкина-1β, являющихся факторами роста клеток миеломы, снижал выживаемость миеломных клеток, повышал синтез противовоспалительных цитокинов – IL-10, IL-12, MIP1α и RANTES, через секрецию VEGF блокировал ангиогенез [18-20].

Помалидомид оказывает отчетливое влияние на иммунную систему за счет стимуляции Т-лимфоцитов и активации NK-клеток, что вызывает лизис опухолевых клеток. Антимиеломное действие помалидомида проявляется также через модуляцию экспрессии генов в клетках миеломы, включая p21WAF1 и IRF4 [21]. В исследованиях *in vitro* показано, что помалидомид оказывает влияние как на чувствительные, так и на резистентные

к леналидомиду клетки миеломы [22]. Низкая концентрация мРНК цереблону является одной из причин резистентности к IMiD, в то время как высокий уровень является предиктором ответа и более длительной выживаемости больных, получающих IMiD.

Кроме того, в исследованиях с клеточными культурами костного мозга установлено, что помалидомид, как и талидомид, ингибировал образование и дифференцировку остеокластов на ранних стадиях, восстанавливая нарушенное соотношение в системе RANKL/OPG и снижая активность фактора транскрипции PU-1, что предотвращало разрушение костной ткани [23].

В настоящее время в мире накоплен вполне достаточный клинический опыт по применению помалидомида. Первые работы были ориентированы на поиск оптимального режима терапии и максимальной переносимой дозы (МПД).

Помалидомид первоначально протестирован как один агент в непрерывном (дни 1-28) режиме, и было обнаружено, что МПД составляет 2 мг в день, при этом токсичность, ограничивающая дозу, характеризовалась нейтропенией (60% пациентов имели нейтропению 3/4 ст.) и тромбозом глубоких вен. Однако исследования показали, что эффективность Pom в качестве одного агента ограничена у пациентов с РРММ [24]. В последующих работах был выявлен синергизм помалидомида с дексаметазоном, что явилось основанием для тестирования этой комбинации.

По результатам исследования Lacy M.Q. et al., среди 60 больных с РРММ, получавших Pom 2 мг/день плюс низкие дозы дексаметазона (Pd), почти две трети (40% пациентов с рефрактерностью к леналидомиду) достигли ответа [25]. В 2013 году в североамериканское исследование II фазы CC4047-MM-002 продемонстрировало целесообразность прерывистого графика приема помалидомида с дексаметазоном (дни 1-21-й в 28-дневном цикле) с МПД 4 мг [26]. Этот режим дозирования был оценен у 221 сильно предлеченных пациентов (медиана числа линий предшествующей терапии 5), которые были рандомизированы на 2 группы для получения помалидомида+низкие дозы дексаметазона (n = 113) или только помалидомида (n = 108) [26,27]. Частота общего ответа (ЧОО) составила 33% против 18%, а медиана выживаемости без прогрессирования (mPFS) – 4,2 месяца против 2,7 месяцев (HR = 0,68) в группах Pd и Pom соответственно. Выявлены различия и при расчете OS – 16,5 и 13,6 мес. при медиане наблюдения 14,2 мес. Нейтропения 3/4 степени наблюдалась у 41%, тромбоз глубоких вен – у 2% пациентов (все пациенты получали аспирин в качестве профилактики тромбозов). Примечательно, что рефрактерность к леналидомиду или к леналидомиду и бортезомибу не влияла на исходы терапии. Обращено было внимание на выраженную активность

режима Pd у пациентов с t(4;14) или делецией 17p в сравнении с Pom. Таким образом, исследование показало, что 28-дневный цикл Pom (4 мг/сут в 1-21-й день каждого цикла) в комбинации с малыми дозами дексаметазона (40 мг/нед.) обладает более отчетливой противоопухолевой активностью, в том числе при двойной рефрактерности, в сравнении с монорежимом помалидомида, что демонстрирует очевидный синергизм помалидомида и дексаметазона.

Весьма важным для клинической практики представляется исследование, цель которого состояла в том, чтобы окончательно определить безопасность и эффективность 2-х разовых доз Pom (4 мг в день и 2 мг в день) у пациентов, рефрактерных как к бортезомибу, так и к леналидомиду (двойная рефрактерность) [28,29]. В исследование было включено 70 пациентов с РРММ (35 пациентов лечились помалидомидом по 2 мг в день, а 35 получали 4 мг в день). Помалидомид назначался внутрь ежедневно с 1-го по 28 дни; дексаметазон 40 мг – 1, 8, 15 и 22 дни каждого цикла. Для тромбопрофилактики все пациенты получали аспирин 325 мг один раз в день. Однако по усмотрению врача пациентам было разрешено заменить аспирин либо низкомолекулярным гепарином, либо варфарином. Медиана количества числа линий предшествующей терапии в каждой группе составила 6; медиана периода от диагноза до включения в исследование 57 мес. (2-мг) и 72 мес. (4-мг). Пятнадцать (56%) пациентов с 2 мг и 21 (60%) пациентов с 4 мг были классифицированы как пациенты с высоким цитогенетическим риском.

Как видно из данных таблицы 1, частота подтвержденных ответов ( $\geq 40$ ) была сходной. Однако для более четкого представления был проведен анализ с учетом достижения не менее, чем минимального ответа (МО). Выяснилось, что при общей частоте ответа равной 49%, в группе пациентов, получавших помалидомид 2 мг, 5 (14%) больных достигли очень хорошего частичного ответа (VGPR), 4 (11%) – частичного ответа (ЧО) и 8 (23%) – МО. При использовании дозы 4 мг ЧОО составила 43%, включая полный ответ (ПО) у 1 (3%) пациента, VGPR у 3 (9%), ЧО у 6 (17%), МО у 5 (14%). Медиана времени до ответа составила 1 мес. (диапазон 0,8-4 мес.) для группы больных, принимавшей Pom 2 мг, и 2 мес. (диапазон 0,9-7,2 мес.) – 4 мг. 16 пациентов в когорте, получавшей 2 мг, увеличили дозу помалидомида с 2 мг/сут до 4 мг/сут. Лишь у 2 пациентов состояние улучшилось от стабилизации до МО.

**Результаты лечения больных ММ при использовании 2-х доз помалидомида (2 мг vs 4 мг)**

	2 мг (n = 35)	4 мг (n = 35)
Подтвержденный ответ	26% (95% CI: 12-43)	28% (95% CI: 14-46)
Нет ответа	9	10
ПО	0	1
VGPR	5	3
ЧО	4	6
МО	8	5
SD	12	11
PD	3	8
NE	3	1
Медиана времени до ответа	1 мес. (диапазон: 0,8-3,9)	1,7 мес. (диапазон: 0,9-7,2)
Общая выживаемость	NA	NA
6-месячная, %	78% (95% CI = 65-94)	67% (95% CI = 52-86)
Беспрогрессивная выживаемость (медиана)	6,5 мес. (95% CI = 3,9-8,9)	3,2 мес. (95% CI = 1,9-8,6)
6-месячная, %	56% (95% CI = 41-75)	34% (95% CI = 21-55)

*Примечание. CI – доверительный интервал; ПО – полный ответ; VGPR – очень хороший частичный ответ; PR – частичный ответ; МО – минимальный ответ; SD – стабилизация заболевания; PD – прогрессирование болезни; NE – не оценивалось; NA – не достигнуто; CI – доверительный интервал.*

Результаты цитогенетических исследований и FISH были доступны у 62 больных, у 36 выявлен высокий риск. Ответы были зарегистрированы у 13 (21%) больных (VGPR – 5 больных, ЧО – 4 и МО – 4). Медиана PFS составила 6,5 месяцев (95% CI = 3,9-8,9) в группе больных, получавших 2 мг Pom, и 3,2 месяца (95% CI = 1,9-8,6) – 4 мг. Медиана OS не достигнута ни в одной из групп. Общая выживаемость за 6 месяцев составила 78% (95% HR = 65-94) и 67% (95% HR = 52-86) соответственно. Результаты лечения пациентов приведены в таблице 1.

Лечение в обеих группах больных переносилось вполне удовлетворительно. Гематологическая токсичность 3 или 4 степени наблюдалась у 83% (2 мг) и 80% (4 мг) больных, а с определенностью связанная с терапией – у 71% и 74% соответственно. Негематологическая токсичность 3 или 4 степени выявлена у 69% (2 мг) и 54% (4 мг) больных, причем связанная с терапией гораздо реже – 26% и 26%. Наиболее часто больные предъявляли жалобы на усталость (2 мг: 88%; 4 мг: 91%), но при этом 3/4 степень была абсолютно идентичной (по 9% в обеих группах). Пневмония зарегистрирована только у 2 пациентов (2 и 3 ст.), получавших 4 мг помалидомида. Среди неблагоприятных событий, приведших к отмене препарата, следует выделить сыпь (1 пациент, 2 мг), повышение уровня билирубина (1 пациент, 4 мг), нейропатию (1 пациент, 4 мг). У 28 (80%) больных, получавших Pom 2 мг, и у 31 (89%), получавших 4 мг,

наблюдалась симптоматика нейропатии (18 – 1 ст, 10 – 2 ст. и 24 – 1 ст., 6 – 2 ст., 1 – 3 ст. соответственно). Тромбоз глубоких вен возник у 2 пациентов (6%; 2 мг) и 1 пациента (3%; 4 мг) [28,29].

Таким образом, представленные здесь данные подтверждают активность режима помалидомид+дексаметазон. В этом исследовании оценена эффективность 2 дозовых режимов помалидомида – 2 мг и 4 мг в комбинации с низкими дозами дексаметазона у больных ММ с двойной рефрактерностью. Показана их высокая, но равнозначная эффективность, как, впрочем, и переносимость. Стандартом считается разовая доза помалидомида, равная 4 мг. Однако в представленном исследовании увеличение дозы помалидомида с 2 до 4 мг не выявило убедительных преимуществ. Так, частота общего ответа и медиана PFS не имели существенных различий – 26% и 28%, 6,5 и 3,2 мес. соответственно. Показатели 6-месячной выживаемости 78% и 67% намного выше, чем можно было ожидать у таких тяжело предлеченных больных ММ. Полученные результаты указывают на практическую пользу использования 2-х дозовых режимов, что, безусловно, расширяет грани возможности помалидомида при терапии ММ.

