

Длительная непрерывная терапия как новая стратегия лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы

С.В. Семочкин

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;
ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3

Контакты: Сергей Вячеславович Семочкин s.semochkin@gmail.com

Прогноз пациентов с множественной миеломой значительно улучшился за последнее десятилетие благодаря разработке новых более эффективных препаратов и схем лечения, а также улучшению контроля побочных эффектов и осложнений. Лечение рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы представляет собой жизненно важный аспект ведения пациентов в целом и критическую область биологических и клинических исследований. Выбор оптимальной противорецидивной программы, как правило, проводится с учетом особенностей предшествующей терапии и ответа на нее, характера побочных эффектов, оценки клинических и лабораторных факторов прогноза, возраста, сопутствующих заболеваний и соматического состояния конкретного пациента, а также ожидаемой эффективности и переносимости предстоящего лечения. Новые препараты, такие как иксазомиб, карфилзомиб, помалидомид, даратумумаб и элутузумаб в двойных и тройных комбинациях, значительно расширили арсенал противомиеломной терапии. Постулируется, что длительная непрерывная терапия рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы до прогрессирования представляет собой новую стратегию оптимального лечения, направленную на эрадикацию минимальной остаточной болезни и достижение глубокого продолжительного ответа с конечной целью увеличения выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Интеграция новых препаратов в парадигму лечения сместила восприятие множественной миеломы с неизлечимой фатальной болезни на управляемое хроническое заболевание.

В настоящем обзоре обсуждаются последние и наиболее эффективные схемы лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы, отработанные по результатам недавно опубликованных клинических исследований II и III фаз. Анализ клинических исследований обсуждается с фокусом на применение леналидомид или бортезомиб в качестве основы комбинаций с новыми препаратами.

Ключевые слова: множественная миелома, леналидомид, помалидомид, бортезомиб, иксазомиб, карфилзомиб, даратумумаб, элутузумаб, панобиноста, венетоклакс

Для цитирования: Семочкин С.В. Длительная непрерывная терапия как новая стратегия лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы. Онкогематология 2020;15(2):29–41.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-29-41



Long-term continuous treatment as a new strategy for relapsed or refractory multiple myeloma

S.V. Semochkin

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;
City Clinical Hospital No 52, Moscow Healthcare Department; 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia

The prognosis for patients with multiple myeloma has improved substantially over the past decade with the development of new, more effective chemotherapeutic agents and regimens, and improved management of toxicities. Treatment of relapsed or refractory multiple myeloma represents a vital aspect of the overall care for patients with multiple myeloma and a critical area of ongoing biologic and clinical research. The choice of regimen at relapse is usually based on the prior response, toxicities, assessment of prognostic factors, age and comorbidities of individual patients, their somatic condition and expected effectiveness and tolerability. The new drugs, such as ixazomib, carfilzomib, pomalidomide, daratumumab and elotuzumab in combinations in doublet or triplet regimens, have greatly increased the treatment armory against myeloma. Long-term continuous therapies as a new strategy for relapsed or refractory multiple myeloma have been shown to provide an eradicating of minimal residual disease and deep prolong responses, with the goal of improving progression-free survival and overall survival. The integration of novel agents into the treatment paradigm has shifted the perception of multiple myeloma from an incurable fatal disease to a manageable chronic one.

This review discusses the most recent and effective regimens for the relapsed or refractory multiple myeloma treatment, based on the results of recently published phase II and III clinical trials. Analyses the current clinical trial data discussed with a focus on lenalidomide or bortezomib as a basis of new treatment regimens.

Key words: multiple myeloma, lenalidomide, pomalidomide, bortezomib, ixazomib, carfilzomib, daratumumab, elotuzumab, panobinostat, venetoclax

For citation: Semochkin S.V. Long-term continuous treatment as a new strategy for relapsed or refractory multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(2):29–41. (In Russ.).

Введение

Множественная миелома (ММ) — клональная плазмоклеточная опухоль, составляющая около 10–13 % всех гемобластозов и 1 % злокачественных опухолей [1]. Заболеваемость ММ в отдельных регионах России составляет от 1,6 до 2,1 случая на 100 тыс. населения. Чаще заболевают лица в возрасте 65–70 лет [2]. Несмотря на то что ММ остается неизлечимым заболеванием, применение инновационных препаратов (леналидомид, бортезомиб) и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток привело к существенному увеличению общей выживаемости (ОВ). В России в 2006–2016 гг. медиана ОВ пациентов с ММ составила порядка 55–68 мес [3, 4].

Традиционно классическая химиотерапия была фиксированной по продолжительности и количеству планируемых циклов. Объясняется это ограниченной эффективностью такой терапии и неуправляемой токсичностью. С введением новых препаратов прослеживается четкая тенденция проведения длительной непрерывной терапии пациентам как с впервые диагностированной, так и с рецидивирующей или рефрактерной ММ (РРММ). Во втором случае достижение глубоких и стабильных ответов представляет собой достаточно трудную задачу. Применение схем с новыми препаратами, включая ингибиторы протеасом 2-го поколения (карфилзомиб, иксазомиб), иммуномодулятор 3-го поколения (помалидомид) и моноклональные антитела (даратумумаб, изатуксимаб, элотузумаб), как правило, ориентировано на длительное непрерывное лечение. Обсуждаемая стратегия терапии направлена на углубление ответа с течением времени и пролонгированное подавление опухоли.

В обзоре представлены анализ современных данных по эффективности длительной терапии ММ новыми препаратами и обсуждение спорных вопросов. Все цитируемые в настоящем обзоре клинические работы, если не указано специально, представляют собой проспективные исследования III фазы.

Выбор терапии рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы

В соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению ММ (IMWG) рецидивы ММ принято разделять на биохимические и клинические [5]. Для биохимического (бессимптомного) рецидива должен выполняться любой из следующих критериев:

- рост уровня парапротеина сыворотки крови ≥ 25 % от наименьшего ранее достигнутого значения (в абсолютном выражении $\geq 5,0$ г/л);

- рост уровня парапротеина мочи ≥ 25 % от наименьшего ранее достигнутого значения (в абсолютном выражении ≥ 200 мг/24 ч);
- увеличение >25 % количественного соотношения между вовлеченными и невовлеченными свободными легкими цепями (free light chain, FLC) с нарушенным соотношением и абсолютным ростом >10 мг/дл;
- увеличение степени инфильтрации костного мозга плазматическими клетками ≥ 10 % у пациентов с несекретирующей ММ.

Клинический рецидив определяется в случае диагностики любого критерия CRAB, включая гиперкальциемию, повреждение почек, анемию и миеломное поражение костей. В 2019 г. Европейскими экспертами было предложено дифференцировать рецидивы на индолентные и агрессивные, требующие соответственно более интенсивных подходов в лечении [6]. Клинические рецидивы следует классифицировать как агрессивные, если имеет место любой из ниже представленных вариантов поражения или симптомов:

- почечная недостаточность или гиперкальциемия;
- экстрамедуллярная плазмоцитома;
- уровень лактатдегидрогеназы выше нормальных значений;
- скелетные осложнения или «свежие» литические очаги ≥ 5 мм;
- плазматические клетки в крови (≥ 2 %);
- быстрый рост секреции парапротеина (удвоение за 2 мес);
- высокий пролиферативный индекс (≥ 2 % плазматических клеток в S-фазе клеточного цикла).

Выбор терапии в соответствии с характеристикой рецидива, состояния пациента и особенностей предшествующего лечения представлен на рис. 1.

