

Клинический опыт применения элутузумаба у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей множественной миеломой

Рябчикова В.В., Подольцева Э.И., Медведева Н.В.

Городская клиническая больница №31, городской онкогематологический центр, Санкт-Петербург, Россия

**Множественная миелома (ММ)** – злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей, 13% среди гемопоэтических опухолей. Заболеваемость в России составляет 2 случая на 100 000 населения, возрастная медиана заболеваемости 63,7 г.

До настоящего времени ММ остается неизлечимой болезнью даже при использовании современных методов лечения. Несмотря на успехи в лечении множественной миеломы, неизбежен рецидив заболевания и постепенное развитие резистентности к проводимой терапии. Для увеличения продолжительности жизни больных ММ необходимы новые лекарственные препараты с различными механизмом действия.

С 2004 г. в России проводится лечение больных множественной миеломой новыми иммуномодуляторами и ингибиторами протеасом (бортезомиб). Это позволило существенно увеличить продолжительность жизни больных ММ.

За последние 3 года (2015–2016) в Российской Федерации получили регистрацию новые иммуномодуляторы (помалидомид), ингибитор протеасом (карфилзомиб), в 2017 г. получили регистрацию новые моноклональные антитела – даратумумаб, элутузумаб а также ингибитор протеасом – иксазомиб. К сожалению, многие препараты остаются труднодоступными в рутинной практике.

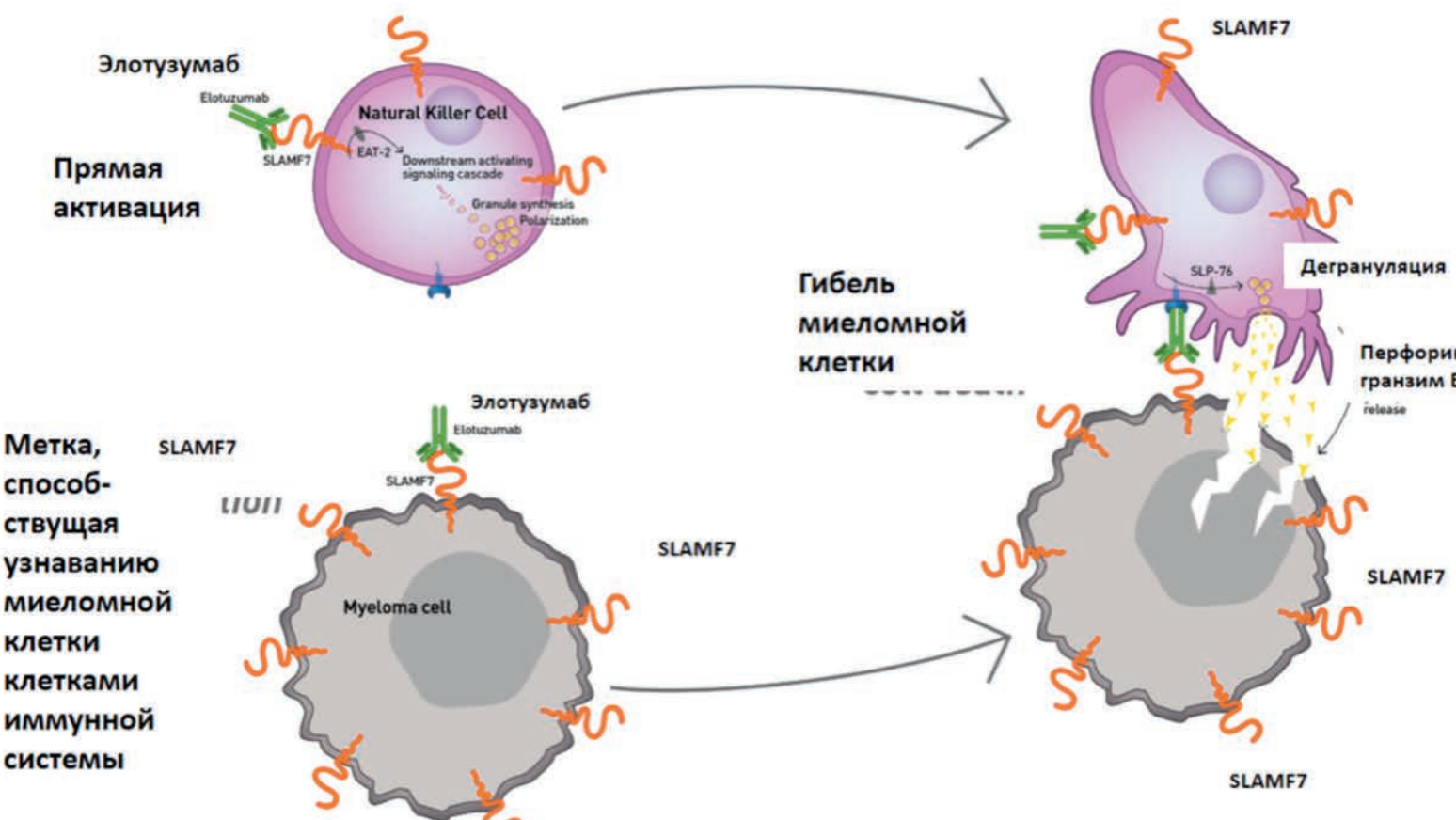
В городском онкогематологическом центре ГКБ № 31 возможность применения новейших таргетных препаратов существует благодаря участию в международных клинических исследованиях.