Эффективность двойной комбинации (помалидомид+дексаметазон) подтверждена в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы ММ-003, в которое вошло 455 больных раз-

личного возраста с рецидивом и рефрактерностью к предшествующей терапии (> 2 линий, медиана 5), в том числе к бортезомибу и/или леналидомиду, а 338 больных были рефрактерны к бортезомибу и леналидомиду, т. е. имели двойную рефрактерность. 302 пациента получали 28-дневный цикл Rom и низких доз дексаметазона (LoDEX) (Rom 4 мг, дни 1–21 и LoDEX 40 мг, пациентам >75 лет – 20 мг, дни 1, 8, 15, 22). В группе сравнения 153 пациента получали 28-дневный цикл высоких доз дексаметазона (HiDEX – 40 мг или 20 мг пациентам старше 75 лет, дни 1–4, 9–12, 17–20) [30]. Лечение продолжалось до прогрессии или до непереносимой токсичности. Согласно данным исследования, при медиане наблюдения 10 мес., mPFS была существенно выше в группе больных, получавших Rom+LoDEX, чем HiDEX (4,0 мес. vs 1,9 мес.,  $P < 0,0001$ ), а медиана OS – 12,7 и 8,1 мес. ( $P = 0,0285$ ) соответственно. Частота общего ответа в группе Rom+LoDEX составила 31%, а HiDEX – 10% ( $p < 0,001$ ), в том числе VGPR – 5% и <1%, ЧР – 26% и 9%. Прогрессия наблюдалась в 10 % и 27 % случаев соответственно.

После перевода больных из группы HiDEX, в связи с отсутствием ответа/прогрессированием на фоне HiDEX, в группу Rom+LoDEX, улучшение общей выживаемости больных было значительным. Медиана выживаемости после прогрессирования была больше у пациентов, для которых лечение высокими дозами дексаметазона было заменено на помалидомид в сочетании с низкими дозами дексаметазона. При этом медиана OS при лечении Rom+LoDEX более чем в 2 раза превысила этот показатель при лечении HiDEX [30].

Как известно, у больных ММ нередко выявляются комплексные поломки с числовыми и структурными аберрациями [t(4;14), t(14;16), del(17p), мутация p53, амплификация 1q], что позволяет установить высокий риск, свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и снижает показатели безрецидивной и общей выживаемости [1,31,32]. Лечение этой категории больных представляет серьезную проблему. В этой связи следует отметить, что помалидомид хорошо зарекомендовал себя при лечении больных ММ из группы высокого цитогенетического риска.

Хромосомные нарушения в исследовании MM-003 были выявлены в обеих группах больных: у 15 % больных каждой группы определялась del(17p), а у 15% больных из группы Rom+LoDEX и у 10 % – HiDEX обнаружена t(4;14). Делеция 17p определяет плохой прогноз, когда она обнаруживается в 60% и более ядер опухолевых клеток [32].

В группе Rom+LoDEX mPFS среди пациентов высокого риска, особенно в случае del(17p), не отличалась от таковой пациентов стандартного риска и была значимо выше, чем у больных из группы HiDEX. Аналогичные результаты обнаружены и при анализе общей выживаемости. Существенные различия наблюдались в показателях общего ответа

в группах цитогенетического риска. У пациентов с del(17p), получавших Rom+LoDEX, ЧОО была сходна с таковой у пациентов из группы стандартного риска и гораздо ниже при использовании HiDEX.

Подтверждением является исследование MM-002, в котором дуплет помалидомид плюс низкие дозы дексаметазона также показал активность у пациентов с del17p и/или t(4;14) [33]. Для сравнения, в целом среди пациентов, получавших помалидомид плюс низкие дозы дексаметазона (Pd), mPFS составила 4 месяца, ЧОО – 33%; при высоком риске – 3 мес. и 23% соответственно. В исследовании фазы II (NCT01177735) изучалось использование монорежима помалидомида у пациентов с RPMM с высоким риском, который определялся профилированием экспрессии генов, повышенной активностью ЛДГ или наличием аномальной цитогенетики. Помалидомид и у этой категории больных проявил активность, сходную с указанной выше – ЧОО составила 28% [34].

Однако весьма примечательный факт, на который следует обратить внимание: лучшие результаты по частоте ответов и показателей PFS получены при обнаружении del(17p), чем t(4;14). Это подтверждается исследованием IFM 2010–02, в котором при применении режима терапии Rom+LoDEX пациентам с рецидивами/рефрактерными формами ММ с t(4;14), del(17p) медианы PFS и OS в целом составили 3,0 и 12,0 мес. соответственно. Между тем отдаленные результаты оказались неожиданными – они были гораздо лучше среди больных с del(17p), чем с t(4;14). Так, mPFS составила 8,0 и 3,0 мес., а OS – не достигнута и 9,0 мес. соответственно [35].

Таким образом, эффективность и существенные преимущества помалидомида в комбинации с низкими дозами дексаметазона перед применением высоких доз дексаметазона очевидны. Комбинация Pd проявила себя, во-первых, у больных в продвинутых стадиях заболевания с рецидивом и рефрактерностью, в том числе, с двойной рефрактерностью, во-вторых, в группе высокого цитогенетического риска, причем главным образом в случае выявления del(17p).

Почечная недостаточность (ПН) нередко встречается при ММ [1]. Примерно, у 20–30% больных ММ почечная недостаточность выявляется уже при постановке диагноза, в том числе 2–13% из них нуждаются в гемодиализе. При рецидивах число больных с ПН удваивается. ПН является фактором неблагоприятного прогноза, негативно влияя на выживаемость. В связи с этим, пациентам с признаками почечной недостаточности (клиренс < 60 мл/мин) рекомендуется использовать препараты, которые в минимальных количествах выделяются почками и не ухудшают их функцию. Среди препаратов, которые можно без опасения использовать у этой категории больных, хорошо зарекомендовал себя помалидомид, что продемонстрировано в исследовании

ММ-002, ММ-003, ММ-010.

Помалидомид, в отличие от леналидомида, метаболизируется в печени с помощью цитохрома P450, главным образом с участием изоэнзимов CYP1A2 и CYP3A4 и в меньшей степени CYP2C19 и CYP2D6. В связи с этим не следует помалидомид назначать одновременно с такими препаратами из группы фторхинолонов, как ципрофлоксацин и эноксацин, которые являются ингибиторами CYP1A2 и могут увеличить риск развития нежелательных явлений.

Только 2% введенного неизмененного помалидомида выводится с почками. Причем фармакокинетические параметры помалидомида не меняются у пациентов с ПН в сравнении с пациентами с сохраненной функцией почек.

В исследовании ММ-010 признаки почечной недостаточности (клиренс креатинина <60 мл/мин) наблюдались у 36% из 452 пациентов [36]. Как показало исследование, различий в частоте основных гематологических и негематологических нежелательных явлений (НЯ) III-IV ст. между пациентами с почечной недостаточностью и без таковой не было обнаружено. Еще более демонстративно исследование ММ-02, в котором комбинация Pom+LoDex успешно использована у пациентов с различной степенью тяжести ПН (клиренс креатинина >60 мл/мин, 45-60 мл/мин, <45 мл/мин). В целом НЯ 3/4 степени были сопоставимы по типу и частоте между группами, т.е. не зависели от базовой функции почек пациентов [36].

Опубликованы результаты еще одного многоцентрового исследования фазы II (ММ-013), показавшего безопасность и эффективность этого режима у больных с РРММ, осложнённой почечной недостаточностью и нуждавшихся, в том числе, в гемодиализе [37]. В исследование было включено 3 группы больных с рецидивами/рефрактерными формами ММ и с почечной недостаточностью: А (n = 33) – умеренная (клиренс креатинина ≥30 но <45 мл/мин), В (n = 34) – тяжелая (< 30 мл/мин) без гемодиализа и С (n = 14) – тяжелая с гемодиализом. Медиана возраста больных — 72 (диапазон 52–86) года. Все больные ранее получали леналидомид, 97,5% – бортезомиб. Больным назначено лечение по программе Pom+LoDEX, которое проводилось до прогрессии или непереносимой токсичности. Общий ответ составил 39,4%, mPFS – 6,5 мес., OS – 17,7 мес. Нежелательные явления, потребовавшие снижения дозы помалидомида, составили 18,2%, 14,7% и 14,3% в группах А, В и С соответственно.

Таким образом, проведенное исследование убедительно показало, что помалидомид может применяться при ММ с почечной недостаточностью, включая пациентов на гемодиализе. Не требуется изменения дозы помалидомида. Следует лишь помнить, что в дни гемодиализа помалидомид принимается после выполнения процедуры.

Помалидомид неплохо проявил себя в терапии

экстрamedуллярных плазмоцитом, что, в частности показано в одном из исследований II фазы [38]. В исследование было включено 174 пациента с рецидивами/рефрактерными формами ММ, у 13 (7,5%) из которых диагностированы экстрamedуллярные плазмоцитомы. Помалидомид назначался в комбинации с малыми дозами дексаметазона. Согласно опубликованным данным, у 2 больных удалось достичь полного ответа и еще у 2-х – частичного ответа (ЧОО – 31%). Еще в одном исследовании в терапии 4 пациентов с РРММ и с мягкотканными экстрamedуллярными плазмоцитомами была использована комбинация помалидомида с пембролизумабом и низкими дозами дексаметазона [39]. У 1 пациента удалось добиться строгой полной ремиссии и у 2 — очень хорошего частичного ответа. У 4-го больного наблюдалась стабилизация, но после дополнительной лучевой терапии получен очень хороший частичный ответ. Для пациентов со столь плохим прогнозом полученные результаты двух исследований являются весьма существенными.

Несмотря на эффективность двухкомпонентной схемы Pd, к настоящему времени терапевтические варианты при РРММ значительно расширились и привели к появлению тройных комбинаций на основе помалидомида. Дуплет Pd одобрен при рецидивах/рефрактерных формах ММ в сочетании с ингибиторами протеасом (PI), моноклональными антителами CD38 (даратумумаб и изатуксимаб) и SLAMF7 (элотузумаб).

Результаты ключевых клинических исследований, которые привели к одобрению регулируемыми органами триплетов на основе Pd, представлены в таблице 2.

Комбинация помалидомид-дексаметазон и циклофосфамид (PCD) входит в число первых триплетов, которые уже используются. Возможность добавления циклофосфама к комбинации помалидомида и сниженных доз дексаметазона была протестирована в исследовании I-II фазы, т.е. было проведено сопоставление эффективности триплета Pom-LowDex+Cy и дуплета PomLow-Dex [40]. В исследование были включены больные, получившие более 2 линий предшествующей терапии, включая иммуномодуляторы и больных с рефрактерностью к леналидомиду. Дизайн исследования заключался в следующем. В фазе 1 (группа А, n = 10): Pom 4 мг 1-21-й дни 28-дневного цикла, Cy 300-500 мг внутрь 1, 8 и 15 дни, DEX 40 мг 1-4 и 15-18 дни первые 4 цикла, в последующем 1, 8, 15 и 22 дни.

**Таблица 2**

**Ключевые клинические исследования фазы II и III, оценивающие эффективность помалидомид-содержащих комбинаций при рецидивах/рефрактерных формах множественной миеломы**

Исследования	Фаза	Число больных	Комбинации, содержащие помалидомид	ORR ( $\geq$ PR)	PFS мес.	OS мес.	Нежелательные явления $\geq$ 3 стадии
<b>Дуплеты</b>							
Richardson et al.	II	221	Pd versus P	33% versus 18%	4,2 versus 2.7 HR = 0,68	16,5 versus 13,6	Нейтропения – 41%, DVT – 2%
Dimopoulos et al.	IIIb	682	Pd	32,6%	4,6	11,9	Нейтропения – 49,7%, Тромбоцитопения – 24,1%
Miguel et al.	III	302	Pd versus HDD	31% versus 10%	4 versus 1.9 HR = 0,48	5,0	Нейтропения – 48%, Инфекции – 30%
<b>Триплеты</b>							
Richardson et al.	III	559	PVd versus Vd	82,2% versus 50%	11,2 versus 7,1 HR = 0,61	20,6	Нейтропения – 44%, Тромбоцитопения – 22%, Анемия – 19%, Инфекции – 12,5%
Baz et al.	II	80	Pd versus PCD	39% versus 65%	4,4 versus 9.5	16,8 versus не достигнуто	Нейтропения – 52%, Тромбоцитопения – 15%, Анемия – 24%
Richardson et al.	III	307	Isa-Pd versus Pd	60,4% versus 35%	11,53 versus 6,5 HR = 0,596	25,6 versus 17,7 HR = 0,76	Нейтропения – 84.8%, Анемия – 70%, Тромбоцитопения – 31%
Dimopoulos et al.	II	117	Elo-Pd versus Pd	53% versus 26%	10,3 versus 4,7 HR = 0,54	29,8 versus 17,4 HR = 0,59	Нейтропения – 13%, тромбоцитопения – 8%, анемия – 10%, инфекции – 13%, гипергликемия – 8%
Bringhen et al.	II	45	KPd	64%	10,3	Не достигнуто	Нейтропения – 64%, Анемия – 11%, Тромбоцитопения – 13%, Инфекции – 11%
Shah et al.	I	32	KPd	50%	7,2	20,6	Гематологическая токсичность $\geq$ 60%
Chari et al.	Ib	103	Dara-Pd	59%	8,8	17,5	Нейтропения – 78%, IRR – 50%
Dimopoulos et al.	III	304	Dara-Pd versus Pd	69% versus 46%	12,4 versus 6,9 HR = 0,63	Незрелые данные	Нейтропения – 68%, Тромбоцитопения – 17%, Пневмония – 18%
White et al.	Ib	65	SPd	57%	12,2	Незрелые данные	Анемия – 32%, Нейтропения – 55%, Тромбоцитопения – 31%, Слабость – 11%
<b>Четверные комбинации</b>							
Yee et al.	II	48	Elo-PVD	61%	9,8	Не достигнуто	Нейтропения – 29%, Тромбоцитопения – 15%, Легочная инфекция – 27%, Гипофосфатемия – 15%
Jasielec et al.	Ib/II	22	D-KPd	86%	Не достигнуто	Не достигнуто	Нейтропения – 64%, Лимфопения – 36%, Фебрильная нейтропения – 18%, Слабость – 27%, Инфекции дыхательных путей – 23%

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*Примечание. Dara-Pd, daratumumab-Pd; D-KPd, daratumumab-KPd; DVT, тромбоз глубоких вен; Elo-Pd, elotuzumab-Pd; HDD, высокодозный дексаметазон; HR, соотношение рисков; IRR, инфузионные реакции; Isa-Pd, isatuximab-Pd; N/R, не достигнуто; ORR, общий ответ; OS, общая выживаемость; PCD, pomalidomide-cyclophosphamide-dexamethasone; Pd, pomalidomide-low-dose dexamethasone; PFS, беспрогрессивная выживаемость; PR, частичный ответ; PVD, pomalidomide-bortezomib-dexamethasone; SPd, Selinexor-Pd; Vd, bortezomib-dexamethasone.*

В фазе II больных рандомизировали на 2 группы: группа В (POM: 4 мг 1-21-й дни 28-дневного цикла, DEX: 40 мг 1, 8, 15 и 22-й дни, n = 30); группа С (POM 4 мг 1-21-й дни 28-дневного цикла, Су 400 мг внутрь 1, 8 и 15-й дни, DEX 40 мг 1, 8, 15 и 22-й дни, n = 30). Из больных с прогрессией в группе В была сформирована группа D, им был добавлен Су по 400 мг внутрь в 1, 8 и 15-й дни. Установлено, что ЧОО ответа в группе С была гораздо выше, чем в группе В (P = 0,325). Медиана PFS в группе В составила 4,4 мес., в группе С – 9,5 мес., а медиана OS – 16,8 мес. – не достигнута (P = 0,106) соответственно. Выявлено различие показателей выживаемости, несмотря на то что 17 больных из группы В перешло в группу D. Авторы обращают внимание на предикторы эффективности терапии – число линий предшествующей терапии, высокий цитогенетический риск, повышенный уровень  $\beta$ 2-микроглобулина. Однако весьма примечательно, что медиана OS при выявлении del(17p или t(4;14) при применении 2-х компонентной терапии (группа В – POM+LowDEX) была лучше, чем 3-х компонентной терапии (группа С – POM+LowDEX+Су) – 17,6 vs 7,5 мес., P = 0,09). Не оказало влияние на PFS (P = 0,593) и OS (P = 0,790) в группах В и С и число линий предшествующей терапии. То есть определяющим является помалидомид и добавление циклофосфида не повысило результативность этих категорий больных.

Несмотря на отдельные публикации, отметивших антагонизм в молекулярных механизмах действия IMiD и ингибиторов протеасомы, такие комбинации неожиданно выявили высокую результативность в терапии пациентов с РРММ. Перспективно оказалось использование помалидомида в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном (PVD) у пациентов с рецидивирующей и леналидомид-рефрактерной ММ, что было показано в одном из клинических исследований фазы I/II [41]. В I фазе помалидомид назначался внутрь по 4 мг (дни 1-21), бортезомиб вводился в/в или подкожно 1,0 мг/м<sup>2</sup> (дни 1, 8, 15 и 22), дексаметазон 40 мг внутрь (дни 1, 8, 15 и 22); 28-дневный цикл. В фазе II доза бортезомиба была увеличена до 1,3 мг/м<sup>2</sup>. ЧОО, по результатам исследования, составила 86% (95% CI = 73-94) (строгой полный ответ – 12%; ПО – 10%; очень хороший частичный ответ – 28%; ЧО – 36%). Неожиданным оказался 100% ответ среди пациентов с высоким цитогенетическим риском.

При наблюдении за больными в течение 42 месяцев 20% больных оставались свободными от прогрессирования ММ, 66% – живы. Медиана PFS

составила 13,7 мес. (95% HR = 9,6-17,7). Наиболее распространенными НЯ были нейтропения (96%), лейкопения (84%), тромбоцитопения (82%), анемия (74%) и усталость (72%); однако большинство из них были 1 или 2 степени.

Аналогичное исследование было предпринято M. Q. Lacy et al. [42]. Они оценили комбинацию помалидомида с бортезомибом и дексаметазоном (PVD) в лечении пациентов (медиана возраста 66 лет) с рецидивом ММ, получивших 1-4 линии предшествующей терапии (медиана 3). Все больные ранее получали леналидомид, 17% – талидомид, 57% – бортезомиб, 56% – алкилирующие препараты и у 68% больных в анамнезе была аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Причем в фазе I (n = 9) авторы, как и в предыдущем исследовании, использовали 2 дозовых уровня бортезомиба (BORT): уровень 1 (n = 3): Pom 4 мг, дни 1-21-й; BORT 1,0 мг/м<sup>2</sup>, дни 1, 8, 15, 22-й в/в или п/к; DEX 40 мг, дни 1, 8, 15, 22-й; 28-дневные циклы. На втором уровне (n = 6) доза бортезомиба была увеличена до 1,3 мг/м<sup>2</sup> еженедельно. В фазе II исследования противоопухолевой активности режима Pom+DEX+BORT был использован дозовый уровень 2 (n = 41).

Результаты исследования II фазы весьма впечатляющие. ЧОО составила 81% ( $\geq$ ЧР), включая 3% строгой полной ремиссии и 5% – ПО. У 25% больных, вошедших в исследование, выявлен высокий цитогенетический риск, что не оказало влияния на ЧОО. По заключению авторов, 3-компонентная комбинация PVD характеризуется высокой эффективностью при лечении больных, получивших более 3 линий предшествующей терапии, рефрактерных к леналидомиду и с высоким цитогенетическим риском. Среди НЯ, возникших в ходе лечения, отмечено развитие анемии, слабости, лейкопении и тромбоцитопении; однако в преобладающем большинстве – I-II ст. тяжести [42].

В регистрационном исследовании фазы III OPTIMISMM приняли участие 559 пациентов, которые получили от 1 до 3 линий терапии, включая леналидомид-содержащие схемы [43]. Более 70% пациентов, вошедших в исследование, были рефрактерны к леналидомиду. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: бортезомиб-дексаметазон (VD) и бортезомиб-дексаметазон + помалидомид (PvD; 21-дневный цикл). Установлено, что применение PvD привело к улучшению выживаемости без прогрессирования по сравнению с Vd (11,2 мес. против 7,1 мес., HR = 0,61; 95% CI = 0,49-0,77, p<0,0001). При

рефрактерности к леналидомиду mPFS в группе Pvd составила 9,5 мес., Vd – 5,6 мес. (HR = 0,65; 95% CI = 0,50-0,84, p = 0,0008). Примечательно, что более значимые результаты были установлены у пациентов, получивших одну линию предшествующей терапии (20,7 мес. против 11,6 мес., HR = 0,54; 95% CI= 0,36-0,82, p = 0,0027), в том числе у пациентов, которые получили одну линию лечения и имели рефрактерность к леналидомиду (17,8 мес. против 9,5 мес., HR = 0,55; CI = 0,33-0,94, p = 0,03). Этот факт, безусловно, явился основанием рекомендовать триплет Pvd при первом рецидиве MM, причем как у больных чувствительных, так и рефрактерных к бортезомибу. Более того, для пациентов, прогрессирующих на Dara-Rd (невосприимчивых как к леналидомиду, так и к даратумумабу), одним из вариантов терапии оказалась эта же тройная комбинация помалидомид+Vd [44]. Установлено, что частота общего ответа у этой категории больных составила 82,2% в PVD группе и только 50% в группе VD. При высоком цитогенетическом риске применение Pvd значительно снижало риск прогрессирования или смерти в сравнении с Vd. Реже развивались нежелательные явления. Нейтропения 3/4 степени составила 42% против 9%, а инфекции 3/4 выявлены у 31% против 18% соответственно.

Интересные данные получены при применении Pom с карфилзомибом [45]. Карфилзомиб – необратимый ингибитор протеасомы второго поколения, структурно отличающийся от бортезомиба. В исследовании фазы I использован триплет карфилзомиб-Pd (KPd): МПД помалидомида составила 4 мг (дни 1-21), карфилзомиба – 20/27 мг/м<sup>2</sup> (дни 1-2, 8-9 и 15-16) и дексаметазона – 40 мг/нед. [46]. В исследовании вошли 32 тяжело предлеченных пациентов с MM (медиана числа линий предшествующей терапии 6) и 60% рефрактерных к иммуномодуляторам и ингибиторам протеасомы. Общий ответ составил 50%, причем ответы наблюдались у пациентов с делецией 17p. Эффективность KPd была оценена также в итальянском исследовании фазы I/II, в котором приняли участие 57 пациентов; 42 – в фазе II, чувствительных и рефрактерных к леналидомиду и бортезомибу [47]. По результатам II фазы общий ответ составил 64%, причем ответ был быстрым и не зависел от рефрактерности к леналидомиду или бортезомибу. При медиане наблюдения 12,8 месяцев mPFS составила 10,3 месяца, а медиана OS не была достигнута.

В проспективном исследовании EMN011/HO114 также использован триплет KPd [48]. Это исследование фазы 2 было разработано для пациентов с рефрактерным заболеванием или первым прогрессированием после первой линии терапии в рамках исследования EMN02. Пациенты были случайным образом распределены на 2 группы – подходящие и не подходящие для аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК). По-

сле четырех 28-дневных циклов реиндукционной терапии триплетом KPd пациентам или выполняли АутоТГСК, если они не получали ее в качестве первой линии терапии (подходящие для АутоТГСК), или проводили четыре дополнительных цикла KPd (всего восемь циклов) (не подходящие для АутоТГСК). При достижении стабилизации или лучшего ответа больных переводили на 28-дневные циклы лечения помалидомидом с или без дексаметазона до прогрессирования. Анализ первых результатов показал, что медиана времени до достижения наилучшего ответа на KPd равнялась 2 мес. При медиане наблюдения 16,3 мес. mPFS составила 18 месяцев, но с лучшим исходом у пациентов с цитогенетическим профилем стандартного риска, чем у пациентов с высоким риском и у пациентов, которые не получали в первой линии терапии АутоТГСК. Между тем, по заключительным результатам фазы I/II, опубликованным A.J. Jakubowiak et al. [49], схема KPd проявила чрезвычайно высокую эффективность в популяции пациентов, рефрактерных к леналидомиду ( $\geq$ ЧР – 84%), причем независимо от цитогенетического риска: стандартный риск vs высокий риск –  $\geq$ ЧР – 89% vs 81%,  $\geq$  близкая к полной ремиссии – 24% vs 10%, mPFS – 22,3 vs 10,6 мес.

Таким образом, KPd – хорошо переносимая и активная комбинация при РРММ. Рекомендуются применение данного триплета у больных с первым рецидивом и при рефрактерности к леналидомиду, но KPd может успешно быть использована при втором и последующих рецидивах [44].

С практической точки зрения представляет интерес исследование I/II фазы, в котором оценивалась полностью оральная комбинация, содержащая иксазомиб, помалидомид и дексаметазон (IXA-POM-DEX) [50]. Среди 29 пациентов с рефрактерностью к леналидомиду/ингибитору протеасомы, получавших IXA-POM-DEX, общая частота ответа (частичный ответ или лучше) составила 51,7% со средней продолжительностью 16,8 месяцев (диапазон от 56 дней до 4,1 года), медиана выживаемости без прогрессирования – 4,4 месяца (95% CI = 3,0-18,4), а медиана общей выживаемости составила 34,3 месяца (95% CI = 19,2 – не достигнута). Данный триплет привлекает к себе внимание тем, что содержит только оральные препараты и, вероятно, может рассматриваться (на определенном этапе лечения) как амбулаторная лечебная опция.

Моноклональные антитела – это новый класс лекарственных препаратов, которые интегрируются в существующие схемы лечения миеломы из-за более высокой скорости ответа и лучшего показателя PFS, наблюдаемого при их использовании, в первую очередь, в комбинированных схемах терапии. Даратумумаб – полностью человеческое моноклональное антитело IgG1-к, специфичное к CD38. Даратумумаб связывается с белком CD38 и вызывает гибель миеломных клеток за счет множества эффекторных

функций: комплементзависимой цитотоксичности, антителозависимой клеточной цитотоксичности и антителозависимого клеточного фагоцитоза.

В 2017 году FDA одобрило комбинацию даратумумаба, помалидомида и дексаметазона у пациентов с РРММ, которые получили по крайней мере две предыдущие линии лечения, включая леналидомид и ингибиторы протеасомы. Основанием послужило исследование фазы 1b MMY1001 (EQUULEUS), в котором убедительно продемонстрирована эффективность и безопасность данной комбинации [51]. В исследование вошли 103 пациента с рецидивами/рефрактерными формами ММ (медиана количества предшествующих линии терапии 4; диапазон 1-13), которые получали даратумумаб 16 мг/кг в/в в сочетании с Pd (помалидомид 4 мг, дни 1-28-й, дексаметазон 40 мг еженедельно). Профиль безопасности триплета даратумумаб+Rom-Dex был сходным с таковым дуплета Pd, за исключением инфузионных реакций, связанных с введением даратумумаба (50%) и более высокой частоты нейтропении (78%), хотя и без увеличения частоты инфекционных осложнений. Распространенными неблагоприятными событиями  $\geq 3$  степени были анемия (28%) и лейкопения (24%). Частота общего ответа в целом составила 60% независимо от анализируемой подгруппы (58% пациентов с двойной рефрактерностью). Среди пациентов с полным ответом или выше, 29% достигли МОБ-негативного статуса (чувствительность 10-5). При медиане наблюдения в 13,1 месяца mPFS составила 8,8 месяца (95% CI = 4,6-15,4), а медиана OS – 17,5 месяцев (95% CI = 55,6-74,8).

Эта же комбинация была использована в исследовании II фазы POM MM-014 (NCT01946477), которое включало 112 пациентов с прогрессией ММ после режимов терапии, содержащих леналидомид (медиана числа предшествующих линии терапии 2), из них 84 (75%) имели рефрактерность к леналидомиду [52]. При медиане наблюдения 8,2 мес. общий ответ составил 75% среди больных, рефрактерных к леналидомиду, а 9-месячная PFS – 86,3%, медиана не достигнута.

Даратумумаб используют не только в виде внутривенных инфузий, но и подкожно. Основанием послужили результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования III фазы Columba, которое продемонстрировало сходную эффективность внутривенной и подкожной форм препарата [53]. По итогам этого исследования определена оптимальная доза даратумумаба для подкожного введения (1800 мг независимо от массы тела больного) и предложено использовать подкожную форму во всех комбинированных схемах терапии.

Эффективность подкожной формы даратумумаба в сочетании с помалидомидом подтверждена в фазе 3 исследования APOLLO (EMN14), в котором приняли участие 304 пациента с РРММ, рефрактерных к леналидомиду и ингибиторам протеасом [54].

153 пациента получали 28-дневные циклы по схеме помалидомид+дексаметазон (Pd: помалидомид 4 мг внутрь в дни 1-21; дексаметазон 40 мг внутрь в дни 1, 8, 15 и 22 [20 мг для пациентов  $\geq 75$  лет]), а у 151 больного схема Pd усилена даратумумабом подкожно еженедельно в 1-2 циклах, 1 раз в 2 недели в 3-6 циклах, а затем 1 раз в месяц до прогрессии – группа Dara-Pd). 33 (11%) пациента, вошедших в исследование, получили по крайней мере одну предшествующую линию терапии (медиана 2, диапазон 1-5), и 242 (80%) пациентов были устойчивы к леналидомиду. Основной конечной точкой была PFS. Медиана выживаемости без прогрессирования при применении Dara-Pd была гораздо выше, чем Pd (12,4 мес. против 6,9 мес.; HR = 0,63; 95% CI = 0,47-0,85; p=0,0018). Риск прогрессии или смерти снижен на 37%. Среди больных, рефрактерных к леналидомиду, mPFS составила 9,9 vs. 6,5 мес. соответственно; HR = 0,63. ЧОО также была выше (69%) в группе Dara-Pd против 46% в Pd, а количество качественных ответов ( $\geq$ ПО) в группе Dara-Pd в 6 раз больше. Триплет Dara-Pd оказался высокоэффективен у больных с 2-3 линиями предшествующей терапии (HR = 0,66) и при высоком цитогенетическом риске (HR = 0,85). При анализе НЯ 3-4 ст. тяжести обращала на себя внимание их более низкая встречаемость на фоне терапии D-Pd в сравнении с Pd (нейтропения – 68% и 51%, лейкопения – 17% и 5%, лимфопения – 12% и 3%, фебрильная нейтропения – 9% и 3%, пневмония – 13% и 7% соответственно). Частота инфузионных реакций при использовании подкожного даратумумаба была низкой (6%, все 1-2 ст.), у 2% больных наблюдались реакции в месте инъекций препарата (1 ст.). Прекращение лечения из-за тяжелых нежелательных явлений в группах больных было сходным (D-Pd 2%, Pd 3%).

Даратумумаб в настоящее время широко используется и в 1 линии терапии. Что можно использовать при развитии рецидива у таких больных?

В связи с этим интерес представляет исследование фазы II (NCT03841565), которое оценило эффективность комбинации даратумумаб+ помалидомид с дексаметазоном у пациентов с РРММ, получавших в 1-й линии даратумумаб (добились, по крайней мере, частичного ответа, но рецидивировали в течение 60 дней после лечения) [55]. В исследовании все пациенты были леналидомид-рефрактерными, а у 91% установлена двойная рефрактерность. Выделено было 2 группы больных. В 1 группу вошли 12 пациентов Dara- и Rom-наивные, во 2 группу – 22 пациента Dara- и/или Rom-рефрактерные. Подгруппа из 12 пациентов в группе 2 (3 группа) была Dara- и Rom-рефрактерной. Частота общего ответа составила 91,7%, 40,9% и 33,3% в группах 1 (медиана наблюдения 41 месяц), 2 и 3 соответственно. Глубокие ответы, в том числе 4 строгих полных ответа, наблюдались в 1 группе. Во 2 группе выявлено 8 частичных ответов и 1 VGPR. Среди пациентов, реф-

рактерных как к Dara, так и Rom (3 группа), ответы включали VGPR у 1 пациента (8,3%) и ЧО у 3 пациентов (25,0%). Шесть пациентов (50,0%) достигли минимального ответа/стабилизации и только у 2 (16,7%) пациентов наблюдалась прогрессия. Медиана выживаемости без прогрессии не была достигнута в группе 1. В группе 2 у пациентов, которые были рефрактерны либо к Dara, либо Rom, mPFS составила 5,7 месяца, в то время как в группе 3 (пациенты, рефрактерные как к Dara, так и к Rom) – 3,3 месяца. Примечательно, что у пациентов 2 (рефрактерная к Dara или Rom) и 3 группы (рефрактерная как к Dara, так и к Rom) медиана OS была сходной и равнялась 15,2 и 13 месяцев соответственно.

Таким образом, триплет Dara-Rom-D оказался эффективным не только у пациентов, не получавших ранее даратумумаб и помалидомид, но и проявил достаточную эффективность у трети пациентов при их повторном применении, в том числе при рефрактерности к даратумумбу и помалидомиду. Режим Dara-Rom-D очень эффективен у пациентов Dara- и Rom-наивных (1 группа), о чем свидетельствует ЧОО более 90%, что привело к одобрению FDA этой комбинации для лечения пациентов с MM, которые получили по крайней мере 2 предыдущих линии терапии, включая леналидомид и PI. Интересно, что mPFS в 1 группе больных не была достигнута при медиане наблюдения 41 месяц. Четырехкратное преимущество mPFS по сравнению с ранее сообщенной mPFS в исследовании EQUULEUS [56] подчеркивает тот факт, что применение комбинации моноклональных антител и IMiD в качестве более ранних линий терапевтических вариантов потенциально может обеспечить лучшие клинические результаты.

По результатам исследования Fotiou D. et al., устойчивость к даратумумабу может быть обратимой в случае добавления иммуномодуляторов к даратумумабу, даже если пациенты рефрактерны к обоим классам препарата [57]. Мультивариантный анализ показателей проточной цитометрии выявил следующее. Уровни NK-клеток были значительно снижены после начала терапии Dara и оставались низкими на протяжении всей терапии Dara без восстановления после добавления IMiD; но было обнаружено увеличение иммуномодулирующих клеток CD16-/CD56+ и, в меньшей степени, цитотоксических CD56-/CD16+. Наконец, произошло заметное увеличение M1- и уменьшение M2-типа макрофагов в ответ на Dara/IMiD.

Интересными представляются данные исследований *in vitro*, показавшие, что сочетание другого анти-CD38 моноклонального антитела изатуксимаба с помалидомидом повышает цитотоксичность и лизис клеток CD38-MM. Основываясь на этом, в исследовании Ib, к комбинации с Pd был добавлен изатуксимаб (Isa-Pd) [58]. Включено 45 пациентов с РРММ, получивших  $\geq 2$  линии терапии (медиана 3, диапазон 1-10), включая 82% больных, рефрактер-

ных к леналидомиду и 84% – к PI. Изатуксимаб назначали по 5 [n = 8], 10 [n = 31] или 20 мг/кг [n = 6] (еженедельно в течение 4 недель, а затем каждые 2 недели), помалидомид 4 мг (дни 1-21) и дексаметазон 40 мг (еженедельно) в 28-дневных циклах до прогрессирования/недопустимой токсичности. Несмотря на то, что это исследование Ib, результаты привлекают. Так, в целом по группе участников, ответа достигли 64,5% больных (медиана продолжительности ответа – 18,7 мес.), а mPFS – 17,6 мес. без каких-либо дополнительных сигналов токсичности. Наиболее распространенные побочные события включали усталость (62%) и инфекции верхних дыхательных путей (42%), инфузионные реакции (42%) и одышку (40%). У 8 пациентов (17,8%) наблюдалось развитие пневмонии  $\geq 3$  степени тяжести. Гематологическая токсичность характеризовалась миелосупрессией (лимфопения, лейкопения, анемия по 98%; нейтропения – 93% и тромбоцитопения – 84%).

В 2019 г. M. Attal et al. опубликовали первые результаты исследования 3 фазы ICARIA-MM, в котором сопоставлялась эффективность и безопасность комбинация (Pd), дополненной изатуксимабом (Isa-Pd) [59]. Пациентам, ранее получившим две или более линии терапии, включая леналидомид и PI, назначены либо Pd, либо Isa-Pd. Примечательно, что 284 (92%) из 307 пациентов были рефрактерны к леналидомиду, а 301 (98%) – не восприимчивы к последней линии терапии. При медиане наблюдения 11,6 мес. mPFS (первичная конечная точка) составила 11,5 мес. в группе Isa-Pd и практически в 2 раза меньше (6,5 мес.) – в группе Pd (HR = 0,59; 95% CI = 0,44-0,81; p = 0,0010).

Спустя 2 года опубликованы обновленные результаты исследования ICARIA-MM [60]. Медиана наблюдения уже достигла 35,5 месяцев. Триплет Isa-Pd значительно продлил время до следующей терапии и выживаемость без прогрессирования на следующей линии терапии (PFS2), Медиана OS продемонстрировала сильную тенденцию в пользу Isa-Pd (24,6 против 17,7 месяцев, HR = 0,76). Основываясь на таких весьма позитивных результатах, эксперты международной рабочей группы по миеломе рекомендуют схему Isa-Pd для взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые получили по крайней мере две предшествующие линии терапии, включая леналидомид и ингибитор протеасомы и прогрессировали на последней линии терапии [61]. Однако триплет Isa-Pd может быть успешно применен как в качестве 2 линии терапии у пациентов, рефрактерных к леналидомиду, так и у больных, получивших более трех линий терапии.

По результатам подгруппового анализа mPFS при применении Isa-Pd в сравнении с Pd, получивших две или  $>3$  предшествующих линий терапии, не различалась существенно (12,3 против 7,8 мес.

и 9,4 против 4,3 мес.). Важным для практикующих врачей является тот факт, что преимущество Isa-Pd сохранялось независимо от рефрактерности к ингибиторам протеасомы или двойной рефрактерности, или к леналидомиду в последней линии терапии. Частота общего ответа выше в группе Isa-Pd во всех анализируемых подгруппах [62]. Более того mPFS и общий ответ не зависели от возраста [63].

В другом исследовании оценена эффективность триплета Isa-Pd в сравнении с дуплетом Pd у больных с пониженным клиренсом креатинина (<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Выяснилось, что показатели PFS, противоопухолевого и почечного ответа были лучше в группе больных, получавших Isa-Pd, чем Pd. Так, почечный ответ составил 71,9% в группе Isa-Pd против 38,1% в группе Pd. Одновременно исследована фармакокинетика при использовании обоих режимов терапии при различных уровнях клиренса креатинина. Ухудшения функции почек выявлено не было, эффективность лечения не зависела от клиренса креатинина, то есть, у пациентов с нарушением функции почек нет необходимости корректировать дозу помалидомида и изатуксимаба [64].

Элутузумаб – еще одно гуманизированное иммуноглобулин G1-иммуностимулирующее моноклональное антитело, которое специфически связывается с белком SLAMF7, в большом количестве экспрессируемым на миеломных клетках независимо от типа цитогенетических аномалий. В исследовании ELOQUENT-3 фазы II элутузумаб в сочетании с помалидомидом и дексаметазоном (EPd) продемонстрировал значительное преимущество PFS по сравнению применением в контрольной группе больных дуплета Pd у пациентов, получивших ≥2 линии терапии (медиана 3) [65]. В исследовании участвовали 117 пациентов, 60 из которых получали элутузумаб-Pd (1 группа), а 57 – Pd (2 группа). 90% пациентов в группе EPd и 84% – Pd были рефрактерны к леналидомиду, у 78% и 82% (соответственно) установлена рефрактерность к ингибиторам протеасомы; у 68% и 72% больных выявлена двойная рефрактерность. Больные получали 28-дневные циклы Pd, но в первой группе добавлен элутузумаб (10 мг/кг еженедельно в 1 и 2 циклах и 20 мг/кг в 1-й день с 3-го цикла). У пациентов, получавших EPd, риск прогрессирования заболевания или смерти был снижен на 46%, а mPFS, примерно, в два раза выше, чем при применении Pd (10,3 vs 4,7 мес.; HR = 0,54); преимущество PFS сохранялось у пациентов с двойной рефрактерностью, а также при высоком цитогенетическом риске, в том числе, в случае выявления амплификации 1q. 12-месячная выживаемость при терапии EPd была на 11%, а 18-месячная на 19% выше, чем при использовании Pd.

Заслуживает внимание тот факт, что добавление элутузумаба к Pd не приводило к увеличению частоты нейтропении, инфекций или нежелательных явлений 3/4 степени. На основании этих дан-

ных эксперты EMA и FDA утверждают, что схема EPd представляет собой эффективный вариант лечения, с вполне приемлемой переносимостью, пациентов с ММ, получивших по крайней мере 2 линии предшествующей терапии, включая ингибиторы протеасомы и леналидомид.

Подводя итог представленным выше результатам лечения пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ММ, можно с уверенностью констатировать, что применение триплетов, основой которых служит помалидомид в сочетании с дексаметазоном, позволило сделать большой шаг вперед и выйти на совершенно новый уровень оказания медицинской помощи. Действительно, увеличилась выживаемость и частота качественных ответов, удалось добиться максимальной эрадикации опухолевого клона, причем даже у тяжело предлеченных больных РРММ. Но, к сожалению, добиться выздоровления не удалось, очередные рецидивы ММ остаются неизбежными. Устойчивость к одному или нескольким препаратам, в частности к иммуномодулирующему агенту, ингибиторам протеасомы и моноклональным антителам, имеет особенно плохие результаты выживаемости. Что делать с больными, получившим 4, 5, 6 линий терапии? Как улучшить результаты лечения таких больных? Нет сомнения в том, что следует продолжать разработку новых лекарственных препаратов, новых методов лечения больных ММ и они уже появляются.

Белантамаб мафодотин (BLENREP) — первый в своем классе конъюгат гуманизированного моноклонального антитела IgG1κ, таргетированного на В-клеточный антиген созревания (BCMA) и нагруженного цитотоксическим монометилауристатином фенилаланином (mCMAF), оказывающего антимиотическое действие посредством разрушения микротрубочек. Белантамаб мафодотин также запускает процессы антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности и антителозависимого клеточноопосредованного фагоцитоза. FDA и EMA одобрена монотерапия белантамабом мафодотином для лечения пациентов с РРММ, которые получили по крайней мере четыре линии предшествующей терапии, включая PI, IMiD и моноклональное антитело против CD38. С 2020 г. начат набор больных в открытое рандомизированное исследование фазы III по оценке эффективности и безопасности монотерапии белантамабом мафодотином по сравнению с помалидомидом в сочетании с низкой дозой дексаметазона (Pom/Dex) у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой (DREAMM 3). Участники будут рандомизированы в соотношении 2:1 для получения либо монотерапии белантамабом мафодотином, либо Pd. Белантамаб мафодотин будет вводиться в день 1 каждые 3 недели; помалидомид ежедневно с 1 по 21 день каждого 28-дневного цикла, дексаметазон один раз в неделю (дни 1, 8, 15 и 22). Завершение исследования плани-

руется в 2025 г.

Учитывая представленные в этом обзоре результаты лечения больных комбинированными схемами, очевидные преимущества дуплетов перед монорежимом, а триплетов перед дуплетами, вероятно, более перспективным будет использование белантамаба в тройных комбинированных схемах лечения. Проведенные доклинические исследования свидетельствуют о синергетической антимеломной активности белантамаба мафодотина в сочетании с помалидомидом/дексаметазоном (Pd). Предварительные данные исследования фазы I/II (NCT03715478), оценивающего белантамаб мафодотин в сочетании с Pd (B-Pd), подтверждают приемлемый профиль безопасности и ранних признаков клинической активности у пациентов с RPMM при использовании данного триплета.

Привлекает к себе внимание исследование III фазы DREAMM8 (NCT04484623), сравнивающее эффективность и безопасность двух триплетов – B-Pd с Pvd у пациентов, которые получили  $\geq 1$  линии (50% более 2 линий) предшествующей терапии (включая леналидомид, бортезомиб, даратумумаб), с документально подтвержденным прогрессированием заболевания во время или после последней линии лечения.

Рандомизировано 450 пациентов (1:1) на группу A (B-Pd) и B (Pvd). В группе A пациенты получали белантамаб (беламаф) 2,5 мг/кг (в/в) в 1-й день цикла 1 (28-дневный цикл), затем 1,9 мг/кг (в/в) в 1-й день цикла 2 и далее (28-дневные циклы); помалидомид в дозе 4 мг в дни 1-21, а дексаметазон в дозе 40 мг в дни 1, 8, 15 и 22 во всех циклах (28-дневные циклы). В группе B помалидомид в дозе 4 мг в дни 1-14 во всех циклах (21-дневные циклы); бортезомиб в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> подкожно в дни 1, 4, 8 и 11 в циклах 1-8 и дни 1 и 8 в цикле 9+ (21-дневные циклы). Дексаметазон в дозе 20 мг в день приема бортезомиба и на следующий день после него. Лечение в обеих группах до прогрессии заболевания или неприемлемой токсичности [66]. Первые результаты обнадеживают. Как указывалось выше, 3-компонентная комбинация PVD характеризуется высокой эффективностью при лечении больных, получивших более 3 линии предшествующей терапии, рефрактерных к леналидомиду, с высоким цитогенетическим риском, позволяя достичь ответа более, чем у 80% больных. Медиана PFS составила 13,7 месяца (95% HR = 9,6-17,7). По результатам исследования DREAMM-8, уже при периоде наблюдения 7,8 мес. медиана PFS в группе B-Pd не достигнута, в том числе при рефрактерности к иммуномодуляторам и ингибиторам протеасомы (10,8 мес. – не достигнута соответственно) и составила 11,1 мес. (4,9 – не достигнута) у больных с тройной рефрактерностью (рефрактерных к иммуномодуляторам, ингибиторам протеасомы и даратумумабу). Наиболее частыми НЯ  $\geq 3$  ст. были кератопатия (51,4%), нейтропене-

ния (40,5%), тромбоцитопения (32,4%). Новыми НЯ при применении белантамаба мафодотина являются изменения со стороны органов зрения – кератопатия, снижение остроты зрения, помутнение поля зрения, сухость глаз. Однако эти неблагоприятные события поддаются купированию путем изменения дозы препарата и со временем исчезают.

Еще один новый лекарственный препарат, получивший одобрение FDA/EMA при лечении RPMM – селинексор, оральный селективный ингибитор ядерного протеина XPO1. В доклинических исследованиях селинексор обратимо ингибировал ядерный экспорт белков-супрессоров опухолей, регуляторов роста и мРНК онкогенных белков, блокируя экспортин 1 (XPO1). В клиническом исследовании STOMP исследована эффективность и безопасность триплета селинексор-Pd (SPd) у 65 больных RPMM с тремя (медиана) предшествующими линиями терапии (диапазон 1-10) [67]. Использовалось ступенчатое увеличение разовой дозы селинексора: 60, 80 или 100 мг еженедельно или 60, или 80 мг дважды в неделю в комбинации с Pd. Рекомендуемые дозы препаратов в триplete во II фазе составили: селинексор 60 мг/нед., помалидомид 4 мг (дни 1-21) и дексаметазон 40 мг/нед. Неблагоприятные события  $\geq 3$  ст., возникшие в ходе терапии, включали анемию (32%), нейтропению (55%), тромбоцитопению (31%) и усталость (11%). Среди пациентов, которые были наивными или не рефрактерными к помалидомиду, общий ответ составил 57%, а mPFS – 12,2 месяца. У пациентов рефрактерных к помалидомиду ответ составил 44%. Основываясь на этих результатах, авторы считают, что SPd является безопасной комбинацией для пациентов с RRMM с удовлетворительной эффективностью [67].

На наш взгляд, особое внимание следует обратить на первый рецидив MM, успешное лечение которого во многом определяет прогноз заболевания. Больной еще сохранен, нет того истощения костномозгового кроветворения, которое нарастает с каждым последующим рецидивом и препятствует полноценному лечению. Ранее лечение, содержащее комбинацию лекарственных агентов нескольких классов, обладающих синергизмом, залог успешной терапии и увеличения выживаемости больных. Выше мы уже подчеркивали, что применение триплетов в качестве более ранних линий терапевтических опций, в частности Dara-Pd, может обеспечить лучшие клинические результаты. В последние годы появились данные по оценке эффективности и безопасности 4-компонентных режимов в условиях раннего рецидива. Помалидомид с дексаметазоном включены в эти комбинации для пациентов с MM, получавших ранее леналидомид и бортезомиб.

В исследовании фазы II (NCT02718833) оценивалась эффективность 4-компонентной схемы, содержащей элтузумаб в сочетании с помалидомидом, бортезомибом и дексаметазоном у пациентов

с PRMM. Медиана возраста 64 (диапазон 40-80 лет), медиана числа линий предшествующей терапии 3 (диапазон 1-9); 25% больных имели высокий риск (FISH). Все больные ранее получали леналидомид и PI (бортезомиб – 96%, карфилзомиб – 29%) и были рефрактерны к последней линии терапии. Другая предшествующая терапия включала: АутоТГСК (48%), помалидомид (33%), даратумумаб (25%) и изатуксимаб (4%). Результаты были опубликованы в 2019 году [68]. При медиане наблюдения 18,8 месяца у 46 пациентов, медиана PFS составила 9,8 месяца, а ЧОО – 61%. Установлено, что ЧОО среди пациентов, ранее получавших помалидомид, 43%, карфилзомиб – 46%, анти-CD38 моноклональные антитела – 46%. Но обращало на себя внимание, что у больных с одной линией предшествующей терапии (первый рецидив) ЧОО была выше и составила 74%, а медиана PFS не была достигнута; 18-месячная PFS составила 68%. Неблагоприятные события  $\geq 3$  ст. включали нейтропению (29%), тромбоцитопению (15%), легочную инфекцию (27%) и гипофосфатемию (15%).

Таким образом, результаты лечения пациентов с 1 предшествующей линией терапии и рефрактерным заболеванием 4-компонентной схемой элутузумаб-PVD выгодно отличается от таковой в аналогичной подгруппе PVD в исследовании OPTIMISM.

В другом исследовании Ib/II исследована безопасность и эффективность 4-компонентной схемы даратумумаб+KPd (D-KPd) в сравнении с триплетом KPd [69]. В группу D-KPd были включены 34 пациента с первым рецидивом (81% рефрактерны к леналидомиду, у 68% выявлен высокий цитогенетический риск). Медиана числа циклов терапии D-KPd составила 12,5 (диапазон 2-33) и 95% испытуемых завершили 4 цикла. По результатам промежуточного анализа, после 4 циклов ( $n = 22$ ) 86% достигли  $\geq 40$  и 46%  $\geq 10$ . В целом среди больных, получавших 4-компонентную терапию,  $\geq 40$  составил 86%, 55%  $\geq 10$ , 45%  $\geq$ строгий  $10$  и у 55% достигнут МОБ-негативной статус ( $n = 22$ ). Наиболее распространенными гематологическими неблагоприятными событиями 3-4 степени были нейтропения (64%), лимфопения (36%) и фебрильная нейтропения (18%). Среди негематологических событий 3-4 степени следует выделить усталость (27%), респираторные инфекции (23%), диарею (14%) и бессонницу (14%). По сравнению с когортой KPd (67 пациентов с аналогичными базовыми характеристиками) наблюдалось улучшение эффективности, о чем свидетельствует увеличение количества  $\geq 10$  в конце 4 циклов (с 7% до 46%), а также ЧОО (с 20% до 55%). Интересно, что наличие хромосомных нарушений высокого риска не повлияло на результативность лечения. При 20-месячном наблюдении mPFS не была достигнута в когорте D-KPd, а 12-месячная составила 84% против 63% для KPd. Учитывая крайне неблагоприятную группу больных, режим

даратумумаб+KPd представляется весьма перспективным.

В настоящее время позиционируются еще 2 новых подхода к лечению тяжело предлеченных больных MM – биспецифические антитела (BiTEs) и терапия Т-клетками с химерными антигенными рецепторами (CAR-T клеточная терапия). Текущие клинические испытания оценивают безопасность и эффективность этих методов либо в сравнении, либо в сочетании со стандартными антимиеломными препаратами у пациентов с рецидивами MM [6].

Учитывая центральную роль помалидомида в терапии MM, комбинации на основе помалидомида включены в состав текущих испытаний.

Исследование фазы Ib (NCT04108195) оценивает два биспецифических антитела в комбинациях, которые включают даратумумаб и помалидомид. Пациенты с PRMM рандомизированы для получения подкожного даратумумаба в сочетании теклистамабом (BiTE, который связывает как антиген созревания В-лимфоцитов (BCMA), так и рецепторы CD3) или подкожно даратумумаб + талкветамаб (GPRC5D  $\times$  CD3 BiTE) или подкожно даратумумаб+талкветамаб + помалидомид или теклистамаб+помалидомидом+даратумумаб [13].

Комбинация помалидомид-даратумумаб оценивается также в сочетании с Т-клетками с химерными антигенными рецепторами. Клиническое исследование фазы I/II (KarMMa-7) оценивает безопасность и эффективность Т-клеточного идекабтагена виклейсела (ide-cel) (препарата на основе CAR-T-клеток). В одной из групп больных исследуется ide-cel с даратумумабом у пациентов с PRMM, а в рандомизированном исследовании фазы III (KarMMa-3) с помалидомидом+низкими дозами дексаметазона в сравнении с дуплетом помалидомид+бортезомиб. Участники исследования ранее получили 2-4 линии предшествующей терапии, включающей даратумумаб, IMiD и PI (NCT03651128) [13]. Ждем результатов.

### Заключение

Множественная миелома до сих пор остается неизлечимым заболеванием. В течение нескольких десятилетий медиана выживаемости пациентов, у которых недавно была диагностирована множественная миелома, не превышала 3 лет. С тех пор были достигнуты значительные терапевтические достижения, существенно увеличилась выживаемость больных, процент пациентов, которые живут более 5 лет, достиг 50%. В клиническую практику внедрены новые лекарственные препараты, существенно отличающиеся по механизму действия от цитостатических средств. К новым лекарственным препаратам относится помалидомид, которому и посвящен данный обзор литературы.

Помалидомид — третий препарат из группы иммуномодулирующих средств с более выраженной

противоопухолевой активностью по сравнению со своими предшественниками. Представленный обзор посвящен вопросам терапевтической эффективности, безопасности и особенностям практического применения помалидомида при рецидивирующих/рефрактерных формах множественной миеломы.

Помалидомид-дексаметазон (Pd) считается стандартом при рецидивах/рефрактерных формах ММ. Рекомендуемая стартовая доза помалидомида составляет 4 мг в день в 1–21-й дни каждые 28 дней (28-дневный цикл). Дексаметазон назначается по 40 мг, а пациентам >75 лет – 20 мг, дни 1, 8, 15, 22-й. Между тем, важным с практической точки зрения являются данные, подтверждающие равнозначную эффективность 2 дозовых режимов помалидомида – 2 мг и 4 мг в комбинации с низкими дозами дексаметазона у больных РРММ, в том числе с двойной рефрактерностью.

Однако время дуплета PD проходит, что подтверждено исследованиями последних лет, убедительно продемонстрировавшими преимущество триплетов, основанных на Pd. То есть комбинация помалидомида с низкими дозами дексаметазона стала базовой схемой для 3-компонентных режимов терапии, эффективность и безопасность которых продемонстрирована результатами крупных многоцентровых рандомизированных исследований. Безусловно, комбинации помалидомида с ингибиторами протеасомы, моноклональными антителами получают распространение в клинической практике. При лечении пациентов с рецидивами/рефрактерностью к предшествующей терапии прекрасно зарекомендовали себя несколько тройных комбинации на основе Pd: PVd, KPd, Dara-PD, Isa-Pd, Elo-Pd.

Проводятся исследования по оценке эффективности Pd в сочетании с белантамабом мафодотином,

селинексором. Ожидаются окончательные результаты нескольких клинических испытаний эффективности 4-компонентных режимов терапии на основе Pd (элотузумаб+PVd, даратумумаб+KPd). Весьма перспективными представляются комбинации Pd с биспецифическими антителами (BiTEs) и Т-клетками с химерными антигенными рецепторами.

Помалидомид обладает управляемой и хорошо понятной токсичностью, является пероральным агентом и не требует коррекции дозы при нарушении функции почек. Он эффективен при высоком цитогенетическом риске. При использовании помалидомида обязательной является профилактика тромбоэмболических осложнений. Для профилактики тромбозов больным с учетом факторов риска назначают низкомолекулярные гепарины (эноксапарин или его эквивалент 40 мг/сут) или аспирин (100–325 мг/сут), или варфарин в терапевтических дозах с достижением целевого МНО 2,0–3,0.

Безусловно, и в обозримом будущем помалидомид останется одним из центральных игроков при РРММ. Не вызывает сомнений тот факт, что результаты проспективных исследований по комбинированным режимам терапии на основе помалидомида изменят алгоритм принятия решений для пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ММ, причем и для пациентов с первым рецидивом и продвинутыми стадиями болезни и высоким цитогенетическим риском. По мере того, как терапевтический подход к ММ становится все более целенаправленным и адаптированным к характеристикам пациентов и заболевания, мы ожидаем, что различные комбинации на основе Pd останутся оптимальными вариантами для пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ММ.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: рук. для врачей. – М.: МК, 2016. – 504 с.
2. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. // *Blood*. – 2008. – Vol. 111. – P. 2516–2520.
3. Kumar S.K., Lee J.H., Lahuerta J.J. 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. – Vol. 26. – P. 149–157.
4. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (лечение рецидивов и рефрактерных форм): обзор литературы и собственные данные. Часть III Клиническая Онкогематология. – 2014. – №2. – С. 137-174.
5. Leich E., Weissbach S., Klein H.U. et al. Multiple myeloma is affected by multiple and heterogeneous somatic mutations in adhesion- and receptor tyrosine kinase signaling molecules. // *Blood Cancer J*. – 2013. – Vol. 3. – P. e102.
6. Бессмельцев С.С. Множественной миеломы: диагностика и терапия. (Часть 2) // *Вестник гематологии*. – 2022. – №3. – С.
7. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Илюшкина Е.Ю., Столыпина Ж.Л., Мифтахова Р.Р., Кострома И.И., Шелковская Т.Л. Клиническая эффективность даратумумаба в монотерапии рецидивов и рефрактерных форм множественной миеломы // *Клиническая онкогематология*. – 2020. – Т. 23, №1. – С. 25-32.
8. Moreau P. How I treat myeloma with new agents. – *Blood*. – 2017. – Vol. 130. – P. 1507–1513.
9. Richardson P.G., San Miguel J.F., Moreau P. et al. Interpreting clinical trial data in multiple myeloma: translating findings to the real-world setting. // *Blood Cancer J*. – Vol. 2018. – Vol. 8. – P. 109.
10. Sonneveld P., Avet-Loiseau H., Lonial S. et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. // *Blood*. – 2016. – Vol. 127, N 24. – P. 2955-2962.
11. Miguel J.S., 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. – Vol. 14. – P. 1055–1066.
12. Dimopoulos M.A., Leleu X., Palumbo A. et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and

- refractory multiple myeloma.// *Leukemia*. – Vol. 2014, N 28. – P. 1573–1585.
13. Fotiou D., Gavriatopoulou M., Terpos E., Dimopoulos M.A. Pomalidomide- and dexamethasone-based regimens in the treatment of refractory/ relapsed multiple myeloma// *Ther Adv Hematol*. – 2022. - Vol. 13. – P. 1–17.
  14. Lacy M.Q., McCurdy A.R. Pomalidomide.//*Blood*. – 2013. – Vol. – 122. – P. 2305–2309.
  15. Lopez-Girona A., Mendy D., Ito T., et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. // *Leukemia*. – 2012. – Vol. 26. – P. 2326–2335.
  16. Бессмельцев С.С. Эффективность и переносимость помалидомида у больных с рецидивирующими/рефрактерными формами множественной миеломы// *Вестник гематологии*. - 2017. - №4. - С. 4-25.
  17. Fotiou D., Gavriatopoulou M., Terpos E., Dimopoulos M.A. Pomalidomide- and dexamethasone-based regimens in the treatment of refractory/ relapsed multiple myeloma// *Ther Adv Hematol*. – 2022. - Vol. 13. – P. 1–17.
  18. Reddy N., Hernandez-Illizaliturri F.J., 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. – Vol. 140. – P. 36–45.
  19. Davies F.E., Raje N., Hideshima T. et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma.// *Blood* 2001. – Vol. 98. – P. 210–216.
  20. 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. – Vol. 77. – P. 78–86.
  21. Escoubet-Lozach L., Lin I. L., 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. – Vol. 69. – P. 7347–7356.
  22. Rychak E., Mendy D., Miller K. et al. Overcoming resistance: these of pomalidomide (Pom) and dexamethasone (Dex) in desensitizing lenalidomide (Len)-resistant multiple myeloma (MM) cells. // *Haematologica*. – 2011. – Vol. 96. – Vol. s1. – P. s126. [Abstract P-328].
  23. Anderson G, Gries M, Kurihara N, et al. Thalidomide derivative CC-4047 inhibits osteoclast formation by down-regulation of PU.1.//*Blood*. – 2006. – Vol. 107. – P. 3098–3105.
  24. Schey S.A., Fields P, Bartlett J.B. et al. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma.// *J Clin Oncol*. – 2004. – Vol. 22. – P. 3269–3276.
  25. Lacy M.Q., Hayman S.R., Gertz M.A. et al. Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM).// *Leukemia*. – 2010. – Vol. 24. – P. 1934–1939.
  26. 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. – Vol. 121. – P. 1961–1967.
  27. Richardson P.G., Siegel D.S., 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. – Vol. 123. – P. 1826–1832.
  28. Lacy M.Q., Allred J.B., Gertz M.A. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease// *Blood*. – 2011. – Vol. 118. – P. 2970–2975.
  29. Sehgal K., Das R., Zhang L. et al. Clinical and pharmacodynamic analysis of pomalidomide dosing strategies in myeloma: impact of immune activation and cereblon targets.// *Blood*. – 2015. – Vol. 125> - P. 4042–4052.
  30. San-Miguel J.F., Weisel K. C., Moreau Ph. et al. MM-003: A phase III, multicenter, randomized, open-label study of pomalidomide (POM) plus low-dose dexamethasone (LoDEX) versus high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). // 2013 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol*. – 2013. – Vol. 31 (Suppl.), Abstr. 8510).
  31. Бессмельцев С.С. Множественная миелома: диагностика и терапия (Часть1)//*Вестник гематологии*. – 2022. – Т. XVIII, №2. – С. 4-26.
  32. Sonneveld P., Avet-Loiseau H., Lonial S. et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group.// *Blood*. – 2016. – Vol. 127, N24. – P. 2955–2962.
  33. Richardson P.G., Siegel D.S., 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. – Vol. 123. – P. 1826-1832.
  34. Usmani S.Z., Stratton K., Hansen E. et al. Final results of phase II study of pomalidomide (Pom) in GEP-defined high risk relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM).// *Blood*. – 2013. Vol. 122, Abstr 3191.
  35. Leleu X., Karlin N., Marco M. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma with del(17p) and/or translocation t(4;14)// *Blood*. – 2013. – Vol. 122, Abstr. 689.
  36. Weisel K., Dimopoulos M.A., Cavo M. et al. Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone in Patients with Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Renal Impairment: Analysis of Patients from the Phase 3b Stratus Trial (MM-010).// *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. – 2014. – Vol. 124, N21: Abstr. 4755.
  37. Sonneveld P., Weisel K., van de Donk N. et al. MM-013 phase 2 multicenter study of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal impairment// *haematologica*. – 2017. – Vol. 102, s1. – P. 113 (Abstr. P343).
  38. Short K. D., Rajkumar S. V., Larson D. et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. // *Leukemia*. – 2011. – Vol. 25, N6. – P. 906–908.
  39. Badros A., Hyjek E., Ma N. et al. Pembrolizumab, pomalidomide, and low-dose dexamethasone for relapsed/ refractory multiple myeloma. // *Blood*. – 2017. – Vol. 130. – P. 1189–1197
  40. Baz R. C., Martin T. G., Lin H. et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. // *Blood*. – 2016. – Vol. 127, N21. – P. 2561–2568.
  41. Paludo J., Mikhael J.R., LaPlant B.R. et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed lenalidomide-refractory multiple myeloma.// *Blood*. – 2017. – Vol. 130. – P. 1198–1204.
  42. Lacy M. Q. M.Q., LaPlant B.R., Laumann K. M. et al. Pomalidomide, bortezomib and dexamethasone (PVD) for patients with relapsed lenalidomide refractory multiple myeloma// *Blood*. – 2014. – Vol. 124. – P. 304.

43. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20. – P. 781–794.
44. Dimopoulos M.A., Moreau P., Terpos E. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // *Ann. Oncol.* – 2021. – Vol. 32, N3. – P. 309-322.
45. С.В. Семочкин С.В., Салогуб Г.Н., Бессмельцев С.С., Капланов К.Д. Практические аспекты применения карфилзомиба при множественной миеломе. // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования.* - 2019. - Т.12, №1. - С. 21-31.
46. Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R, et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. // *Blood.* – 2015. – Vol. 126. – P. 2284–2290.
47. Bringhen S, Mina R, Cafo AM, et al. Once- weekly carfilzomib, pomalidomide, and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory myeloma: a phase I/II study. // *Leukemia.* – 2018. – Vol. 32. – P. 1803– 1807.
48. Sonneveld P, Zweegman S., Cavo M. et al. Carfilzomib, pomalidomide and dexamethasone (KPD) in patients with multiple myeloma refractory to bortezomib and lenalidomide. The EMN011 Trial. // *Blood.* – 2018. – Vol. 132, Suppl 1. – P. 801.
49. Jakubowiak A.J., Rosenbaum C.A., Stephens L. et al. Final results of phase 1/2 study of carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone (KPD) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a multi-center MMRC study. // *haematologica.* – 2017. – Vol. 102, s1. – P. 271 (Abstr. P680).
50. Voorhees PM, Suman VJ, Tuchman SA, et al. A phase I/II study of ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone for lenalidomide and proteasome inhibitor refractory multiple myeloma (Alliance A061202). // *Am J Hematol.* - 2021. – Vol. 96, N. 12. – P. 1595-1603.
51. Chari A., Suvannasankha A., Fay J.W. et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. // *Blood.* – 2017. – Vol. 130. – P. 974–81.
52. Siegel D.S., Schiller G.J., Samaras C.J. et al. Pomalidomide, dexamethasone, and daratumumab in relapsed refractory multiple myeloma after lenalidomide treatment. // *Leukemia* 2020. – Vol. 34. – P. 3286–3297.
53. Mateos M.V., Nahi H., Legiec W. et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. // *The Lancet Haematology.* – 2020. – Vol. 7. – P. e370-e380.
54. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. // *Lancet Oncol.* – 2021. – Vol. 22. – P. 801–812.
55. Nooka AK, Joseph NS, Kaufman JL, et al. Clinical efficacy of daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory myeloma: utility of re-treatment with daratumumab among refractory patients. // *Cancer.* – 2019. – Vol. 125. – P. 2991–3000.
56. Facon T, Lonial S, Weiss BM, et al. Daratumumab in combination with pomalidomide and dexamethasone for relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM) patients with  $\geq 2$  prior lines of therapy: updated analysis of MMY1001. // *Blood.* – 2017. – Vol. 130, Suppl 1). - Abstract 1824.
57. Fotiou D., Kostopoulos I., Krevvata M. et al. Evaluation of efficacy and immune modulation associated with the addition of IMiDs to daratumumab backbone in patients refractory to both drug classes. // *Blood.* – 2021. – Vol. 138. – P. 1668.
58. Mikhael J, Richardson P, Usmani SZ, et al. A phase 1b study of isatuximab plus pomalidomide/ dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. // *Blood.* – 2019. – Vol. 134. – P. 123–133.
59. Attal M, Richardson P.G., Rajkumar S.V. et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. // *Lancet.* – 2019. – P. 2096–2107.
60. Richardson P, Perrot A, San Miguel JF, et al. Updates from ICARIA-MM, a phase 3 study of isatuximab (Isa) plus pomalidomide and low-dose dexamethasone (Pd) versus Pd in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). // *J Clin Oncol.* – 2021. – Vol. 39. – P. 8017.
61. Philippe Moreau, Shaji K Kumar, Jesús San Miguel et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. // *Lancet Oncol.* – 2021. – Vol. 22. – P. e105–e118.
62. Bringhen S, Pour L, Vorobyev V, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma according to prior lines of treatment and refractory status: ICARIA-MM subgroup analysis. // *Leuk Res.* – 2021. – Vol. 104. – P. 106576.
63. Schjesvold FH, Richardson PG, Facon T, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in elderly patients with relapsed/ refractory multiple myeloma: ICARIA-MM subgroup analysis. // *Haematologica.* – 2021. – Vol. 106. – P. 1182–1187.
64. Dimopoulos MA, Leleu X, Moreau P, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. // *Leukemia.* – 2021. – Vol. 35. – P. 562–572.
65. Dimopoulos M.A., Dytfeld D., Grosicki S. et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 379. – P. 1811–1822.
66. Trudel S., Davis R., Lewis N.M. et al. DREAMM-8: A Phase III Study of the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin with Pomalidomide and Dexamethasone (B-Pd) Vs Pomalidomide Plus Bortezomib and Dexamethasone (Pvd) in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). // *Blood.* – 2020. – Vol. 136, Supplement 1. – P. 4.
67. White D., Chen C., Baljevic M. et al. Oral selinexor, pomalidomide, and dexamethasone (XPd) at recommended phase 2 dose in relapsed refractory multiple myeloma (MM). // *J Clin Oncol.* - 2021. – Vol. 39. – P. 8018.
68. Yee A, Laubach J, Campagnaro E, et al. A phase II study of elotuzumab in combination with pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma. // *Blood.* – 2019. – Vol. 143. – P. 3169.
69. Jasielc J, Zonder J, Derman A, et al. Daratumumab (DARA) plus carfilzomib, pomalidomide, dexamethasone (KPD) in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM): a multi-center MMRC study. // *Blood.* – 2020. – Vol. 136. – P. 50.