Выбор терапии первого рецидива ММ должен учитывать особенности пациента (возраст, соматический статус, наличие отдельных сопутствующих заболеваний), характеристику ММ (цитогенетический риск, предшествующая терапия, ответ на терапию, длительность ремиссии, побочные явления), мнение пациента, логистические и финансовые трудности. При выборе конкретной схемы терапии также следует ориентироваться на характер рецидива (биохимический, клинический индолентный или агрессивный) [6]. Для пациентов с большим количеством линий предшествующей терапии выбор лечения должен основываться на препаратах с доказанным эффектом в случае «двойной» рефрактерности (помалидомид, даратумумаб) [7].

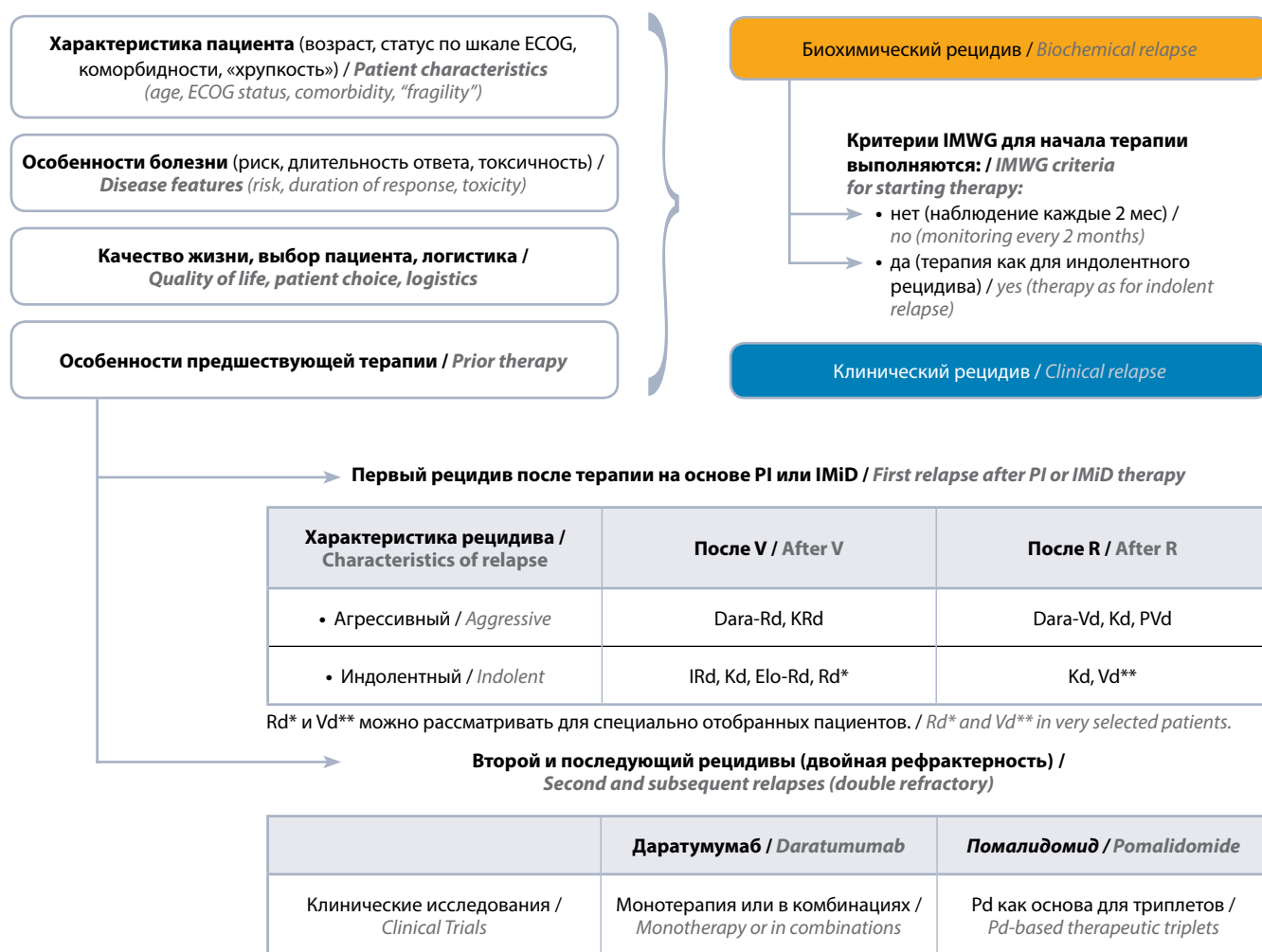


Рис. 1. Выбор терапии рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы (адаптировано из [6, 7] с разрешения авторов). IMWG – Международная рабочая группа по изучению множественной миеломы; PI – ингибитор протеасомы; IMiD – иммуномодулирующий препарат. Здесь и в табл. 1–4: V – бортезомиб; R – леналидомид; d – дексаметазон; Dara – даратумумаб; K – карфилзомиб; P – помалидомид; I – иксазомиб; Elo – элутузумаб

Fig. 1. Decisional tree in management of relapsed and refractory multiple myeloma (adapted from [6, 7] with permission of the authors). IMWG – International Myeloma Working Group; PI – proteasome inhibitor; IMiD – immunomodulatory drug. Here and in the tables 1–4: V – bortezomib; R – lenalidomide; d – dexamethasone; Dara – daratumumab; K – carfilzomib; P – pomalidomide; I – ixazomib; Elo – elotuzumab

В соответствии с рекомендациями IMWG пациенты с del(17p), t(4;14), t(14;16), t(14;20) и +(1q21) рассматриваются как группа высокого цитогенетического риска [8]. К сожалению, стратификация пациентов с РРММ в соответствии с цитогенетикой остается противоречивой ввиду отсутствия достаточного объема клинических данных. При этом все одобренные в последние годы триплеты с новыми препаратами для лечения пациентов с 1–3 линиями терапии в анамнезе показали высокую активность в случае генетики высокого риска, что не позволяет ориентироваться на данный параметр при выборе лечения. Кроме этого, необходимо признать, что в России цитогенетические и молекулярно-генетические исследования пациентам с ММ выполняются ограниченно, что также создает свои трудности. Высокий цитогенетический риск не следует однозначно отождествлять с агрессивным характером рецидива.

Триплеты, построенные на основе комбинации леналидомид и дексаметазона

Благодаря пероральному способу применения и уникальному механизму действия иммуномодулирующие препараты (Immunomodulatory drugs, IMiDs) рассматриваются в качестве идеальных агентов для длительной терапии. Леналидомид – ImiD 2-го поколения с благоприятным профилем нежелательных явлений и высокой противоопухолевой активностью [9]. Молекулярной мишенью для всех IMiDs служит белок cereblon, результатом взаимодействия с которым являются убиквитирование и протеолитическое расщепление 2 факторов транскрипции лимфоидных клеток IKZF1 (Ikaros) и IKZF3 (Aiolos) [10].