В 2016–2017 г. нами был получен опыт лечения пациентов с рецидивной/резистентной множественной миеломой новым моноклональным антителом Элутузумабом в рамках программы расширенного доступа.

Элутузумаб – это гуманизированное моноклональное антитело IgG1, специфической мишенью для которого является антиген SLAMF7 (Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family member 7). Он относится к семейству сигнальных молекул, активирующих лимфоциты. Высокая экспрессия SLAMF7 отмечена на опухолевых плазматических клетках. Элутузумаб обладает двойным механизмом действия, который обеспечивает гибель миеломной клетки: прямая активация натуральных киллеров и антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность.

Элутузумаб обладает двойным механизмом действия, который обеспечивает гибель миеломной клетки:

- 1) прямая активация натуральных киллеров
- 2) антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность



В США препарат элутузумаб был одобрен FDA (Food and Drug Administration) в ноябре 2015 г., а в Европе – EMA (European Medicines Agency) в мае 2016 г. Кроме того, комбинация элутузумаб + леналидомид + дексаметазон внесена в рекомендации NCCN в качестве предпочтительного режима для пациентов, ранее получавших лечение. В нашей стране препарат был зарегистрирован в апреле 2017 года в комбинации леналидомид и дексаметазона в качестве лечения пациентов с множественной миеломой во второй линии противоопухолевой терапии.

