Эффективность помалидомидсодержащих программ у больных множественной миеломой при рефрактерности к леналидомиду

И.Г. Рехтина, Л.П. Менделеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Ирина Германовна Рехтина rekhtina.i@blood.ru

В настоящее время существенно расширились возможности в лечении рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломы ввиду появления новых препаратов таргетного действия, одним из которых является помалидомид. Помалидомид — иммуномодулирующий препарат 3-го поколения, позволяющий преодолеть двойную рефрактерность (к леналидомиду и бортезомибу). Эффективность и безопасность помалидомидов с низкими дозами дексаметазона подтверждены в исследованиях MM-003 и STRATUS. В обзоре представлены данные о возможности повышения эффективности лечения при комбинации помалидомидов с другими противоопухолевыми препаратами у больных рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломой, которые ранее получили 4–5 линий терапии. Показано, что триплеты на основе помалидомидов и дексаметазона в сочетании с циклофосфамидом, бендамустинем, даратумумабом, карфилзомибом, элотузумабом высокоэффективны у пациентов с двойной рефрактерностью. Комбинация помалидомидов с ингибиторами протеасом является перспективным подходом при отсутствии рефрактерности к бортезомибу.

Ключевые слова: множественная миелома, помалидомид, двойная рефрактерность

Для цитирования: Рехтина И.Г., Менделеева Л.П. Эффективность помалидомидсодержащих программ у больных множественной миеломой при рефрактерности к леналидомиду. Онкогематология 2019;14(1):8–13.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-8-13

Efficiency of pomalidomide therapy in patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide

I. G. Rekhtina, L. P. Mendeleva

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Currently, there has been a marked increase in the number of opportunities for relapsed and refractory multiple myeloma treatment due to emergence of new target drugs. These include pomalidomide, a 3rd generation immunomodulator capable of treating double refractory multiple myeloma (to lenalidomide and bortezomib). Efficacy and safety of pomalidomide combined with low doses of dexamethasone have been established in MM-003 and STRATUS trials. The summary presents the data on opportunities to further enhance the efficacy of pomalidomide combined with other antitumor drugs in patients with relapsed and refractory multiple myeloma who previously received 4–5 lines of therapy. It has been shown that triplets based on pomalidomide and dexamethasone combined with cyclophosphamide, bendamustine, daratumumab, carfilzomib, elotuzumab are highly effective in double refractory multiple myeloma patients. A combination of pomalidomide with proteasome inhibitors is a promising treatment provided that there is no refractoriness to bortezomib.

Key words: multiple myeloma, pomalidomide, double refractory

For citation: Rekhtina I. G., Mendeleva L. P. Efficiency of pomalidomide therapy in patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(1):8–13.

Введение

В последние годы существенно расширились возможности в лечении множественной миеломы (ММ), что связано с появлением новых препаратов таргетного действия. В результате комбинированной противоопухолевой терапии в сочетании с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови стало возможным достижение глубоких, в том числе молекулярных, ремиссий. Тем не менее прогноз

при ММ остается неблагоприятным ввиду невозможности на современном этапе эрадикации опухолевого клона и неизбежности развития рецидивов. В процессе заболевания формируется рефрактерность к лекарственным препаратам, нарастает кумулятивная токсичность, ухудшается соматический статус пациента. Современная стратегия улучшения лечения ММ заключается в интенсификации терапии на ранних этапах, а также в создании новых препаратов и комбинаций

для лечения рецидивов. Одним из эффективных препаратов для терапии рефрактерной/рецидивирующей ММ (РРММ) является помалидомид.

Помалидомид — иммуномодулирующий препарат 3-го поколения с большей противоопухолевой активностью по сравнению с талидомидом и леналидомидом. В 2015 г. помалидомид был зарегистрирован для клинического применения в России. Препарат показан пациентам с РРММ, которые получили не менее 2 линий лечения, включая леналидомид и бортезомиб, и у которых отмечалось прогрессирование заболевания непосредственно во время последнего курса терапии либо в пределах 60 дней после ее окончания.