Непрерывная терапия RD/Rd (леналидомид + высокие/низкие дозы дексаметазона) в течение нескольких лет была абсолютным стандартом лечения РРММ. Согласно объединенным данным 2 рандомизированных

Таблица 1. Новые терапевтические комбинации на основе схемы Rd

Table 1. New Rd-based therapeutic triplets

Характеристика исследования Study characteristics	ASPIRE (KRd vs Rd)	TOURMALINE-MM1 (IRd vs Rd)	POLLUX (Dara-Rd vs Rd)	ELOQUENT-2 (Elo-Rd vs Rd)
Новый препарат New drug	Карфилзомиб Carfilzomib	Иксазомиб Ixazomib	Даратумумаб Daratumumab	Элотузумаб Elotuzumab
Число пациентов Number of patients	792	722	589	646
Медиана линий предшествующей терапии (диапазон) Median of prior therapy lines number (range)	2 (1–3)	1 (1–3)	1 (1–11)	2 (1–4)
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median of progression-free survival, months	26,3	20,6	45,8	19,4
ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	0,69 (0,57–0,83)	0,74 (0,59–0,94)	0,43 (0,35–0,54)	0,71 (0,56–0,86)
Все ответы, % All response, %	87	78	93	79
≥VGPR, %	70	48	81	34
≥CR, %	32	14	57	5
Длительность ответа, мес Response duration, months	28,6	20,5	—	21
Медиана общей выживаемости, мес Median of overall survival, months	48,3	Не достигнута Not achieved	Не достигнута Not achieved	48,3
ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	0,79 (0,61–0,97)	—	0,64 (0,40–1,01)	0,78 (0,63–0,96)
Источник литературы Reference	[11, 12]	[13]	[14, 15]	[16]

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; VGPR — очень хорошая частичная ремиссия; CR — полная ремиссия.

Note. Here and in the tables 2–4: HR — hazard ratio; CI — confidence interval; VGPR — very good partial remission; CR — complete remission.

исследований MM-009 и MM-010 ($n = 704$) схема RD продемонстрировала неоспоримое преимущество по сравнению с плацебо + D в качестве контроля. Частота общего ответа (\geq частичный ответ (PR)) составила 60,6 % против 21,9 % ($p < 0,001$), полных ответов (CR) — 15,0 % против 2,0 % ($p < 0,001$), медиана времени до прогрессирования — 13,4 мес против 4,6 мес ($p < 0,001$) и медиана длительности ответа — 15,8 мес против 7,0 мес ($p < 0,001$) соответственно. Медиана ОВ также оказалась выше (38,0 мес против 31,6 мес; $p = 0,045$) даже несмотря на то, что почти половина пациентов из контрольной группы при прогрессировании перешли на терапию леналидомидом в открытой фазе исследования [17].

В последующем Rd стала основой для новых триплетов, которые были протестированы в 4 рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы ASPIRE, TOURMALINE-MM1, POLLUX и ELOQUENT-2 в прямом сравнении с исходным дуплетом (табл. 1).

Карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон

Карфилзомиб — необратимый ингибитор протеасомы 2-го поколения, относящийся к классу тетрапептидных эпоксикетонов. Препарат характеризуется существенно большей аффинностью, чем бортезомиб, к $\beta 5$ -субъединице протеасомы 26S. Эффект применения карфилзомиба носит дозозависимый характер. В высоких концентрациях карфилзомиб помимо $\beta 5$ -ингибирует $\beta 2$ -субъединицу протеасомы 26S, что значимо потенцирует общий эффект [18]. Лекарственное ингибирование протеасомы 26S приводит к накоплению и перегрузке эндоплазматического ретикула неутилизованными белками, что запускает специфический стресс и последующий апоптоз плазматических клеток [19].

В исследовании ASPIRE были рандомизированы 792 пациента с PPM на терапию KRd (карфилзомиб, Rd) или Rd. В экспериментальной группе карфилзомиб отменяли после 18-го цикла и далее продолжали Rd

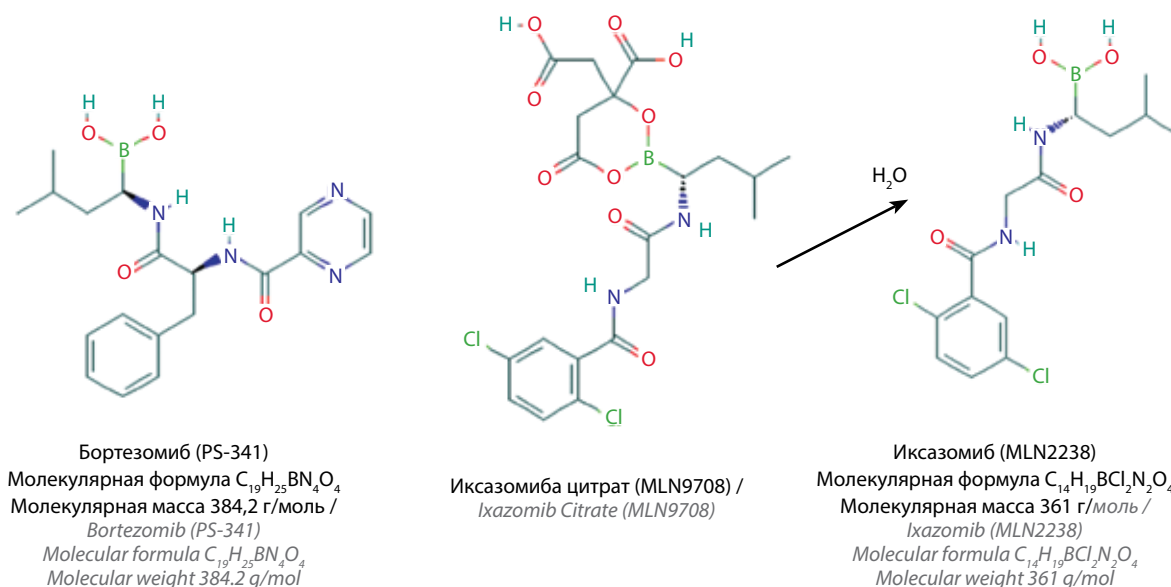


Рис. 2. Структурные отличия бортезомиба и иксазомиба

Fig. 2. Structural differences between bortezomib and ixazomib

максимально долго. В группе KRd достигли общего ответа 87,1 % против 66,7 % пациентов в группе Rd, включая CR в 31,8 и 9,3 % случаев соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 26,3 и 17,6 мес (отношение рисков (ОР) 0,69; $p = 0,0001$) [11]; медиана ОВ – 48,3 и 40,4 мес (ОР 0,79; $p = 0,0045$) соответственно. Частота клинически значимых побочных эффектов (\geq III степени), включая острое повреждение почек (3,8 и 3,3 %), сердечную недостаточность (4,3 и 2,1 %), ишемическую болезнь сердца (3,8 и 2,3 %), артериальную гипертензию (6,4 и 2,3 %), тромбоцитопению (20,2 и 14,9 %) и периферическую нейропатию (2,8 и 3,1 %), была сопоставимой [12].

Иксазомиб, леналидомид, дексаметазон

Иксазомиб – пероральный селективный ингибитор протеасомы 2-й генерации, представляющий собой структурное производное борной кислоты с существенными физико-химическими отличиями от бортезомиба (рис. 2) [20].

Иксазомиб обратимо и селективно ингибирует преимущественно $\beta 5$ - и $\beta 1$ -субъединицы протеасомы 26S. Непосредственно сам препарат представляет собой стабильный эфир лимонной кислоты (MLN9708, иксазомиба цитрат), который, попадая в физиологическое состояние плазмы крови, быстро подвергается гидролизу с высвобождением активного соединения (MLN2238, иксазомиб). Короткий период диссоциации иксазомиба от протеасомы (18 мин против 110 мин для бортезомиба) обеспечивает лучшее распределение в тканях и высокую активность. В исследованиях на перевитых плазмноклеточных опухолях у лабораторных животных биоэквивалентные дозы иксазомиба продемонстрировали большую или сопоставимую активность с бортезомибом (рис. 3) [21].