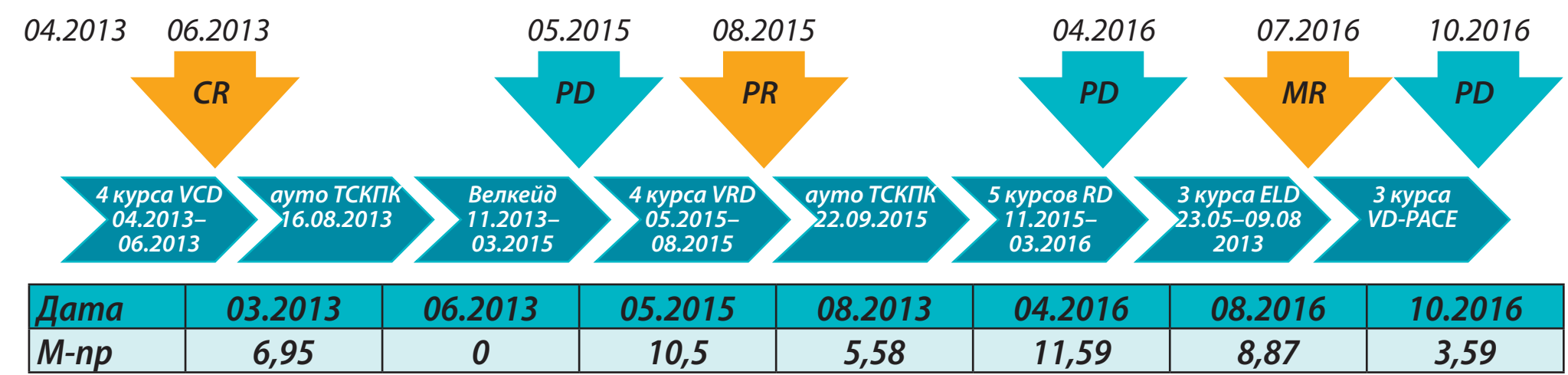
С мая 2016 г. в городском онкогематологическом центре ГКБ № 31 было пролечено 4 пациента. Характеристика больных: медиана возраста – 65,5 лет (от 53 до 74 лет). Распределение по полу – ж/м 3: 1. Иммунохимический вариант IgA-1, с секрецией белка Бенс-Джонса – 2, несекретирующая – 1. Продолжительность заболевания до включения в исследование составила от 37 мес. (3 г.) до 82 мес. (6 лет), стадия заболевания ISS I – у 2 пациентов, 2 – у 2 пациентов. Стадия заболевания по Durie-Salmon – III стадия у всех пациентов. Функциональный статус ECOG1 – 2 пациента, ECOG2 – 2 пациента. Все пациенты – значительно предлеченные, получившие ранее от 2 до 6 линий терапии. До включения в программу пациенты получали различные курсы стандартной химиотерапии – VAD, VD, VMP, Thalidomide, Carfilzomib+Dexa, RD, VRD, VCD, BP, высокодозный мелфалан с ауто ТКМ. В рамках программы суммарно проведено от 3 до 10 курсов терапии с применением Элутузумаба. Все пациенты получали терапию по схеме ELD Элутузумаб + Леналидомид+ Дексаметазон: Элутузумаб: циклы 1 и 2 еженедельно, затем через неделю, 10 мг/кг внутривенно, Леналидомид 25 мг перорально с 1 по 21 день, Дексаметазон 40 мг в неделю. Во время терапии мы придерживались следующим рекомендациям по введению препарата Элутузумаб: В те недели, когда проводится инфузия элутузумаба, дексаметазон назначается по 40 мг в неделю в дробной дозе: 28 мг перорально (за 3–24 часа до начала инфузии элутузумаба) и 8 мг в/в (в день инфузии элутузумаба не менее чем за 45 минут до ее начала). По усмотрению исследователя пероральная доза дексаметазона может приниматься в виде дробной дозы за 12–24 и 3 часа до введения элутузумаба. За 30–90 минут до проведения инфузии элутузумаба проводится премедикация: Блокатор H1-рецепторов: дифенгидрамин (25–50 мг перорально или в/в) или его эквивалент блокатор H2-рецепторов: ранитидин (50 мг в/в) или его эквивалент (Фамотидин 20 мг), ацетаминофен (650–1000 мг перорально). Первоначальная скорость введения элутузумаба должна быть 0,5 мл в минуту. При хорошей переносимости скорость ведения можно пошагово увеличивать, до максимальной скорости введения 5 мл в минуту. В ходе лечения элутузумабом инфузионных реакций нами зарегистрировано не было.

Срок наблюдения пациентов: от 70 дней (2 мес. 10 дн.) до 331 дня (11 мес.).

Частичный ответ достигнут у 2 пациентов, стабилизация – в 1 случае и минимальный ответ в 1 случае. В ходе терапии регистрировались нежелательные явления. Из гематологических нежелательных явлений были зарегистрированы: анемия, нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения – 1–3 степени СТС АЕ. Из негематологических нежелательных явлений были зарегистрированы: общая слабость 1–3 степени СТС АЕ, мышечная слабость 1–3 степени СТС АЕ, правосторонний гнойный лимфоаденит 3 степени СТС АЕ, патологический перелом бедренной кости 3 степени СТС АЕ, тромбозомболия мелких ветвей ЛА 4 ст СТС АЕ. Причиной прекращения лечения являлось развитие прогрессирования заболевания в 3 случаях, развитие нежелательного явления, несвязанного с препаратом у одного пациента. Токсичности, которая требовала бы отмены препарата не было ни у одного пациента.