В России в качестве 1-й линии терапии впервые диагностированной ММ приняты бортезомибсодержащие программы. При позднем рецидиве возможно повторение терапии. В случае раннего рецидива, токсичности или недостаточной эффективности показан переход на 2-ю линию — леналидомидсодержащие протоколы. При последующем рецидиве и развитии рефрактерности к леналидомиду необходима смена терапии [1]. Таким образом, применительно к России следующую линию терапии начинают, как правило, при рефрактерности к бортезомибу и леналидомиду. В связи с этим возникает вопрос об эффективности помалидомидсодержащих программ при двойной рефрактерности. Целесообразно ли назначение помалидомида в подобных ситуациях, т. е. возможно ли преодолеть рефрактерность к леналидомиду, назначив препарат со сходным механизмом действия?

1. Эффективность помалидомидсодержащих программ при двойной рефрактерности

Эффективность помалидомида подтверждена результатами 2 крупных рандомизированных многоцентровых исследований ММ-003 и STRATUS, в которые были включены 940 пациентов с РРММ, рефрактерных к леналидомиду, из них у 772 больных отмечалась двойная рефрактерность (к леналидомиду и бортезомибу). После терапии помалидомидом с низкими дозами дексаметазона (Pd) у 30–32 % пациентов был достигнут гематологический ответ (ГО). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 3,9 мес, медиана общей выживаемости (ОВ) — 12,7 мес. Терапия была одинаково эффективна при стандартном и высоком цитогенетических рисках. Следует отметить, что в эти исследования вошли предлеченные больные РРММ, которым проводилось в среднем 5 линий терапии [2, 3].

Вывод. В исследованиях ММ-003 и STRATUS на большом числе пациентов было отчетливо показано, что помалидомид преодолевает рефрактерность к леналидомиду в 30 % случаев.

По данным национального, наблюдательного, неинтервенционного исследования MIROIR, в котором изучали эффективность и переносимость комбинации Pd в реальной клинической практике во Франции,

медиана ВБП составила 6,2 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 5,7–7,0), 6-месячная ВБП — 51,1 % (95 % ДИ 48,4–53,5), медиана времени до следующей линии терапии — 10,2 мес (95 % ДИ 9,5–11,0), медиана ОВ — 23,7 мес (95 % ДИ 22,1 — не достигнуто). При этом медиана ВБП оставалась неизменной вне зависимости от того, получали ли пациенты леналидомид или другое лечение непосредственно перед назначением помалидомида [4].

По результатам исследования II фазы по применению комбинации Pd у пациентов с РРММ и почечной недостаточностью были подтверждены безопасность и эффективность помалидомида при умеренной (скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин) и тяжелой (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин) почечной недостаточности. ГО был достигнут соответственно у 39,4 и 32,4 % больных, медиана длительности ответа составила 14,7 мес. У пациентов на гемодиализе ГО отмечался в 14,3 % случаев, медиана длительности ответа — 4,7 мес. Таким образом, помалидомид эффективен при любой степени почечной недостаточности, имеет приемлемый профиль безопасности и может назначаться в полной дозе [5].

Следующей задачей стал поиск эффективных трехкомпонентных комбинаций. Проведены исследования по изучению эффективности и безопасности комбинации Pd с алкилирующими препаратами, моноклональными антителами к CD38, ингибиторами протеасом. Непременными условиями включения в протокол всех исследований были рефрактерность к леналидомиду и предшествующая терапия бортезомибом.

Эффективность триплетов на основе помалидомида в лечении рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломы

1. Циклофосфамид + помалидомид + дексаметазон

В рандомизированное исследование были включены 70 пациентов, рефрактерных к леналидомиду (у 71 % больных отмечалась двойная рефрактерность), которым ранее провели в среднем 4 линии терапии. Больные были рандомизированы на 2 группы: 36 пациентам проводили терапию Pd, 34 больным — Pd с циклофосфамидом. Циклофосфамид назначали в дозе 400 мг внутрь в 1, 8 и 15-й дни терапии 28-дневного цикла, Pd — по стандартной схеме. При добавлении циклофосфамида частота ГО увеличилась до 65 %, медиана ВБП — до 9,5 мес, медиана ОВ не была достигнута на протяжении 16,8 мес. Число и выраженность нежелательных побочных эффектов статистически значимо не различались между группами [6].