- 5 % HP β CD (в/в, 1 раз в 2 нед) / 5 % HP β CD (i. v. biweekly)
- Бортезомиб (0,4 мг/кг, в/в, 1 раз в 2 нед) / Bortezomib (0.4 mg/kg i. v. biweekly)
- Бортезомиб (0,8 мг/кг, в/в, 1 раз в 2 нед) / Bortezomib (0.8 mg/kg i. v. biweekly)
- MLN2238 (7 мг/кг, в/в, 1 раз в 2 нед) / MLN2238 (7 mg/kg i. v. biweekly)
- MLN2238 (14 мг/кг, в/в, 1 раз в 2 нед) / MLN2238 (14 mg/kg i. v. biweekly)

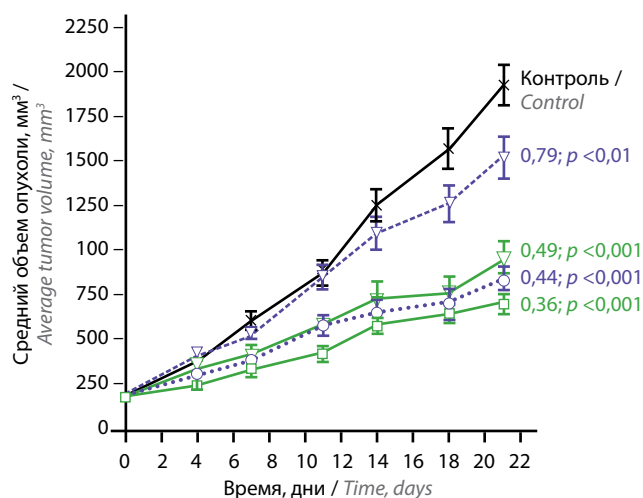


Рис. 3. Сравнительная эффективность иксазомиба (MLN2238) и бортезомиба в модели перевитой плазмноклеточной опухоли у мышей ($n = 10$) (адаптировано из [21] с разрешения авторов). HP β CD – гидроксипропил- β -циклодекстрин; в/в – внутривенно
Fig. 3. Antitumor activity of ixazomib (MLN2238) and bortezomib in tumor-bearing mice ($n = 10$) (adapted from [21] with permission of the authors). HP β CD – hydroxypropyl- β -cyclodextrin; i. v. – intravenously

В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование TOURMALINE-MM1 были включены 722 пациента с РРММ. Пациентов рандомизировали на лечение иксазомибом в комбинации с Rd (IRd) либо плацебо + Rd. Медиана ВБП в группе IRd составила

Таблица 2. Частота VGPR, или лучших ответов, и медиана ВБП в исследовании TOURMALINE-MM1 в отдельных цитогенетических группах (адаптировано из [22] с разрешения авторов)

Table 2. The frequency of VGPR or better responses and PFS median in the TOURMALINE-MM1 study in individual cytogenetic groups (adapted from [22] with permission of the authors)

Риск Risk	Число пациентов, групп IRd/ плацебо + Rd The number of patients, groups IRd/placebo + Rd	≥VGPR, %		Медиана ВБП, мес PFS median, months		ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)
		IRd	Rd	IRd	Rd	
Стандартный Standard	199/216	51	44	20,6	15,6	0,64 (0,46–0,89)
Высокий*: High*: del17p** t(4;14)	75/62	45	21	21,4	9,7	0,54 (0,32–0,92)
	36/33	39	15	21,4	9,7	0,60 (0,29–1,24)
	36/25	53	28	18,5	12,0	0,65 (0,25–1,66)
Расширенный высокий*** Advanced high risk***	155/154	45	33	17,5	11,1	0,66 (0,47–0,93)
Всего Total	360/362	48	39	20,6	14,7	0,74 (0,59–0,94)

*t(4;14), и/или t(14;16), и/или del(17p). **Изолированная или в комбинации с t(4;14) или t(14;16). ***t(4;14), и/или t(14;16), и/или del(17p), и/или +1q21.

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования.

*t(4;14), and/or t(14;16), and/or del(17p). **Isolated or in combination with t(4;14) or t(14;16). ***t(4;14), and/or t(14;16), and/or del(17p), and/or +1q21.

Note. PFS – progression-free survival.

20,6 мес, в группе плацебо + Rd – 14,7 мес (ОР 0,74; $p = 0,01$), частота всех ответов (\geq PR) – 78,3 и 71,5 % соответственно ($p = 0,04$). Медиана ОВ на момент последней публикации не была достигнута [13]. Популяция пациентов с высоким цитогенетическим риском получила значимую пользу от триплета IRd, продемонстрировав медиану ВБП 21,4 мес по сравнению с 9,7 мес в группе плацебо + Rd (ОР 0,54; $p = 0,02$) [22]. Преимущество в показателях выживаемости отмечено у пациентов как с del(17p), так и с t(4;14). Особенно важно, что медиана ВБП в группе высокого риска оказалась идентичной таковой в группе стандартного цитогенетического риска (21,4 и 20,6 мес соответственно) (табл. 2).

Терапия IRd практически не отличалась от терапии Rd по частоте и тяжести отдельных побочных эффектов, за исключением большей частоты тромбоцитопении IV степени тяжести (7 и 4 %) и таких нежелательных явлений (все степени тяжести), как диарея (45 и 39 %), тошнота (29 и 22 %), рвота (23 и 12 %) и кожная сыпь (36 и 23 %). Периферическая нейропатия (все степени тяжести) наблюдалась у 27 % пациентов в группе IRd и у 22 % – в группе плацебо + Rd, но в основном не превышала I–II степеней тяжести. Лишь в 2 % случаев в каждой группе нейропатия достигла III степени. Качество жизни, связанное со здоровьем, также было сходным, что подтверждает отсутствие значимого вклада иксазомиба в структуру нежелательных явлений [13].

Комбинация IRd представляется оптимальным выбором для пожилых и молодых ослабленных пациентов с индолентным, в том числе биохимическим

рецидивом ММ после 1-й линии терапии бортезомиб-содержащими схемами.

Даратумумаб, леналидомид, дексаметазон

Даратумумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1k, направленное против рецептора CD38. Экспрессия CD38 на поверхности миеломных клеток превышает таковую на нормальных плазматических клетках. В результате связывания даратумумаба с CD38 происходит гибель опухолевых клеток в основном за счет реакции комплементзависимой и антителозависимой клеточной цитотоксичности [23].

В исследовании POLLUX были рандомизированы в равном соотношении 569 пациентов с PPMM на терапию комбинацией даратумумаб с Rd (Dara-Rd) и Rd [14, 15]. При медиане наблюдения 51 мес в группе Dara-Rd документировано значимое пролонгирование ВБП по сравнению с группой Rd (медиана ВБП 45,8 мес против 17,5 мес; ОР 0,43; 95 % ДИ 0,35–0,54; $p < 0,0001$). Преимущество в показателях ВБП в группе Dara-Rd наблюдалось как у пациентов, ранее получавших леналидомид (38,8 мес против 18,6 мес; ОР 0,34; 95 % ДИ 0,19–0,59; $p < 0,0001$), так и у лиц с рефрактерностью к бортезомибу (34,3 мес против 11,3 мес; ОР 0,41; 95 % ДИ 0,25–0,68; $p = 0,0004$). Применение схемы Dara-Rd ассоциировалось с большей частотой ответов (\geq PR) по сравнению с Rd – 93 %* против 76 %, включая большую частоту \geq очень хороших частичных ответов (VGPR) 81 %* против 49 % и \geq CR 57 %* против 24 % (* $p < 0,0001$). Негативной минимальной остаточной

болезни (МОБ) с чувствительностью 10^{-5} достигли 26,2 и 6,4 % пациентов соответственно ($p < 0,0001$). Медиана времени до следующей линии терапии в группе Dara-Rd не была достигнута против 22,8 мес в группе Rd (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,30–0,49; $p < 0,0001$). На момент представления текущих данных умер 121 пациент из группы Dara-Rd и 133 – из группы Rd. Медиана ОВ не достигнута ни в одной из групп рандомизации.