У пациентов, достигших частичного ответа на терапии ELD, время до назначения следующей линии терапии составило – от 135 (4,5 мес.) до 331 дней (11 мес.).

**Пациентка Р, 49 лет.** Диагноз: Множественная миелома с секрецией легких цепей ламбда-типа, с распространенным остеодеструктивным синдромом, IIIA стадия (Durie-Salmon), ISS-1 – установлен в марте 2013 г. Предшествующая терапия: 4 курса VCD с достижением полной ремиссии, консолидация – Алкеран с аутоТСКПК, поддерживающая терапия велкейдом, 2 линия – 4 курса VRD с достижением частичной ремиссии, консолидация – Алкеран с аутоТСКПК, с последующим проведением 5 курсов RD. С 23.05.16 по 09.08.16 проведено 3 курса терапии ELD. Эффект: минимальный ответ.

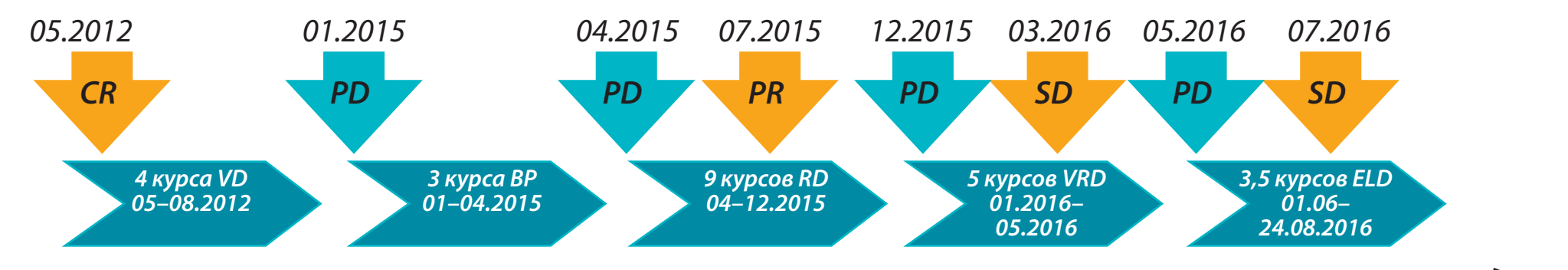


**Пациентка Ж, 59 лет.** Диагноз: Множественная миелома с секрецией легких цепей каппа-типа, с распространенным остеодеструктивным синдромом, IIIA стадия (Durie-Salmon), ISS-1 – установлен в июле 2007 г. Предшествующая терапия: 3 курса VAD, без эффекта, 2 линия терапии – 2 курса VMP с достижением полного ответа, длительная поддерживающая терапия талидомидом, 3 линия терапии CD, с достижением полного ответа, 4 линия терапии – RD, с достижением частичного ответа, 5 линия терапии – VRD с достижением стабилизации. С 23.05.16 по 05.10.16 проведено 5 курсов терапии ELD. Эффект: частичный ответ непродолжительный, с последующим прогрессированием. Время до прогрессирования – 4,5 месяца (135 дней).

Дата	10.2009	04.2010	03.2013	05.2013	02.2014	01.2015	03.2015	09.2016	10.2017
М-пр	8,25	0	0			0	2,35	1,24	0,88
Белок Бенс-Джонса в моче								0,1	0,11
Свободные каппа-цепи Ig в сыв-ке			1070	9,2	146	100	450	204,99	902,79
Свободные ламбда-цепи Ig в сыв-ке			8,7	2,8	5,6	2,8	0,4	0,7	0,01
Индекс содержания			122,9	3,29	26,07	35,7	1125	291,38	90279,2