Вывод. Добавление циклофосфамида к терапии Pd существенно повысило ее эффективность, увеличив частоту ГО до 65 % и ВБП до 9,5 мес без повышения токсичности. В настоящее время это наиболее часто используемый режим на основе помалидомида.

2. Бендамустин + помалидомид + дексаметазон

В одноцентровое исследование I/II фазы были включены 38 пациентов. Доза помалидомида повышалась ступенчато до максимально переносимой. В конечном итоге протокол включал бендамустин в дозе 120 мг/м² в 1-й день каждого цикла, помалидомид 3 мг в течение 21 дня, дексаметазон 40 мг 1 раз в неделю. Общий ГО составил 61 %, в том числе у 16 % пациентов отмечались полная ремиссия (ПР) и очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР). Медиана ВПБ составила 9,6 мес, медиана ОВ — 21,3 мес. Терапия была одинаково эффективна у пациентов с различным цитогенетическим профилем [7].

Вывод. Из-за более высокой токсичности, связанной с дополнительным назначением бендамустина, доза помалидомида была снижена до 3 мг. При непрямом сравнении эффективность терапии Pd с бендамустином сопоставима с таковой Pd с циклофосфамидом.

3. Карфилзомиб + помалидомид + дексаметазон

В мультицентровое нерандомизированное исследование I фазы вошли 32 пациента, у 30 из них отмечалась двойная рефрактерность. Медиана числа линий предшествующей терапии — 6. ГО достигнут у 50 % больных (ОХЧР — у 16 %), медиана ВБП составила 7,2 мес, медиана ОВ — 20,6 мес. Эффективность терапии не различалась при различном цитогенетическом профиле пациентов [8].

В другое исследование, в котором применяли эту же комбинацию препаратов, были включены 47 пациентов (у 21 больного отмечалась двойная рефрактерность). Однако число линий предшествующей терапии было меньше — 1–3, и карфилзомиб вводили 1 раз в неделю в дозе 27 мг/м². Общий ГО был достигнут у 62 % больных (при двойной рефрактерности — у 71 %), частота ПР и ОХЧР составила 23 %, медиана ВБП — 9,8 мес у всех больных и не отличалась от таковой у пациентов с двойной рефрактерностью (10,3 мес). В этом исследовании были получены различия в частоте ГО у пациентов со стандартным и высоким цитогенетическим риском (соответственно 80 и 40 %; $p = 0,04$). Однако ВБП и ОВ были сопоставимы [9].

Вывод. Комбинация карфилзомиба с Pd — эффективный режим терапии у пациентов с РРММ, в том числе с двойной рефрактерностью, позволяющий достигнуть ГО у 50–62 % пациентов с медианой ВБП 7,2–9,8 мес.

4. Элотузумаб + помалидомид + дексаметазон

В мультицентровое рандомизированное исследование II фазы были включены 117 пациентов, из которых у 68 % (из группы с элотузумабом) и у 72 % (из контрольной группы) отмечалась двойная рефрактерность. Медиана числа линий предшествующей терапии составила 3. Показано, что в группе с элотузумабом больше частота ГО (53 %) и выше ВБП (12 мес) по сравнению с контрольной группой. Дан-

ные по ОВ еще оценивать рано, но наблюдается тенденция к увеличению ОВ в группе с элотузумабом [10].

При оценке результатов лечения пациентов с множественной лекарственной рефрактерностью возникает вопрос о максимальных возможностях терапии на сегодняшний день. В связи с этим интересны результаты исследования об одновременном применении 2 эффективных таргетных препаратов с различным механизмом действия — помалидомида и даратумумаба.

5. Даратумумаб + помалидомид + дексаметазон

В мультицентровое нерандомизированное исследование Ib фазы были включены 103 пациента, у 89 % из них отмечалась рефрактерность к леналидомиду (у 71 % — двойная рефрактерность). Медиана числа линий терапии составила 4. Общий ГО был достигнут у 60 % пациентов, в том числе ПР и ОХЧР — у 42 %. У 29 % пациентов с ПР подтверждено отсутствие минимальной остаточной болезни при анализе 10⁵ миелокариоцитов. Медиана ВБП составила 8,8 мес, медиана ОВ — 17,5 мес. Важно отметить, что у больных с ГО медиана продолжительности ответа не была достигнута, ВБП в течение 12 мес составила 68 % [11].

С учетом столь впечатляющих результатов в настоящее время проводится крупное рандомизированное исследование по сравнению эффективности Pd с триплетом Pd + изатуксимаб (моноклональное антитело к CD38) [12].

Вывод. Комбинация даратумумаба и Pd в настоящее время является высокоэффективным подходом к терапии РРММ при рефрактерности к леналидомиду, а также при двойной рефрактерности и позволяет получить ГО у 60 % больных РРММ, в том числе глубокий ГО — у 42 %, и показывает возможность достижения отрицательного статуса минимальной остаточной болезни у предлеченных пациентов.

Суммарные данные по эффективности терапии по помалидомидсодержащим программам у пациентов, рефрактерных к леналидомиду, представлены в таблице.

В анализируемые выше исследования были включены сильно предлеченные пациенты, получившие в среднем 4–5 линий терапии, у большей части больных отмечалась двойная рефрактерность. Добавление к терапии Pd циклофосфамида, бендамустина, даратумумаба или карфилзомиба существенно повысило частоту ГО, увеличило ВБП и ОВ.

II. Эффективность помалидомидсодержащих программ при рефрактерности к леналидомиду, но не к бортезомиду

В исследовании FIRST была доказана высокая эффективность терапии леналидомидом с низкими дозами дексаметазона в лечении впервые диагностированной ММ (1-я линия терапии) [13]. Подобный подход рекомендован для пациентов, которые не являются кандидатами для трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток [14, 15]. В 2016 г. программа «леналидомид с дексаметазоном» в качестве

Эффективность помалидомидсодержащих программ при рефрактерности к леналидомиду и двойной рефрактерности

The efficacy of pomalidomide therapy in lenalidomide refractory and double refractory patients

Исследование Study	Число больных с рефрактерностью к леналидомиду/двойной рефрактерностью The number of lenalidomide refractory/double refractory patients	Режим Therapy	Общий ответ, % General response, %	ПР + ОХЧР, % CR+ VGPR, %	Медиана выживаемости без прогрессиро- вания, мес Median of progression-free survival, months	Медиана общей выживаемости, мес Median of overall survival, months
MM-003 [2]	286/225	Pd vs Dex	30 vs 9	Нет данных No data	3,9 vs 1,9	12,7 vs 8
STRATUS [3]	654/547	Pd	32,1	8	4,6	11,9
R. Baz et al. [6]	70/52	CyPd vs Pd	65 vs 39	14 vs 12	9,5 vs 4,4	Не достигнута (в течение 17 мес) vs 16,8 Not achieved (within 17 months) vs 16.8
D. Sivaraj et al. [7]	38	BenPd	61	16	9,6	21,3
J. Shah et al. [8]	32/30	KPd	50	16	7,2	20,6
S. Brinchen et al. [9]	47/21	KPd	62	23	9,8	67 % – 1 год 67 % – 1 year
M.A. Dimopoulos et al. [10]	102/82	EloPd vs Pd	53 vs 26	12 vs 5	10,3 vs 4,7	В течение 9,1 мес 40 % vs 20 % Within 9.1 months 40 % vs 20 %
A. Chari et al. [11]	88/78	DaraPd	60	42	8,8	17,5

Примечание. ПР – полная ремиссия; ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия; Pd – помалидомид и дексаметазон (низкие дозы), Dex – дексаметазон (высокие дозы); Cy – циклофосфамид; Ben – бендамустин; K – карфилзомиб; Elo – элутузумаб; Dara – даратумумаб.

Note. CR – complete response; VGPR – very good partial response; Pd – pomalidomide and dexamethasone (low doses), Dex – dexamethasone (high doses); Cy – cyclophosphamide; Ben – bendamustine; K – carfilzomib; Elo – elotuzumab; Dara – daratumumab.

терапии 1-й линии была зарегистрирована в России. Согласно принятым рекомендациям по лечению ММ пациентам, которым в 1-й линии проводилась терапия иммуномодуляторами, при прогрессии/рецидиве показаны ингибиторы протеасом [14]. В связи этим закономерен вопрос о целесообразности добавления помалидомида к терапии бортезомибом и дексаметазоном при рефрактерности к леналидомиду.

Опубликованные результаты комбинированной терапии помалидомидом с ингибиторами протеасом относятся к исследованиям I/II фазы, в которые были включены пациенты с рефрактерностью лишь к леналидомиду, получившие в среднем 2 линии терапии.

6. Бортезомиб + помалидомид + дексаметазон

В исследование I/II фазы были включены 50 пациентов, рефрактерных к леналидомиду и получивших в среднем 2 линии терапии (бортезомиб и леналидомид). Проводилась ступенчатая эскалация доз бортезомиба до стандартных (1,3 мг/м²) с введением 1 раз в неделю. Общий ГО составил 86 %, ПР и ОХЧР – 50 %. Медиана ВБП составила 13,7 мес, медиана ОВ

не достигнута в течение 42 мес. Отмечена хорошая переносимость терапии [16].

7. Иксазомиб + помалидомид + дексаметазон

В мультицентровое исследование I/II фазы вошли 32 пациента. Пациенты получили в среднем 2 линии терапии, все были рефрактерны к леналидомиду (но не к бортезомибу). Ступенчато определялась максимально переносимая доза каждого препарата. Терапию в полных дозах получили 25 больных. ГО был достигнут у 68 % пациентов, ВБП составила 8,6 мес, ОВ в течение 1 года – 82 % [17].

Вывод. Комбинация Pd с иксазомибом не требует снижения доз препаратов, характеризуется приемлемой частотой и выраженностью нежелательных побочных эффектов.

Отсутствие рефрактерности к бортезомибу – непременное условие для комбинированной терапии с использованием помалидомида и ингибиторов протеасом, показавшей высокую эффективность. Частота ГО при повторной терапии только бортезомибом и дексаметазоном (re-treatment) при рецидиве ММ

также высока и составляет 52–66 % [18]. Для доказательства преимущества схемы помалидомида + бортезомиба + дексаметазон в настоящее время проводится крупное рандомизированное исследование III фазы (MM-007; OPTIMISM) [19]. В это исследование включены 559 пациентов, которые получили не менее 2 курсов терапии леналидомидом, 71 % больных были к нему рефрактерны. Число линий терапии составило 1–3. Пациенты, рефрактерные к бортезомибу, в последней линии терапии были исключены из этого исследования. Предварительные результаты оказались очень оптимистичными. Частота общего ГО на терапию Pd с бортезомибом составила 82,2 % (ПР и ОХЧР – 52,7 %). Эффективность терапии только бортезомибом и дексаметазоном была существенно ниже (частота ГО – 50 %, ПР и ОХЧР – 18,3 %). Доказано увеличение ВБП при использовании терапии с помалидомидом – соответственно 11,2 и 7,1 мес ($p < 0,0001$). Таким образом, в этом исследовании доказан вклад помалидомида в улучшение результатов лечения.

Вывод. В настоящий момент OPTIMISM является единственным исследованием III фазы по изучению трехкомпонентной схемы терапии, показавшим существенное увеличение ВБП у пациентов с РРММ, ранее получавших лечение леналидомидом, у 70 % из которых развилась рефрактерность к леналидомиду.

Комбинации помалидомида и ингибиторов протеасом целесообразно назначать при отсутствии рефрактерности к последним. Вне зависимости от наличия или отсутствия рефрактерности к леналидомиду добавление бортезомиба к помалидомиду и дексаметазону существенно увеличивает частоту ГО и длительность ВБП.

Заключение

Таким образом, результаты всех исследований подтвердили высокую эффективность комбинаций на основе помалидомида в лечении РРММ, в том числе у пациентов, рефрактерных к леналидомиду и бортезомибу. Доказано:

- триплеты на основе помалидомида позволяют получить ГО у 50–80 % предлеченных пациентов с РРММ;
- помалидомид эффективен у пациентов со стандартным и высоким цитогенетическим риском;
- помалидомид не требует коррекции дозы в зависимости от функции почек;
- использование комбинаций на основе помалидомида позволяет увеличить ВБП и ОВ у пациентов с рефрактерностью к бортезомибу и леналидомиду;
- добавление бортезомиба к помалидомиду и дексаметазону повышает эффективность терапии вне зависимости от наличия рефрактерности к леналидомиду.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний. Под ред.: И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2018. 355 с. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Eds.: I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow, 2018. 355 p. (In Russ.)].
2. 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):1055–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2. PMID: 24007748.
3. Dimopoulos M., Palumbo A., Corradini P. et al. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood* 2016;128(4):497–503. DOI: 10.1182/blood-2016-02-700872. PMID: 27226434.
4. Hulin C., Margaret M., Sophie G. et al. A National, multicenter, non-interventional study of pomalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma: updated results from the MIROIR study. *Blood* 2018;132(Suppl. 1):3238. DOI: 10.1182/blood-2018-99-111892.
5. Dimopoulos M., Weisel K., van de Donk N. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal impairment: results from a phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36(20):2035–43. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.1742. PMID: 29394124.
6. Baz R., Thomas G.M., Lin H.Y. et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood* 2016;127(21):2561–8. DOI: 10.1182/blood-2015-11-682518. PMID: 26932802.
7. Sivaraj D., Green M., Kang Y. et al. Bendamustine, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2018;8(8):71. DOI: 10.1038/s41408-018-0104-5. PMID: 30065277.
8. Shah J., Stadtmayer E., Abonour R. et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood* 2015;126(20):2284–90. DOI: 10.1182/blood-2015-05-643320. PMID: 26384354.
9. Bringhen S., Mina R., Cafro A.M. et al. Once-weekly carfilzomib, pomalidomide, and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory myeloma: a phase I/II study. *Leukemia* 2018;32(8):1803–7. DOI: 10.1038/s41375-018-0024-1. PMID: 29479061.
10. Dimopoulos M.A., Dytfield D., Grosicki S. et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2018;379(19):1811–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1805762. PMID: 30403938.
11. Chari A., Suvannasankha A., Fay J.W. et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 2017;130(8):974–81. DOI: 10.1182/blood-2017-05-785246. PMID: 28637662.
12. Richardson P.G., Attal M., Campana F. et al. Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design. *Future Oncol* 2018;14(11):1035–47. DOI: 10.2217/fon-2017-0616. PMID: 29268619.
13. Facon T., Dimopoulos M.A., Dispenzieri A. et al. Final analysis of survival outcomes

- in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* 2018;131(3):301–10.
DOI: 10.1182/blood-2017-07-795047. PMID: 29150421.
14. Moreau P, San Miguel J., Sonneveld P. et al. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl. 4):52–61.
DOI: 10.1093/annonc/mdx096. PMID: 28453614.
15. Kumar S.K., Callander N.S., Alsina M. et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(1):11–20.
DOI: 10.6004/jnccn.2018.0002. PMID: 29295877.
16. Paludo J., Mikhael J.R., LaPlant B.R. et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed lenalidomide-refractory multiple myeloma. *Blood* 2017;130(10):1198–204.
DOI: 10.1182/blood-2017-05-782961. PMID: 28684537.
17. Krishnan A., Kapoor P., Palmer J.M. et al. Phase I/II trial of the oral regimen ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2017.
DOI: 10.1038/leu.2017.352. PMID: 29249822.
18. Terpos E., Gobbi M., Potamianou A. et al. Retreatment and prolonged therapy with subcutaneous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, controlled, phase III study. *Eur J Haematol* 2018;100(1):10–9.
DOI: 10.1111/ejh.12937. PMID: 28801967.
19. Richardson P., Rocafiguera A.O., Beksac M. et al. Pomalidomide, bortezomib and low dose dexamethasone vs bortezomib and low-dose dexamethasone in lenalidomide-exposed patients with relapsed or refractory multiple myeloma: phase 3 OPTIMISM trial. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl.):Abstract 8001.
DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8001.

Вклад авторов

И.Г. Рехтина: анализ публикаций по теме, написание статьи;

Л.П. Менделеева: разработка дизайна статьи, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

I.G. Rekhtina: reviewing of publications on the article's topic, article writing;

L.P. Mendeleva: study design development, article editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

И.Г. Рехтина/I.G. Rekhtina: <https://orcid.org/0000-0001-5440-4340>

Л.П. Менделеева/L.P. Mendeleva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 10.02.2019. **Принята к публикации:** 06.03.2019.

Article received: 10.02.2019. **Accepted for publication:** 06.03.2019.