Самыми частыми побочными эффектами (≥ 10 % случаев) III–IV степеней тяжести соответственно в группах Dara-Rd и Rd были нейтропения (56 и 42 %), анемия (18 и 22 %), тромбоцитопения (15 и 16 %), пневмония (16 и 10 %) и диарея (10 и 4 %). Частота вторых первичных злокачественных опухолей составила 4,9 и 5,7 % соответственно.

Элотузумаб, леналидомид, дексаметазон

Элотузумаб – гуманизированное моноклональное антитело IgG1k, направленное против антигена SLAMF7. Высокая мембранная экспрессия SLAMF7 характерна для опухолевых плазматических клеток, натуральных киллеров (NK) и некоторых других субпопуляций иммунокомпетентных клеток. Механизм действия препарата заключается в опосредованной через NK-клетки антителозависимой клеточной цитотоксичности [24].

В исследовании ELOQUENT-2 были рандомизированы 646 пациентов с РРММ на терапию элотузумабом с Rd (Elo-Rd) и Rd [16]. Медиана наблюдения за пациентами без событий ($n = 132$), учитываемых при расчете ВБП (прогрессия или смерть), составила 46 мес. Показатель 4-летней ВБП для группы Elo-Rd составил 21 % против 14 % для группы Rd, медиана ВБП – 19,4 мес против 14,9 мес (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,59–0,86; $p = 0,0004$). ВБП пациентов группы высокого цитогенетического риска при терапии Elo-Rd была в 2 раза продолжительнее, чем в группе Rd (медиана ВБП 15 мес против 7 мес; ОР 0,64; 95 % ДИ 0,43–0,97; $p = 0,0331$). Общая частота ответов ($\geq PR$) была выше при терапии Elo-Rd, чем при Rd (79 % против 66 %), включая $\geq VGPR$ (35 % против 29 %). Ранее расхождение кривых ОВ, которое сохраняется с течением времени, также говорит в пользу Elo-Rd (4-летняя ОВ 50 % против 43 %; ОР 0,78; 95 % ДИ 0,63–0,96). Медиана ОВ составила 48 и 40 мес соответственно.

В цитируемом исследовании не отмечено значимых различий в структуре и тяжести нежелательных явлений, за исключением большей частоты инфекционных осложнений III–IV степеней в группе Elo-Rd (33 % против 26 %). В результате инфекций умерло больше пациентов в группе Elo-Rd ($n = 23$), чем в группе Rd ($n = 16$), однако эти различия были статистически не значимыми (ОР 1,3; $p = 0,4143$).

Триплеты, построенные на основе ингибиторов протеасомы

Другая серия из 4 рандомизированных исследований ENDEAVOR, PANORAMA, CASTOR и CA204-009

новых схем терапии РРММ построена на основе ингибиторов протеасомы и выполнена с прямым сравнением с комбинацией Vd (бортезомиб, дексаметазон) (табл. 3). Включение пациентов с резистентностью к бортезомибу согласно дизайну исследований не допускалось.

Карфилзомиб, дексаметазон

В исследовании ENDEAVOR выполнено прямое сравнение схем Kd (карфилзомиб, дексаметазон) ($n = 464$) и Vd ($n = 465$). Доза карфилзомиба в этом исследовании составила 56 мг/м², а не 27 мг/м², как было в триплете KRd в протоколе ASPIRE. Терапию проводили до прогрессирования или неприемлемой токсичности. В группе Kd56 медиана ВБП составила 18,7 мес, в группе Vd – 9,4 мес (ОР 0,53; $p = 0,0001$). Медиана ОВ также была выше в группе карфилзомиба и достигла 47,8 мес против 38,8 мес в контроле (ОР 0,76; $p = 0,017$). Самыми частыми нежелательными явлениями ($\geq III$ степени тяжести) были анемия (17 и 10 %), диарея (4 и 9 %), лихорадка (3,0 и 0,7 %), артериальная гипертензия (15 и 3 %), слабость (7 и 8 %), одышка (6 и 2 %), тромбоцитопения (13 и 15 %) и периферическая нейропатия (2 и 10 %) [25, 26].

Панобиностат, бортезомиб, дексаметазон

Панобиностат – противоопухолевый препарат, относящийся к классу ингибиторов гистодацетилаз I и II классов. Подавление активности деацетилаз приводит к усилению ацетилирования гистоновых белков, эпигенетическим перестройкам и последующему модулированию экспрессии отдельных генов. Ингибирование гистондеацетилазы 6 (HDAC6) приводит к деградации белка теплового шока HSP90, деплеции ряда онкобелков и ингибированию онкогенного сигнала. В свою очередь, выключение HDAC6 запускает разрушение аггросом, обеспечивающих протеолитическую деградацию белков в случае медикаментозно заблокированной протеасомы 26S, что определяет синергизм действия панобиностата и бортезомиба [27].

В исследовании PANORAMA 1 было выполнено рандомизированное сравнение комбинации панобиностата с Vd (Pan-Vd) со стандартной схемой плацебо + Vd. В соответствии с характером предшествующей терапии медиана ВБП для Pan-Vd против Vd для пациентов, получивших 1 линию с IMiD, составила 12,3 мес против 7,4 мес ($n = 485$; ОР 0,54; 95 % ДИ 0,43–0,68); 1 линию с бортезомибом и IMiD – 10,6 мес против 5,8 мес ($n = 193$; ОР 0,52; 95 % ДИ 0,36–0,76); ≥ 2 линий предшествующей терапии, включая бортезомиб и IMiD, – 12,5 мес против 4,7 мес ($n = 147$; ОР 0,47; 95 % ДИ 0,31–0,72). Таким образом, проведенный анализ показал для триплета Pan-Vd выигрыш 7,8 мес по медиане ВБП для пациентов, которые получили ≥ 2 линий предшествующей терапии, включавшей бортезомиб и IMiD, что и стало зарегистрированным показанием данной схемы [28]. Медиана ОВ составила

Таблица 3. Новые схемы на основе ингибиторов протеасомы

Table 3. New proteasome inhibitor-based therapeutic regimens

Характеристика исследования Study characteristics	ENDEAVOR (Kd56 vs Vd)	PANORAMA 1 (Pan-Vd vs Vd)	CASTOR (Dara-Vd vs Vd)	CA204-009 (Elo-Vd vs Vd)
Новый препарат New drug	Карфилзомиб Carfilzomib	Панобиностат (Pan) Panobinostat	Даратумумаб Daratumumab	Элотузумаб Elotuzumab
Число пациентов Number of patients	929	768	498	152
Медиана линий предшествующей терапии (диапазон) Median of prior therapy lines number (range)	1 (1–3)	1 (1–3)	2 (1–10)	1 (1–3)
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median of progression-free survival, months	18,7	12,0	16,7	9,7
ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	0,53 (0,44–0,65)	0,63 (0,52–0,76)	0,31 (0,24–0,39)	0,72 (0,59–0,88)
Все ответы, % All response, %	77	61	84	66
≥VGPR, %	54	28	59	36
≥CR, %	13	11	19	4
Длительность ответа, мес Response duration, months	21,3	13,1	13,4	11,4
Медиана общей выживаемости, мес Median of overall survival, months	47,8	40,3	Не достигнута Not achieved	Нет данных No data
ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	0,76 (0,63–0,92)	0,94 (0,78–1,14)	0,77 (0,47–1,26)	0,61 (0,32–1,15)
Источник литературы Reference	[11, 12]	[28, 29]	[30, 31]	[32]

40,3 мес в группе Pan-Vd против 35,8 мес в контроле Vd (ОР 0,94; 95 % ДИ 0,78–1,14; $p = 0,54$). Для пациентов, которые получили 2 и более линий терапии, включая бортезомиб и любой IMiD, медиана ОВ составила 25,5 и 19,5 мес (ОР 1,01; 95 % ДИ 0,68–1,50) [29].

Самыми частыми побочными эффектами III–IV степеней тяжести были диарея (25 и 8 %), слабость (24 и 13 %), периферическая нейропатия (18 и 15 %) и пневмония (13 и 11 %). Лабораторные отклонения IV степени включали тромбоцитопению (35 и 12 %), лимфопению (12 и 7 %), нейтропению (7 и 2 %) и гипокалиемию (4 и 2 %) [28].

Даратумумаб, бортезомиб, дексаметазон

Эффективность комбинации даратумумаба с Vd (Dara-Vd) при РРММ в сравнении со схемой Vd была изучена в проспективном рандомизированном исследовании CASTOR [30]. В отличие от других исследований в CASTOR применение схемы Vd ограничивали 8 циклами. Таким образом, пациенты в группе Dara-Rd начиная с 9-го цикла получали только даратумумаб, а в контроле терапию Vd завершали. При медиане наблюдения 19,4 мес комбинация Dara-Vd пролонгировала ВБП (медиана 16,7 мес против 7,1 мес; ОР 0,31;

95 % ДИ 0,24–0,39; $p < 0,0001$) и увеличила общую частоту ответов (83,8 % против 63,2 %; $p < 0,0001$) по сравнению с Vd. Максимальное преимущество по показателям ВБП получено для пациентов с одной линией терапии в анамнезе (медиана не достигнута против 7,9 мес; ОР 0,19; 95 % ДИ 0,12–0,29; $p < 0,0001$). МОБ-негативного ответа (10^{-5}) в группе Dara-Vd достигли 11,6 % против 2,4 % пациентов в группе Vd ($p = 0,000034$). Самыми частыми (≥ 5 % случаев) гематологическими проявлениями токсичности III–IV степеней тяжести были тромбоцитопения (46 и 33 %), анемия (15 и 16 %), нейтропения (14 и 5 %) и лимфопения (10 и 3 %). Среди негематологических побочных эффектов III–IV степеней чаще всего регистрировали пневмонию (10 % в обеих группах), артериальную гипертензию (7 и 1 %) и периферическую нейропатию (5 и 7 %). По состоянию на конец 2019 г. медиана ОВ не достигнута ни в одной из групп рандомизации, а 3-летняя ОВ составила 61 и 51 % соответственно [31].

Элотузумаб, бортезомиб, дексаметазон

Эффективность комбинации элотузумаба с Vd (Elo-Vd) в сравнении с дуплетом Vd была исследована в рандомизированном исследовании II фазы

CA204-009 ($n = 152$) [32]. Половина больных (49 %) ранее получали бортезомиб, но, естественно, не были к нему рефрактерными. Медиана линий предшествующей терапии равнялась 1 (разброс 1–3). В обеих группах рандомизации терапию проводили вплоть до прогрессии или избыточной токсичности. Несмотря на то что общая частота всех ответов между группами не различалась (66 % против 63 %), добавление элутумаба сопровождалось некоторым увеличением ВБП (медиана 9,7 мес против 6,9 мес; ОР 0,72; 95 % ДИ 0,49–1,06; $p = 0,09$). Дополнительных клинически значимых нежелательных явлений в группе Elo-Vd не отмечено. На момент публикации этих данных в 2016 г. медиана ОВ не была достигнута, а 2-летняя ОВ составила 73 и 66 % (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,32–1,15). Дальнейших публикаций не последовало.

Венетоклакс, бортезомиб, дексаметазон

Венетоклакс — селективный оральный ингибитор BCL-2, продемонстрировавший *in vitro* способность вызывать апоптоз клеток ММ и синергизм с Vd [33]. В исследованиях I–II фазы максимальную активность препарат продемонстрировал у пациентов с t(11;14) [34].

В исследовании BELLINI рандомизацию проводили в соотношении 2:1 на терапию комбинацией венетоклакса с Vd (Ven-Vd) ($n = 194$) или плацебо + Vd ($n = 97$) [35]. Критерии включения в исследование не предусматривали подбора пациентов в зависимости от цитогенетических находок. При медиане наблюдения 22,7 мес медиана ВБП составила 22,9 и 11,4 мес соответственно (ОР 0,59; $p = 0,001$). Общего ответа достиг-

ли 84 и 70 % ($p = 0,009$), \geq VGPR — 61 и 40 % ($p < 0,001$) и МОБ-негативного ответа (NGS, 10^{-5}) — 13 и 1 % пациентов. Медиана длительности ответа составила 23,4 и 12,8 мес. Медиана ОВ не была достигнута ни в одном из рукавов. В общей сложности умер 51 (26 %) пациент в группе Ven-Vd и 19 (20 %) — в группе плацебо + Vd. Самыми частыми побочными эффектами III–IV степеней тяжести были нейтропения (18 и 8 %), пневмония (17 и 12 %), анемия (16 и 15 %), тромбоцитопения (15 и 30 %) и диарея (15 и 12 %). Частота серьезных нежелательных явлений (51 и 51 %) и серьезных инфекций (30 и 28 %) была сходной в обеих группах.

Наилучшие результаты для схемы Ven-Vd были получены в подгруппе пациентов с t(11;14) и/или высокой экспрессией BCL-2: общий ответ 88 % против 70 % ($p = 0,037$); \geq VGPR 74 % против 33 % ($p < 0,001$); \geq CR 42 % против 3 % ($p < 0,001$) и МОБ-негативные ответы (10^{-5}) 22 % против 0 % ($p = 0,004$).

В настоящее время венетоклакс не зарегистрирован для лечения ММ. Ожидается, что это произойдет после завершения следующего исследования CANOVA (M13-494), в которое набирают исключительно пациентов с доказанной t(11;14) [34].

Резистентность к леналидомиду

Рецидив после леналидомидсодержащих программ и рефрактерность к этому препарату представляют собой важное биологическое событие в эволюции ММ у конкретного пациента. Рефрактерность к леналидомиду обладает существенно большим отрицательным прогностическим потенциалом, чем резистентность

Таблица 4. Клинические исследования новых режимов терапии для пациентов с множественной миеломой с резистентностью к леналидомиду

Table 4. Clinical studies of new treatment regimens for multiple myeloma patients with lenalidomide resistance

Характеристика исследования Study characteristics	OPTIMISM		CASTOR		ENDEAVOR	
	PVd ($n = 281$)	Vd ($n = 278$)	Dara-Vd ($n = 251$)	Vd ($n = 247$)	Kd ($n = 464$)	Vd ($n = 465$)
Предлеченность леналидомидом, n (%) Previous lenalidomide therapy, n (%)	281 (100)	278 (100)	89 (36)	120 (49)	177 (38)	177 (38)
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median of progression-free survival, months	11,2	7,1	9,5	6,1	12,9	7,3
ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	0,61 (0,49–0,77); $p < 0,0001$		0,38 (0,26–0,56); $p < 0,001$		0,69 (0,52–0,92); $p = 0,0052$	
Рефрактерность к леналидомиду, n (%) Lenalidomide resistance, n (%)	200 (71)	191 (69)	45 (18)	60 (24)	113 (24)	122 (26)
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median of progression-free survival, months	9,5	5,6	9,3	4,4	8,6	6,6
ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	0,65 (0,50–0,84); $p = 0,0008$		0,36 (0,21–0,63); $p = 0,0002$		—	
Источник литературы Reference	[36]		[30]		[37]	

к бортезомибу. По-видимому, не случайно, что в ситуации PPMM триплеты на основе Rd продемонстрировали большую эффективность, чем таковые на базе Vd. Например, схема Dara-Rd продемонстрировала медиану ВБП 45,8 мес (POLLUX) против 16,7 мес на триплете Dara-Vd (CASTOR) на сходной популяции пациентов, различающихся фактически только по особенностям предшествующей терапии.