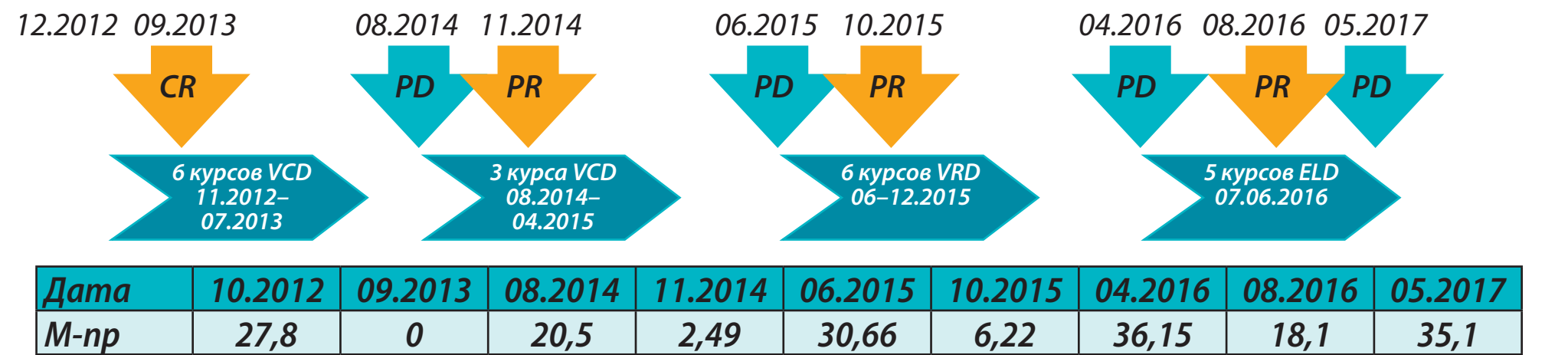


**Пациент К, 69 лет.** Диагноз: Множественная миелома, несекретирующий вариант, с распространенным остеодеструктивным синдромом III A стадия (Durie-Salmon), ISS-2 установлен в мае 2012 г. Предшествующая терапия: 4 курса VD, с достижением полного ответа и развитием неврологических осложнений на фоне терапии велкейдом, 2 линия терапии – 3 курса BP, без эффекта, 3 линия терапии – 9 курсов RD с достижением частичного ответа, 4 линия терапии – 5 курсов VRD с достижением стабилизации. С 01.06.16 по 24.08.16 проведено 3,5 курса терапии ELD. Эффект: стабилизация. Причина прекращения лечения – ТЭЛА мелких ветвей ЛА с летальным исходом. Данное СНЯ вероятно не связано с применением исследуемого препарата. Возможные причины – тяжелая сопутствующая сердечно-сосудистая патология, малоподвижный образ жизни, возраст и терапия леналидомидом и дексаметазоном.



**Пациентка С, 66 л.** Диагноз: Множественная миелома, IgA, карпа-типа, с распространенным остеодеструктивным синдромом III A стадия (Durie-Salmon), ISS-2 установлен в сентябре 2012 г.

Предшествующая терапия: 6 курсов VCD с достижением полной ремиссии, 2 линия – 3 курса VCD с достижением очень хорошего частичного ответа, 3 линия терапии – 6 курсов VRD с достижением частичного ответа. С 07.06.16 по 04.05.17 проведено 10 курсов терапии ELD. Эффект: частичный ответ. Время до назначения следующей линии терапии составило – 331 день (11 месяцев).



Дата	10.2012	09.2013	08.2014	11.2014	06.2015	10.2015	04.2016	08.2016	05.2017
М-пр	27,8	0	20,5	2,49	30,66	6,22	36,15	18,1	35,1

Выводы

Использование элутузумаба в рамках программы раннего доступа обеспечило достижение эффекта у пациентов с резистентной/рецидивирующей миеломой. Данные по безопасности и переносимости соответствуют полученным ранее в международных клинических исследованиях и подтверждают, что добавление элутузумаба к режиму терапии Ld приводит к развитию лишь минимальной дополнительной токсичности. Этот препарат представляется перспективным и важным дополнением к современным методам лечения ММ.

Источники

- 1. O.M. Вотякова. Элутузумаб в лечении множественной миеломы (обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2016;9(4):438–445
- 2. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. ELOQUENT-2: A phase III, randomized, open-label study of lenalidomide (Len)/dexamethasone (dex) with/without elotuzumab (Elo) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). ASCO 2015. Abstract 8508. Jun 02, 2015.
- 3. NCCN Clinical Guidelines Version 3.2017. [Internet] Available from: [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf).