Pomalidomid v liečbe relabujúceho a refraktérneho mnohopočetného myelómu

Pomalidomide in the Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma

Roziaková Ľ.^{1,2}, Mistrík M.¹, Bátorová A.¹

¹ Klinika hematológie a transfuziológie LF UK a UN Bratislava, Slovensko

² Ústav patologickej fyziológie, LF UK v Bratislave, Slovensko

Súhrn

Aj napriek pokrokom v liečbe mnohopočetného myelómu, drvivá väčšina pacientov relabuje. Bohužiaľ, u mnohých pacientov sa vyvinie ochorenie, ktoré je refraktérne na podávanie lenalidomidu a bortezomibu, a títo pacienti majú obmedzené možnosti liečby. Pomalidomid je účinná druhoгенераčná imunomodulačná látka s priamym antiproliferatívnym, proapoptotickým a antiangiogénnym účinkom, ako aj s modulačným účinkom na kostnú resorpciu a imunitný systém. Pomalidomid má v porovnaní s lenalidomidom a talidomidom výraznejší protimyelómový účinok. Optimálna úvodná dávka je 4 mg perorálne po dobu 21 dní v 28-dňových cykloch a kombinácia s dexametazonom má synergický efekt. V rámci klinických štúdií mal pomalidomid v kombinácii s nízкодávkovým dexametazonom lepšie liečebné odpovede, dobu bez progresie a celkové prežívanie v porovnaní s vysokodávkovým dexametazonom alebo monoterapiou pomalidomidom. Pomalidomid má obmedzenú skríženú rezistenciu s lenalidomidom a celkový počet liečebných odpovedí u dvojito refraktérnych pacientov, aj na lenalidomid aj na bortezomib, sa dosahuje u 26–31 % pacientov. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky 3. a 4. stupňa patrí hematologická toxicita (neutropénia, trombocytopenia a anémia). Pomalidomid bol schválený americkou (FDA) a európskou inštitúciou (EMA) na liečbu pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí už boli liečení bortezomibom aj lenalidomidom a došlo k progresii ochorenia pri poslednej liečbe. V tomto prehľadovom článku sumarizujeme mechanizmus účinku, prehľad klinických štúdií u pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ako aj nové kombinačné režimy.

Kľúčové slová

pomalidomid – mnohopočetný myelóm – imunomodulačné látky

Summary

Despite improvements in multiple myeloma therapy, the vast majority of patients continue to suffer relapses. Unfortunately, many patients event. develop disease that is refractory to lenalidomide and bortezomib and have few treatment options. 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. Pomalidomide exhibited more potent anti-myeloma activity compared with thalidomide and lenalidomide. The optimal starting dose of pomalidomide is 4 mg given orally on days 1–21 of each 28-day cycle and combination with dexamethasone produces synergistic effects. In clinical trials, pomalidomide plus low-dose dexamethasone has shown better responses, progression-free and overall survival than high-dose dexamethasone or pomalidomide alone. Pomalidomide has limited cross-resistance with lenalidomide, and the overall response rates of pomalidomide in lenalidomide/bortezomib dual-refractory patients ranged from 26 to 31%. The most common grade 3 or 4 adverse events are hematologic, consisting of neutropenia, thrombocytopenia and anemia. Pomalidomide was approved by the FDA and the EMA in patients with multiple myeloma who have received at least two prior therapies including lenalidomide and bortezomib and have demonstrated disease progression on their last therapy. We review pomalidomide mechanism of action, clinical trials in relapsed and refractory patients, and novel pomalidomide-based combinations.

Key words

pomalidomide – multiple myeloma – immunomodulatory agents

Táto práca bola podporená grantom VEGA č. 1/0906/14.

This study was supported by grant VEGA No. 1/0906/14.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

MUDr. Ľubica Roziaková, Ph.D.

Klinika hematológie

a transfuziológie

LF UK a UN Bratislava

Nemocnica sv. Cyrila a Metoda

Antolská 11

851 07 Bratislava-Petržalka

Slovensko

e-mail: lubica.roziakova@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 5. 6. 2014

Přijato/Accepted: 26. 6. 2014

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2014318>

Úvod

Mnohopočetný myelóm (multiple myeloma – MM) je druhou najčastejšou hematologickou malignitou, ktorá aj napriek novým liečebným možnostiam zostáva u väčšiny pacientov nevyliciteľným ochorením. Zavedením kombinácie nových liekov a použitím konsolidačnej

a udržiavacej liečby sa podarilo predĺžiť trvanie prvolíniovej odpovede na 4–5 rokov [1–4]. Avšak aj napriek týmto pokrokom veľa pacientov relabuje. Obdobie remisie sa s každou následnou liečbou postupne skracuje a pacienti, ktorí už vyčerpali liečbu bortezomibom a imunomodulačnými liekmi (talidomid

a lenalidomid), majú zlú prognózu s očakávaným mediánom intervalu bez ochorenia 5 mesiacov a mediánom celkového prežitia (overall survival – OS) 9 mesiacov [5]. Preto je neustále potreba zavádzania ďalších nových účinných liečebných modalít.

K pokrokom v liečbe MM prispelo aj zavedenie imunomodulačných látok. Prehľady klinických údajov o talidomide a lenalidomide boli publikované aj v časopise Klinická onkológia [6–8]. V tomto prehľadovom článku sa zameriavame na mechanizmus účinku, klinické dáta a odporúčania pre použitie novej imunomodulačnej látky – pomalidomidu, ktorý je od 5. 8. 2013 registrovaný v EU na liečbu relabujúceho/refraktérneho myelómu u pacientov s aspoň dvomi predchádzajúcimi líniami s lenalidomidom aj bortezomibom, pričom došlo k progresii ochorenia pri poslednej línii.

Mechanizmus účinku pomalidomidu

Pomalidomid je imunomodulačná látka s priamym antitymélomovým a imunomodulačným účinkom a súčasne liekom inhibujúcim podporu stromálnych buniek pre rast nádorových buniek MM (tab. 1). Mechanizmus účinku imunomodulačných látok podrobne spracováva práca autorov Sedlaříková et al [9].

Antitymélomový účinok pomalidomidu sa uskutočňuje cez reguláciu génov, zástavu bunkového cyklu a apoptózu buniek. Upreguláciou expresie tumor supresorového génu *p21WAF-1*, ktorý inhibuje aktivitu cyklín-dependentnej kinázy 2, dochádza k zástave bunkového cyklu v G1/G0 fáze [10]. Imunomodulačné látky indukujú zníženie C/EBP- β proteínu, čo vedie k porušenej transkripcii interferón regulačného faktora 4 (IRF4). Downregulácia expresie IRF4 môže zvýšiť citlivosť myelómových buniek na liečbu a zabezpečuje antiproliferatívny účinok [11]. Pro-apoptotický efekt sa uskutočňuje prostredníctvom väzby ligandov TRAIL na príslušné receptory a cez interakcie FAS receptora a ligandu FAS-L s následnou aktiváciou kaspázy 8 [12]. Na pro-apoptotickom účinku sa podieľa aj supresia nukleárneho faktora NF- κ B s potlačením pro-

Tab. 1. Mechanizmus účinku pomalidomidu.

Účinok	Mechanizmus
priamy antitymélomový	
pro-apoptotický	aktivácia kaspázy 8 supresia nukleárneho faktora NF- κ B
antiproliferatívny	zníženie C/EBP- β proteínu a downregulácia expresie IRF4
zástava bunkového cyklu	upregulácia expresie tumor supresorového génu <i>p21WAF-1</i>
imunomodulačný	
kostimulácia T-Ly	↑ tyrozínová fosforylácia CD28 na Ly a aktivácia PI-3-K signálnej dráhy ↑ transkripčnej aktivity AP-1, kľúčového faktora pre produkciu IL-2
supresia regulačných T-Ly	↓ expresie mRNA transkripčného faktora FOXP3
produkcia Th1-cytokínov	kostimulačný efekt na T-Ly a NKT-bunky vedie k ↑ Th1 cytokínov, IL-2 a IFN- γ
aktivácia NK a NKT buniek	↑ NKT expanzie indukovanej dendritickými bunkami a sekrecie IFN- γ ↑ proliferácie NK buniek v prítomnosti IL-2
ADCC	↑ expresie molekúl granzýmu B a Fas-ligandu v NK bunkách
ovplyvnenie mikroprostredia kostnej drene	
antiangiogénny	↓ migrácie endotelových buniek ↓ expresie adhézných molekúl ↓ VEGF a HIF-1 α
protizápalový	↓ COX-2 a prostaglandínov ↓ prozápalových a ↑ protizápalových cytokínov
antiresorpčný	↓ RANKL a transkripčného faktora PU.1 ↓ rastových faktorov IL-6 a TNF- α

AP-1 – aktivačný proteín 1, ADCC – cytotoxicita závislá od protilátky, C/EBP- β – proteín β viažúci CCAAT enhancer, IRF4 – interferón regulačný faktor, Ly – lymfocyt, PI-3-K – kináza fosforylujúca fosfatidylinozitol, FOXP3 – transkripčný faktor regulačných T lymfocytov, NK – prirodzení zabíjači (natural killer), NKT – T lymfocyty nesúce povrchové markery NK buniek, Th lymfocyty – pomocné T lymfocyty, RANKL – RANK ligand, VEGF – vaskulárny endoteliálny rastový faktor, HIF-1 α – hypoxiou indukovaný faktor, TNF – tumor nekrotizujúci faktor, IL – interleukín, COX – cyklooxygenáza, IFN – interferón

Tab. 2. Rozdiely medzi jednotlivými imunomodulačnými látkami.

	Talidomid	Lenalidomid	Pomalidomid
chemická štruktúra
indikácie	primoliečba a relaps	relaps	RRMM s aspoň 2 predchádzajúcimi líniami s LEN aj BORT, progresia pri poslednej línii
dávkovanie	100–200 mg/denne	15–25 mg/denne	1–4 mg/denne
imunomodulačný účinok	+	++++	+++++
antimyelómový účinok	+	+++	+++
antiangiogénny účinok	++++	+++	+++
eliminácia	primárne obličkami, < 3 % sa vylučuje v nezmenenej forme	primárne obličkami, ~80 % sa vylučuje v nezmenenej forme	primárne pečeňou, obličkami sa vylučuje < 2 % v nezmenenej forme
nežiaduce účinky	polyneuropatia, obštipácia, HŽT, somnolencia	myelosupresia, HŽT, kožná toxicita	myelosupresia, HŽT, únava

RRMM – relabujúci a refraktérny mnohopočetný myelóm, LEN – lenalidomid, BORT – bortezomib, HŽT – hlboká žilová trombóza

dukcie niektorých cytokínov a rastových faktorov (TNF- α , IL-1 β , IL-6) [13].

Imunomodulačný efekt pomalidomidu spočíva v urýchlčení vyzrievania nediferencovaných T lymfocytov na Th1 lymfocyty s následným uvoľňovaním interleukínu IL-2 a interferónu IFN- γ , ktoré aktivujú NK bunky a dendritické bunky. Pomalidomid zvyšuje cytotoxickú aktivitu NK buniek a bunkami sprostredkovanú cytotoxicitu závislú od protilátky (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity – ADCC) [14,15]. Pomalidomid inhibuje proliferáciu regulačných T lymfocytov, a tým aj ich supresorovú funkciu a súčasne indukuje aktiváciu Rho GTP-ázy so zlepšením formácie T bunkových imunologických synáps [16,17].

Pomalidomid inhibuje väzbu myelómových buniek na stromálne bunky kostnej drene cez downreguláciu sekrécie adhézných molekúl so súčasným znížením produkcie solubilných rastových faktorov (IL-6, TNF- α) a promótorov angiogenézy (vascular endothelial growth factor – VEGF). Pomalidomid inhibuje migráciu endotelových buniek a angiogenézu cez zníženie koncentrácie VEGF a hypoxiou

indukovaného faktora (HIF-1 α) [18–20]. Zistilo sa, že pomalidomid má významný vplyv aj na kostnú chorobu cez inhibíciu RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) a transkripčného faktora PU.1, čím zabraňuje resorpcii kosti [21,22]. Downregulácia PU.1, kľúčového transkripčného faktora v granulopoéze *in vitro*, môže mať za následok neutropéniu pri liečbe pomalidomidom [23]. Pomalidomid má aj protizápalový účinok cez inhibíciu transkripčnej aktivity COX-2 génu, čím redukuje hladinu COX-2 a prostaglandínov [24].

Expresia génu pre cereblon (CRBN) je dôležitý biomarker pre aktivitu a klinickú účinnosť imunomodulačných látok u MM [25]. CRBN je súčasť E3 ubiquitín ligázy, ktorá reguluje opravy, replikáciu a transkripciu DNA. Pomalidomid a lenalidomid majú vyššiu afinitu väzby na CRBN v porovnaní s talidomidom. Dôležitým zistením je antiproliferatívny účinok pomalidomidu v bunkových líniiach rezistentných na lenalidomid, u ktorých došlo k zníženiu expresie CRBN proteínu. Kombinácia pomalidomidu s dexametazonom má synergický účinok a zvyšuje

citlivosť bunkových línii rezistentných na lenalidomid [26]. *In vitro* štúdie ukázali, že pomalidomid je 10-krát účinnejší ako lenalidomid a viac ako 15 000-krát účinnejší ako talidomid pri inhibícii tumor nekrotizujúceho faktora (TNF- α) [13]. Pri porovnaní imunomodulačných látok, talidomid má výraznejší antiangiogénny efekt s minimálnou imunomodulačnou a pro-apoptotickou aktivitou. Pomalidomid aj lenalidomid majú imunomodulačný aj antiangiogénny účinok [27]. Ukázalo sa, že pomalidomid si ponecháva antimyelómový účinok v bunkových líniiach rezistentných na lenalidomid, ale naopak lenalidomid neúčinkuje v bunkových líniiach rezistentných na pomalidomid [26,28]. Predpokladá sa, že existujú ešte iné proteíny, ktoré modulujú účinok pomalidomidu, a sú potrebné ešte ďalšie prospektívne práce objasňujúce presný mechanizmus účinku pomalidomidu u pacientov refraktérnych na lenalidomid.

Štruktúra a farmakokinetika pomalidomidu

Pomalidomid, podobne ako lenalidomid, je derivát talidomidu, od ktorého sa od-

Tab. 3. Prehľad najdôležitejších klinických štúdií s pomalidomidom.

Klinická štúdia	Počet pacientov (medián veku)	Predchádzajúce línie, medián (rozsah)	Rameno	Refraktérni na Len (%)	Refraktérni na Bort (%)	Refraktérni na Len + Bort (%)	ORR (%)	TTP (mesiace)	PFS (mesiace)	OS
IFM 2009-02, FII [39]	43 (60 rokov)	5 (1–13)	21/28 cyklus	84	79	74	35	5,8	5,4	1-ročné: 58 %
	41 (60 rokov)	5 (2–10)	28/28 cyklus	95	83	78	34	4,8	3,7	1-ročné: 56 %
MM-002, FII [38]	113 (64 rokov)	5 (2–13)	POM + LoDex	78	71	62	33	NA	4,2	16,5 mes.
	108 (61 rokov)	5 (1–12)	POM	80	70	61	18	NA	2,7	13,6 mes.
MM-003, FIII [40]	302 (64 rokov)	5 (2–14)	POM + LoDex	95	79	75	31	4,7	4,0	12,7 mes.
	153 (65 rokov)	5 (2–17)	HiDex	92	79	74	10	2,1	1,9	8,1 mes.

POM – pomalidomid, LoDex – nízкодávkový dexametazon, HiDex – vysokodávkový dexametazon, Len – lenalidomid, Bort – bortezomib, ORR – celkový počet odpovedí, TTP – doba do progresie, PFS – prežívanie bez progresie, OS – celkové prežívanie

lišuje pridaním aminoskupiny na 4. uhlík izoindolínu. Rozdiely medzi jednotlivými imunomodulačnými látkami zobrazuje tab. 2. Pomalidomid sa dobre vstrebáva po perorálnom podaní a biologický polčas v organizme je približne osem hodín. Metabolizuje sa predovšetkým v pečeni, primárne prostredníctvom enzýmu CYP1A2 a CYP3A4, preto je dôležitá obozretnosť pri súčasnom podávaní liekov, ktoré inhibujú alebo indukujú tieto enzýmy. Medzi silné inhibítory aktivity CYP1A2 patria niektoré chinolóny (ciprofloxacín a enoxacín), ktoré môžu zvýšiť hladinu pomalidomidu a jeho toxicitu. Naopak iné chinolóny (norfloxacín, ofloxacín, levofloxacín a moxifloxacín) majú len minimálny alebo žiadny vplyv na aktivitu CYP1A2 [29]. Naopak fajčenie je silným induktorom CYP1A2 a môže znížiť účinnosť pomalidomidu. Len 2 % aktívnej látky sa vylučujú v nezmenenom stave močom, preto nie je potrebné dávku redukovať u pacientov so zhoršenými renálnymi parametrami [30]. 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 [31,32].

Klinické štúdie

Pomalidomid bol skúšaný vo viacerých klinických štúdiách vo fáze I a II u pacientov s relabovaným a/alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom (RRMM) a v súčasnosti sú už publikované údaje z III. fázy klinickej štúdie, ktorá bola zároveň aj registračnou štúdiou (tab. 3) [33–42].

Vo fáze I klinickej štúdie MM-002 bola stanovená maximálna tolerovateľná a bezpečná dávka pomalidomidu na 4 mg p.o. po dobu 21 dní v 28-dňových cykloch [35]. Fáza II tejto klinickej štúdie sledovala účinnosť a bezpečnosť pomalidomidu podávaného v monoterapii alebo v kombinácii s nízкодávkovým dexametazonom (LoDex) u pacientov s RRMM. Pri mediáne sledovania 14,2 mesiacov sa zistilo, že pomalidomid v kombinácii s LoDex v porovnaní so samotným pomalidomidom signifikantne predlžil prežívanie bez progresie (progression free survival – PFS: 4,2 vs

2,7 mesiacov; pomer rizika – hazard ratio, HR = 0,68; p = 0,003), OS 16,5 vs 13,6 mesiacov a zvýšil počet celkových odpovedí – overall response rate, ORR (33 vs 18 %; p = 0,013) [38]. Pri porovnaní s novým proteazómovým inhibítorom carfilzomibom, bol v podobnej populácii pacientov s RRMM, zistený celkový počet ORR len 15 % s mediánom OS 11,9 mesiacov [43]. V II. fáze klinickej štúdie IFM 2009-02, podávanie pomalidomidu po dobu 28 dní v 28-dňových cykloch nepreukázalo vyššiu účinnosť v porovnaní s podávaním po dobu 21 dní v 28-dňových cykloch (ORR 34 vs 35 %). Navyše schéma s podávaním pomalidomidu po dobu 28 dní si vyžadovala častejšie podávanie rastových faktorov [39].

Nedávno bola publikovaná multicentrická, otvorená, randomizovaná štúdia fáza III (MM-003) porovnávajúca účinnosť a bezpečnosť pomalidomidu v kombinácii s nízкодávkovým dexametazonom (LoDex) oproti vysokodávkovému dexametazonu (HiDex) u pacientov s refraktérnym alebo relabujúcim a refraktérnym MM, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba bortezomibom a lenalidomidom. Do štúdie bolo randomizovaných 455 pacientov v pomere 2 : 1 (302 pacientov v ramene po-

Tab. 4. Účinnosť pomalidomidu v kombinácii s nízкодávkovým dexametazonom u dvojito refraktérnych pacientov (bortezomib aj lenalidomid).

Autor	Počet pacientov	Dávka POM, cyklus, v kombinácii s LoDex	ORR (%)	Medián DoR (mesiace)	Medián PFS (mesiace)	Medián OS (mesiace)
Lacy et al, 2012 [42]	35	2 mg (28/28)	26	15,6	6,4	16,0
Lacy et al, 2012 [42]	35	4 mg (28/28)	29	3,1	3,3	9,2
Leleu et al, 2013 [39]	64	4 mg (21/28 alebo 28/28)	31	NR	3,8	13,8
Richardson et al, 2014 [38]	69	4 mg (21/28)	31	6,5	3,8	13,4
San Miguel et al, 2013 [40]	225	4 mg (21/28)	28	7,0	3,7	11,1

POM – pomalidomid, LoDex – nízкодávkový dexametazon, ORR – celkový počet odpovedí, DoR – trvanie odpovede, PFS – prežívanie bez progresie, OS – celkové prežívanie, NR – no response

malidomid + LoDex a 153 pacientov v ramene s HiDex). V kombinácii s pomalidomidom pacienti dostávali LoDex v dávke 40 mg p.o. v deň 1, 8, 15, 22; u pacientov nad 75 rokov bola dávka redukovaná na 20 mg. Vysokodávkový dexametazon bol podávaný v dávke 40 mg p.o. v deň 1–4, 9–12 a 17–20. Predbežná analýza sa realizovala po objavení sa 134 úmrtí a po odslepení štúdie prešlo 76 pacientov v ramene s HiDex 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 dexametazonom zníženie miery progresie o 52 %. Doba prežívania bez progresie bola v ramene s pomalidomidom a nízкодávkovým dexametazonom 4,0 mesiaca a v ramene s HiDex bola 1,9 mesiaca (HR = 0,48; 95% CI 0,39–0,60; $p < 0,001$) a doba do progresie (time to progression – TTP) bola signifikantne dlhšia v ramene s pomalidomidom a LoDex (4,7 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 OS (12,7 vs 8,1 mesiaca; HR = 0,74; 95% CI 0,56–0,97; $p = 0,03$). Avšak údaj o OS je podhodnotený, nakoľko v čase analýzy 50 % pacientov zaradených do ramena s HiDex dostávala pomalidomid. Celkový počet odpovedí bol signifikantne vyšší u pacientov s pomalidomidom a LoDex oproti kontrol-

nému ramenu (31 vs 10 %; odds ratio – pomer pravdepodobností, OR = 4,22; 95% CI 2,35–7,58; $p < 0,0001$) [40]. Celkový počet liečebných odpovedí u dvojito refraktérnych pacientov, aj na lenalidomid aj na bortezomib, bol v klinických štúdiách dosiahnutý u 26–31 % pacientov (tab. 4).

Účinnosť pomalidomidu bola potvrdená aj u pacientov s nepriaznivou cytogenetikou. V klinickej štúdií MM-003, pacienti s nepriaznivými cytogenetickými markermi, ktorí boli liečení pomalidomidom a LoDex, dosiahli lepšie PFS a OS ako pacienti s vysokodávkovým dexametazonom [44]. V II. fáze klinickej štúdie IFM 2010-02 bola účinnosť a bezpečnosť pomalidomidu sledovaná u pacientov s RRMM s pozitivitou del(17p) a/alebo t(4,14). Pacienti s del(17p) viacej profitovali z podávania pomalidomidu ako pacienti s t(4,14) (TTP 8 vs 3 mesiace; OS nebol dosiahnutý vs 9 mesiacov) [45].

Účinnosť a bezpečnosť pomalidomidu nebola ovplyvnená vekom. Pacienti starší ako 65 rokov mali podobný PFS ako pacienti mladší ako 65 rokov [40]. Podobne boli zistené lepšie výsledky ohľadom kvality života u pacientov liečených pomalidomidom a LoDex oproti pacientom s HiDex [46].

Bezpečnosť

Nežiaduce účinky pomalidomidu a lenalidomidu sú podobné. Medzi najčastejšie patrí myelosupresia. V klinických štúdiách je incidencia 3. a 4. stupňa neutropénie 41–65 %, trombocytopenie 19–28 %

a anémie v rozmedzí 22–37 % [38–40]. Pneumónia/infekčné komplikácie a únava boli najčastejšie nehematologické nežiaduce účinky 3. a 4. stupňa. V klinickej štúdií MM-003 boli infekčné komplikácie porovnateľné u pacientov s pomalidomidom a LoDex oproti pacientom s HiDex (30 vs 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. Neutropénia sa najčastejšie vyskytovala v priebehu prvých cyklov liečby pomalidomidom. Zo závažných nežiaducich účinkov 5. stupňa sa vyskytovali infekčné komplikácie (5 % v ramene s pomalidomidom vs 11 % v ramene s HiDex) [40].

Pri použití tromboprofylaxie sa venózný 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 %) [40]. Porovnanie jednotlivých nežiaducich účinkov imunomodulačných liekov sumarizuje tab. 5.

Nové kombinačné režimy s pomalidomidom

V rámci I. a II. fázy klinických štúdií sa pomalidomid skúša u pacientov s RRMM

Tab. 5. Najčastejšie nežiaduce účinky pomalidomidu v klinických štúdiách [38–40].

Nežiaduci účinok 3. alebo 4. stupňa	Frekvencia (%)
neutropénia	41–65
anémia	22–37
trombocytopénia	19–28
pneumónia	7–22
únava	5–14
dyspnoe	5–13
bolesti kostí	7–14
asténia	4–14
hyperkalciémia	4–10
svalová slabosť	1–6
renálne zlyhanie	5–16
febrilná neutropénia a sepsa	5–10

okrem podávania s dexametazonom aj v nových kombináciách.

Pomalidomid sa skúmal spolu s cyklofosfamidom a prednizonom (PCP) u pacientov s RRMM s mediánom 3 prechádzajúcich línii. Celkový počet odpovedí bol 51 % a pri mediáne sledovania 14,8 mesiacov bol dosiahnutý PFS v dĺžke 10,4 mesiacov a 1-ročné OS bolo 69 %. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patrila cytopénia [47].

Už v predchádzajúcich štúdiách bol potvrdený efekt kombinácie imunomodulačných látok a inhibítorov proteazómu [48]. V klinickej štúdii MM-005 sa sledoval pomalidomid a dexametazon v kombinácii s bortezomibom (PVD) bez dosiahnutia toxicity limitujúcej dávku (DLT) a s dosiahnutým ORR 75 %. Maximálna plánovaná dávka pomalidomidu 4 mg D 1–14, bortezomibu 1,3 mg/m² D 1, 4, 8 a 11 a dexametazonu 20 mg D 1–2, 4–5, 8–9 a 11–12 sa inkorporovala do III. fázy klinickej štúdie MM-007 porovnávajúcej účinnosť PVD vs VD [49]. V II. fáze klinickej štúdie pomalidomidu s carfilzomibom a dexametazonom (Car-Pom-d), ktorú tvorili pacienti refraktérni na podávanie lenalidomidu s mediánom 6 prechádzajúcich línii, sa zistil ORR 64 % [50]. Medzi najčastejšie nežia-

duce účinky patrila hematologická toxicita a polyneuropatia 1. a 2. stupňa u 32–43 % pacientov [49,50].

Klaritromycín má imunomodulačný účinok v dôsledku downregulácie IL-6 a aktivácie NK buniek a súčasne má aj pro-apoptotický efekt. Pridanie klaritromycínu k pomalidomidu zvýši jeho antitymélomový efekt. V II. fáze klinickej štúdie kombinácia pomalidomidu, klaritromycínu a dexametazonu, u pacientov s mediánom 5 prechádzajúcich línii a refraktérnych na lenalidomid aj bortezomib, dosiahla ORR 56 % s rýchlym nástupom odpovede po 1–2 cykloch [51].

Autori Berenson et al sledovali účinnosť kombinácie pomalidomidu s liposomálnym doxorubicínom. Celkový počet odpovedí u pacientov s mediánom 5 prechádzajúcich línii bol 34,5 % [52].

V súčasnosti prebiehajú ďalšie klinické štúdie s pomalidomidom aj v iných indikáciách ako MM, napr. u pacientov vo fibrotickom štádiu myeloproliferatívnych neoplázií, Waldenströmovej makroglobulinémie, systémovej amyloidózy, na liečbu graft vs host disease, ako aj u pacientov s nehematologickými ochoreniami ako je sarkóm a systémová skleróza s intersticiálnym pľúcnym procesom.

Záver a odporúčania pre prax

Praktické odporúčania pre liečbu pomalidomidom boli nedávno publikované v časopise Leukemia [53]. Pomalidomid je registrovaný na liečbu relabujúceho/refraktérneho myelómu u pacientov s aspoň dvomi prechádzajúcimi líniami s lenalidomidom aj bortezomibom, pričom došlo k progresii ochorenia pri poslednej línii.

Dávkovanie

Optimálna dávka je 4 mg p.o. po dobu 21 dní v 28-dňových cykloch a synergický efekt sa potvrdil pri podávaní spolu s dexametazonom (u pacientov do 75 rokov v dávke 40 mg 1-krát týždenne a u pacientov nad 75 rokov v dávke 20 mg 1-krát týždenne). Dĺžka podávania pomalidomidu nie je zatiaľ stanovená, v rámci klinických štúdií sa podáva až do objavenia sa progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Liečba by sa nemala za-

hájiť u pacienta s absolútnym počtom neutrofilov pod 1 000/μl a pri počte trombocytov pod 75 000/μl pri menej ako 50% infiltrácii kostnej drene (KD) alebo pod 30 000/μl pri viac ako 50% infiltrácii KD plazmatickými bunkami. Krvný obraz by mal byť kontrolovaný každé 1–2 týždne počas prvých 8 týždňov liečby, ďalej v mesačných intervaloch. V prípade cytopénie je potrebná redukcia dávky s možným podaním rastových faktorov G-CSF v dávke 300 μg/kg 3 po sebe nasledujúce dni D 22–24 v rámci 28-dňového cyklu. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou renálnou insuficienciou, ani u pacientov nad 65 rokov nie je potrebná úprava dávky [53].

Profylaktické opatrenia

U vysokorizikových pacientov sa odporúča antibiotická profylaxia, najmä počas prvých troch mesiacov liečby, a u veľmi vysokorizikových pacientov (neutropénia a/alebo predchádzajúce infekcie) by mala byť profylaxia podávaná počas celej liečby pomalidomidom. V rámci profylaxie sú vhodné antibiotiká ako trimetoprim-sulfametoxazol, penicilín, amoxicilín, chinolóny a ďalšie [54,55]. Pri použití chinolónov treba uprednostniť tie, ktoré majú minimálny alebo žiadny vplyv na CYP1A2. V rámci tromboprofylaxie sa u pacientov so štandardným rizikom (žiadny rizikový faktor) odporúča aspirín a u pacientov s vysokým rizikom (aspoň jeden rizikový faktor) sa odporúča tromboprofylaxia nízkomolekulovým heparínom v profylaktickom dávkovaní minimálne po dobu štyroch mesiacov s následným prehodnotením rizika [56,57].

Na základe dostupných výsledkov klinických štúdií je pomalidomid účinný imunomodulačný liek u pacientov s RRMM. Sú však potrebné ešte ďalšie klinické štúdie na určenie optimálneho času zahájenia liečby pomalidomidom, vhodného kombináčného režimu, ako aj dĺžky jeho podávania s cieľom zlepšiť celkové prežívanie pacientov s MM a prispieť k otázke vyliečiteľnosti tohto ochorenia.

Literatúra

1. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1782–1791. doi: 10.1056/NEJMoa1114138.

2. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1770–1781. doi: 10.1056/NEJMoa1114083.
3. Palumbo A, Hajek R, Delforge M et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1759–1769. doi: 10.1056/NEJMoa1112704.
4. Rossi A, Mark T, Jayabalan D et al. BIRd (clarithromycin, lenalidomide, dexamethasone): an update on long term lenalidomide therapy in previously untreated patients with multiple myeloma. *Blood* 2013; 121(11): 1982–1985. doi: 10.1182/blood-2012-08-448563.
5. 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(1): 149–157. doi: 10.1038/leu.2011.196.
6. Hájek R, Plonková H, Gumulec J. Thalidomide in the treatment of multiple myeloma: focus on combination with bortezomib. *Klin Onkol* 2013; 26(3): 163–169.
7. Holánek M, Hájek R. The use of lenalidomide in the treatment of multiple myeloma. *Klin Onkol* 2010; 23(2): 67–72.
8. Roziaková L, Mistrík M. Lenalidomide maintenance therapy in patients with multiple myeloma. *Klin Onkol* 2013; 26(3): 186–190.
9. Sedlářiková L, Kubíčková L, Sevciková S et al. Mechanism of immunomodulatory drugs in multiple myeloma. *Leuk Res* 2012; 36(10): 1218–1224. doi: 10.1016/j.leukres.2012.05.010.
10. Escoubet-Lozach L, Lin IL, Jensen-Pergakes K et al. Pomalidomide and lenalidomide induce p21 WAF-1 expression in both lymphoma and multiple myeloma through a LSD1-mediated epigenetic mechanism. *Cancer Res* 2009; 69(18): 7347–7356. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4898.
11. Li S, Pal R, Monaghan SA et al. IMiD immunomodulatory compounds block C/EBP β translation through eIF4E down-regulation resulting in inhibition of MM. *Blood* 2011; 117(19): 5157–5165. doi: 10.1182/blood-2010-10-314278.
12. Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V et al. Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood* 2002; 99(12): 4525–4530.
13. Corral LG, Haslett PA, Muller GW et al. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF- α . *J Immunol* 1999; 163(1): 380–386.
14. Hayashi T, Hideshima T, Akiyama M et al. Molecular mechanisms whereby immunomodulatory drugs activate natural killer cells: clinical application. *Br J Haematol* 2005; 128(2): 192–203.
15. Reddy N, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G et al. Immunomodulatory drugs stimulate natural killer-cell function, alter cytokine production by dendritic cells, and inhibit angiogenesis enhancing the anti-tumour activity of rituximab in vivo. *Br J Haematol* 2008; 140(1): 36–45.
16. Galustian C, Meyer B, Labarthe MC et al. The anti-cancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58(7): 1033–1045. doi: 10.1007/s00262-008-0620-4.
17. Xu Y, Li J, Ferguson GD et al. Immunomodulatory drugs reorganize cytoskeleton by modulating rho GTPases. *Blood* 2009; 114(2): 338–345. doi: 10.1182/blood-2009-02-200543.
18. Lu L, Payvandi F, Wu L et al. The anti-cancer drug lenalidomide inhibits angiogenesis and metastasis via multiple inhibitory effects on endothelial cell function in normoxic and hypoxic conditions. *Microvasc Res* 2009; 77(2): 78–86. doi: 10.1016/j.mvr.2008.08.003.
19. Dankbar B, Padró T, Leo R et al. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interactions in multiple myeloma. *Blood* 2000; 95(8): 2630–2636.
20. Gupta D, Treon SP, Shima Y et al. Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications. *Leukemia* 2001; 15(12): 1950–1961.
21. Anderson G, Gries M, Kurihara N et al. Thalidomide derivative CC-4047 inhibits osteoclast formation by down-regulation of PU.1. *Blood* 2006; 107(8): 3098–3105.
22. Bolzoni M, Abeltino M, Storti P et al. The immunomodulatory drugs lenalidomide and pomalidomide inhibit multiple myeloma-induced osteoclast formation and RANKL/OPG ratio in myeloma microenvironment targeting the expression of adhesion molecules. *Blood (ASH Annu Meet Abstr)* 2010; 116: abstr. 448.
23. Pal R, Monaghan SA, Hassett AC et al. Immunomodulatory derivatives induce PU.1 down-regulation, myeloid maturation arrest, and neutropenia. *Blood* 2010; 115(3): 605–614. doi: 10.1182/blood-2009-05-221077.
24. Ferguson GD, Jensen-Pergakes K, Wilkey C et al. Immunomodulatory drug CC-4047 is a cell-type and stimulus-selective transcriptional inhibitor of cyclooxygenase 2. *J Clin Immunol* 2007; 27(2): 210–220.
25. Broyl A, Kuiper R, van Duin M et al. High cereblon expression is associated with better survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with thalidomide maintenance. *Blood* 2013; 121(4): 624–627. doi: 10.1182/blood-2012-06-438101.
26. Rychak E, Mendy D, Miller K et al. Overcoming resistance: the use of pomalidomide (Pom) and dexamethasone (Dex) in re-sensitizing lenalidomide (Len)-resistant multiple myeloma (MM) cells. *Haematologica* 2011; 96: 126.
27. Quach H, Ritchie D, Stewart AK et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia* 2010; 24(1): 22–32. doi: 10.1038/leu.2009.236.
28. 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; 26(11): 2326–2335. doi: 10.1038/leu.2012.119.
29. Robson RA. The effects of quinolones on xanthine pharmacokinetics. *Am J Med* 1992; 92 (Suppl 4A): 22S–25S.
30. Hoffmann M, Kasserra 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. doi: 10.1007/s00280-012-2040-6.
31. Matous J, Siegel DS, Duong HK et al. MM-008: a phase 1 trial evaluating pharmacokinetics and tolerability of pomalidomide + low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal impairment. *Blood (ASH Annu Meet Abstr)* 2013; 122: abstr. 5393.
32. Clinicaltrials.gov [homepage on the Internet]. ClinicalTrials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health. [cited 2014 May 31]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/>.
33. Schey SA, Fields P, Bartlett JB et al. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2004; 22(16): 3269–3276.
34. Streety MJ, Gyertson K, Daniel Y et al. Alternate day pomalidomide retains anti-myeloma effect with reduced adverse events and evidence of in vivo immunomodulation. *Br J Haematol* 2008; 141(1): 41–51. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07013.x.
35. Richardson PG, Siegel D, Baz R et al. Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. *Blood* 2013; 121(11): 1961–1967. doi: 10.1182/blood-2012-08-450742.
36. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA et al. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009; 27(30): 5008–5014. doi: 10.1200/JCO.2009.23.6802.
37. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA et al. Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). *Leukemia* 2010; 24(11): 1934–1939. doi: 10.1038/leu.2010.190.
38. Richardson PG, Siegel DS, 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; 123(12): 1826–1832. doi: 10.1182/blood-2013-11-538835.
39. 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 Myelome 2009-02. *Blood* 2013; 121(11): 1968–1975. doi: 10.1182/blood-2012-09-452375.
40. San Miguel J, Weisel K, Moreau P et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(11): 1055–1066. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2.
41. Lacy MQ, Alred JB, Gertz MA 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; 118(11): 2970–2975. doi: 10.1182/blood-2011-04-348896.
42. Lacy MQ, Kumar SK, LaPlant BR et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone (pom/dex) in relapsed myeloma: long term follow up and factors predicting outcome in 345 patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012; 120: abstr. 201.
43. Siegel DS, Martin T, Wang M et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2012; 120(14): 2817–2825. doi: 10.1182/blood-2012-05-425934.
44. 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: abstr. 408.
45. Leleu X, Karlin L, Macro M et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) with deletion (del)17p and/or translocation t(4;14). *Blood (ASH Annu Meet Abstr)* 2013; 122: abstr. 689.
46. 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): abstr. 430.
47. Larocca A, Montefusco V, Bringhen S et al. Pomalidomide, cyclophosphamide and prednisone for relapsed/refractory multiple myeloma: a multicenter phase 1/2 open label study. *Blood* 2013; 122(16): 2799–2806. doi: 10.1182/blood-2013-03-488676.
48. Kumar S, Flinn I, Richardson PG et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2012; 119(19): 4375–4382. doi: 10.1182/blood-2011-11-395749.
49. Richardson PG, Hofmeister CC, Siegel D et al. mm-005: a phase 1 trial of pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone (pvd) in relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood (ASH Annu Meet Abstr)* 2013; 122: abstr. 1969.

50. Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R et al. Phase I/II dose expansion of a multi-center trial of carfilzomib and pomalidomide with dexamethasone (car-pom-d) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood (ASH Annu Meet Abstr)* 2013; 122: abstr. 690.
51. Mark TM, Boyer A, Rossi AC et al. Clapd (clarithromycin, pomalidomide, dexamethasone) therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood (ASH Annu Meet Abstr)* 2013; 122: abstr. 1955.
52. Berenson JR, Hilger JD, Klein L et al. Pomalidomide, dexamethasone and pegylated liposomal doxorubicin for patients with relapsed/refractory multiple myeloma: results from a phase 1/2 trial. *Blood (ASH Annu Meet Abstr)* 2013; 122: abstr. 3218.
53. Dimopoulos MA, Leleu X, Palumbo A et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia*. In press 2014. doi: 10.1038/leu.2014.60.
54. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 2014; 28(5): 981–992. doi: 10.1038/leu.2013.293.
55. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31(6): 794–810. doi: 10.1200/JCO.2012.45.8661.
56. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22(2): 414–423.
57. Leleu X, Rodon P, Hulin C et al. MELISSE, a large multicentric observational study to determine risk factors of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with immunomodulatory drugs. *Thromb Haemost* 2013; 110(4): 844–851. doi: 10.1160/TH13-02-0140.