В этом аспекте крайне важными представляются результаты недавно опубликованного исследования OPTIMISM ($n = 599$), в котором выполнено рандомизированное сравнение комбинации PVd (помалидомид + Vd) и базового дуплета Vd у пациентов с PPMM, получивших от 1 до 3 линий терапии [36]. Особенностью данного исследования является то, что все пациенты ранее получали леналидомид, а в 70 % случаев была документирована резистентность к нему. В исследованиях CASTOR и ENDEAVOR соответственно были лишь 21 и 25 % пациентов с резистентностью к леналидомиду (табл. 4).

При медиане наблюдения 15,9 мес в группе PVd наблюдалось значительное пролонгирование ВБП по сравнению с группой Vd (медиана 11,2 мес против 7,1 мес; ОР 0,61; 95 % ДИ 0,49–0,77; $p < 0,0001$). Самыми частыми нежелательными явлениями III–IV степеней тяжести были нейтропения (42 и 9 %), инфекция (31 и 18 %) и тромбоцитопения (27 и 29 %).

В случае резистентности к леналидомиду применение триплета PVd в сравнении с Vd сопровождалось достоверным увеличением медианы ВБП (9,5 мес против 5,6 мес; $p < 0,001$) [36]. Близкие результаты в сходной когорте пациентов были получены в исследованиях CASTOR (Dara-Vd – 9,3 мес против Vd – 4,4 мес; $p = 0,0002$) [30] и ENDEAVOR (Kd – 8,6 мес против Vd – 6,6 мес) [37].

Заключение

Прямое сравнение новых триплетов между собой в рандомизированных исследованиях не проводилось и не предвидится. Положительным результатом в онкологии заканчивается 57,5 % исследований I фазы, 32,7 % – II и 32,7 % – III. Согласно данным 17 368 онкологических исследований, выполненных в период с 2000 по 2015 г., вероятность для новой «молекулы» успешно пройти путь от I фазы клинических исследований до стадии одобрения в качестве лекарственного средства составляет всего 3,4 % [38]. Для проведения исследования III фазы потребуется рандомизировать минимум 250–300 пациентов. С учетом большого спектра новых молекул и схем для лечения MM, ожидающих своего «звездного часа», тратить ресурсы на сравнение «старых» триплетов уже нет смысла. Единственной альтернативой для подобного сравнения является проведение метаанализа, который возможен за счет сходных контрольных групп в разных исследованиях. Как оказалось, существует четкая корреляционная связь частоты общего ответа с вероятной медианой ВБП (рис. 4) [39].

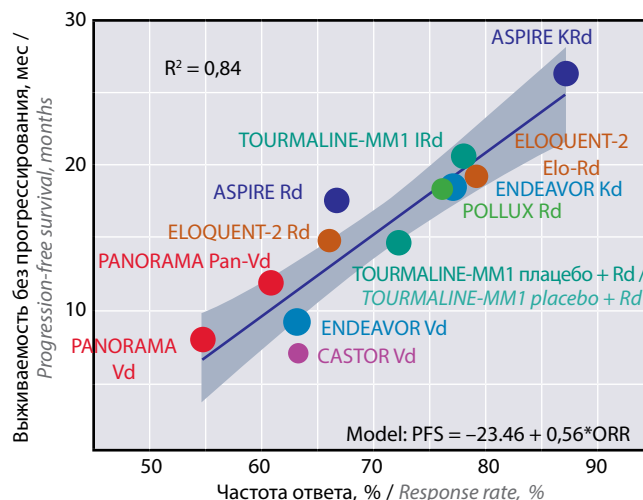


Рис. 4. Взаимосвязь между общим ответом и медианой выживаемости без прогрессирования по данным 7 исследований III фазы (адаптировано из [39] с разрешения авторов). Синяя линия отражает линейную регрессию, а серым цветом выделен 95 % доверительный интервал. V – бортезомиб; R – леналидомид; d – дексаметазон; Pan – панобиностат; I – иксазомиб; K – карфилзомиб; Elo – элотузумаб

Fig. 4. Relationship between overall response rate and median progression-free survival using data from seven phase III studies (adapted from [39] with permission of the authors). The blue line represents the linear regression line and the gray band represents the 95 % confidence interval. V – bortezomib; R – lenalidomide; d – dexamethasone; Pan – panobinostat; I – ixazomib; K – carfilzomib; Elo – elotuzumab

Представленный метаанализ выполнен по данным 7 исследований III фазы [39], обсуждаемых в настоящем обзоре (см. табл. 2, 3). Из представленных данных хорошо видно, что даже если рассматривать исходные дуплеты в контрольных группах, то при PPMM схема Vd отчетливо проигрывает Rd. При этом необходимо принять во внимание, что изначально комбинация Vd была предложена в объеме 8 циклов терапии. В новых исследованиях триплетов на базе Vd лечение стали проводить до прогрессирования (PANORAMA 1, ENDEAVOR, OPTIMISM и др.), и лишь в исследовании CASTOR терапию Vd ограничили 8 циклами. В этом аспекте очень интересные данные получены при сравнении эффективности программ Vd и Vd8 по результатам 2 вышеуказанных исследований (рис. 5) [40].

Очевидным образом показатели ВБП для 8 циклов Vd (CASTOR) уступают таковым для Vd до прогрессирования (ENDEAVOR), что подчеркивает важность обсуждаемой стратегии длительной непрерывной терапии даже для «классических» схем с бортезомибом.

Стратегия длительной непрерывной терапии становится все более устоявшейся моделью всех этапов лечения MM. По нескольким препаратам и схемам было продемонстрировано положительное значение длительности лечения в отношении показателей ВБП, а в некоторых случаях, например при применении леналидомида в качестве поддерживающей терапии после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, и показателей ОБ [41, 42]. Проводимые в настоящее время исследования, как ожидается,

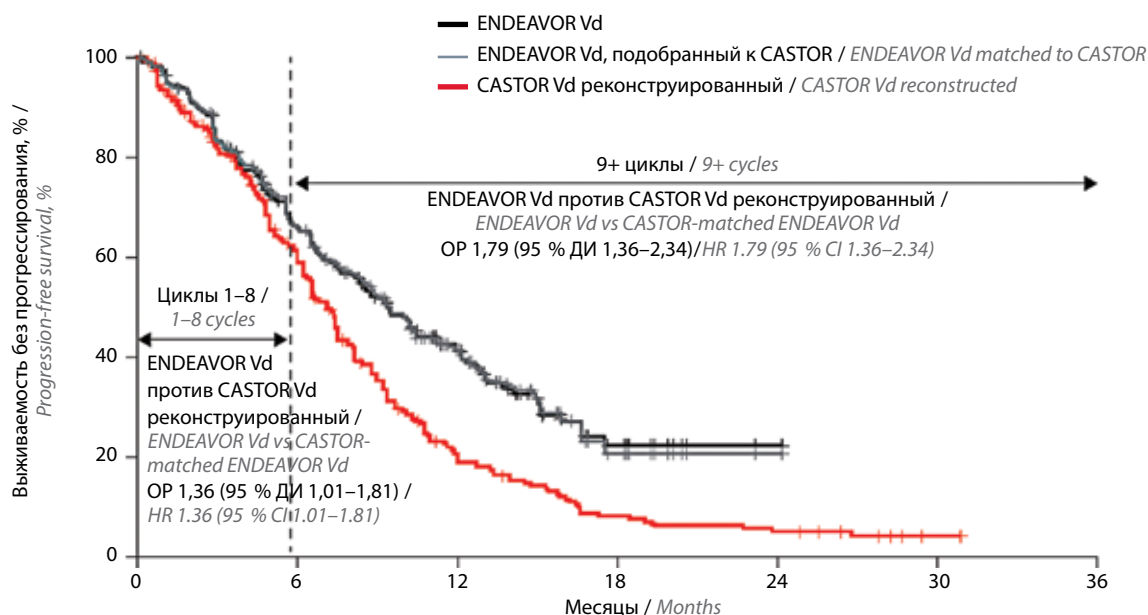


Рис. 5. Значимость остановки терапии Vd (бортезомиб, дексаметазон) после 8 циклов против длительной непрерывной терапии Vd. Отношение рисков (ОР) для выживаемости без прогрессирования по периодам 1–8-й и 9+ циклы рассчитано с помощью сплайновой регрессионной модели Кокса (адаптировано из [40] с разрешения авторов). Продолжительность цикла Vd составляла 21 день. ДИ – доверительный интервал
 Fig. 5. Impact on progression-free survival of stopping Vd (bortezomib, dexamethasone) after eight cycles vs continuing until progression. The hazard ratios (HR) of progression-free survival for the periods of cycles 1–8 cycles and cycles 9+ were estimated using a piecewise Cox regression model (adapted from [40] with permission of the authors). Vd cycle length was 21 days. CI – confidence interval

позволят получить дополнительные данные в пользу обсуждаемой стратегии, и уже в ближайшие 5 лет могут быть зарегистрированы новые опции длительной терапии.

Для того чтобы индивидуализировать лечение, важно выяснить, какие подходы непрерывной терапии и поддерживающего лечения являются наиболее приемлемыми для конкретных групп пациентов. Помимо непосредственной клинической эффективности необходимо принимать во внимание переносимость лечения, качество жизни и мнение пациентов относительно его целесообразности, удобства и экономического бремени. Некоторые пациенты могут предпочесть максимальное качество жизни и радость от времени, свободного от терапии, скорее, чем пролонгирование ВБП

за счет ограничения качества жизни на продленной терапии. Дополнительные рандомизированные сравнения интенсивных, но ограниченных по времени подходов и длительной непрерывной терапии крайне важны, поскольку текущих данных недостаточно. Роль оценки МОБ как потенциальной конечной точки, регулирующей длительность терапии, также требует продолжения исследований. Главным критерием, несомненно, является ОВ, анализ которой потребует длительных сроков наблюдения. Результатом широкого применения стратегии длительной терапии будут дальнейшее улучшение выживаемости пациентов и, как следствие, переход ММ в категорию хронических индолентных заболеваний для большинства пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Поп В.П., Козлов Г.К., Правосудов В.В. и др. Множественная миелома и родственные заболевания. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 224 с. [Pop V.P., Kozlov G.K., Pravosudov V.V. et al. Multiple myeloma and related diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 224 p. (In Russ)].
2. Cowan A.J., Allen C., Barac A. et al. Global burden of multiple myeloma: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *JAMA Oncol* 2018;4(9):1221–7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2128.
3. Лучинин А.С., Семочкин С.В., Минаева Н.В. и др. Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области. *Онкогематология* 2017;12(3):50–6. DOI: 10.17650/1818-8346-201712-3-50-56. [Luchinin A.S., Semochkin S.V., Minaeva N.V. et al. Epidemiology of multiple myeloma according to the Kirov region population registers. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2017;12(3):50–6. (In Russ.).]
4. Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б. и др. Эпидемиология множественной миеломы в Новосибирске (Сибирский Федеральный округ). *Клиническая онкогематология* 2019;12(1):86–94. DOI: 10.21320/25002139-2019-12-1-86-94.

- [Skvortsova N.V., Pospelova T.I., Kovynev I.B. et al. Epidemiology of multiple myeloma in Novosibirsk (Siberian Federal District). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2019;12(1):86–94. (In Russ.).]
5. Rajkumar S.V., Harousseau J.L., Durie B. et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011;117(18):4691–5. DOI: 10.1182/blood-2010-10-299487.
6. Offidani M., Boccadoro M., Di Raimondo F. et al. Expert panel consensus statement for proper evaluation of first relapse in multiple myeloma. *Curr Hematol Malig Rep* 2019;14(3):187–96. DOI: 10.1007/s11899-019-00507-x.
7. 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):iv52–61. DOI: 10.1093/annonc/mdx096.
8. Laubach J., Garderet L., Mahindra A. et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2016;30(5):1005–17. DOI: 10.1038/leu.2015.356.
9. Семочкин С.В. Биологические основы применения иммуномодулирующих препаратов в лечении множественной миеломы. *Онкогематология* 2010;5(1):21–31. [Semochkin S.V. Biological basis of immunomodulatory drugs using in treatment of multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2010;5(1):21–31. (In Russ).]
10. Liu Y., Huang X., He X. et al. A novel effect of thalidomide and its analogs: suppression of cereblon ubiquitination enhances ubiquitin ligase function. *FASEB J* 2015;29(12):4829–39. DOI: 10.1096/fj.15-274050.
11. Stewart A.K., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372(2):142–52. DOI: 10.1056/NEJMoa1411321.
12. Siegel D.S., Dimopoulos M.A., Ludwig H. et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2018;36(8):728–34. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.5032.
13. Moreau P., Masszi T., Grzasko N. et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374(17):1621–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282.
14. Dimopoulos M.A., San-Miguel J., Belch A. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica* 2018;103(12):2088–96. DOI: 10.3324/haematol.2018.194282.
15. Kaufman J.L., Usmani S.Z., San-Miguel J. et al. Four-year follow-up of the phase 3 pollux study of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood* 2019;134(suppl_1):1866. DOI: 10.1182/blood-2019-123483.
16. Dimopoulos M.A., Lonial S., Betts K.A. et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. *Cancer* 2018;124(20):4032–43. DOI: 10.1002/cncr.31680.
17. Dimopoulos M.A., Chen C., Spencer A. et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23(11):2147–52. DOI: 10.1038/leu.2009.147.
18. Семочкин С.В. Новые ингибиторы протеасомы в терапии множественной миеломы. *Онкогематология* 2019;14(2):29–40. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40. [Semochkin S.V. New proteasome inhibitors in the management of multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(2):29–40. (In Russ.).]
19. Saavedra-Garcia P., Martini F., Auner H.W. Proteasome inhibition in multiple myeloma: lessons for other cancers. *Am J Physiol Cell Physiol* 2020;318(3):C451–62. DOI: 10.1152/ajpcell.00286.2019.
20. Семочкин С.В. Иксазомиб в лечении рецидивирующей множественной миеломы. *Медицинский Совет* 2018;(10):84–91. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-10-84-91. [Semochkin S.V. Ixazomib in the treatment of relapsed multiple myeloma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2018;(10):84–91. (In Russ.).]
21. Kupperman E., Lee E.C., Cao Y. et al. Evaluation of the proteasome inhibitor MLN9708 in preclinical models of human cancer. *Cancer Res* 2010;70(5):1970–80. DOI: 10.1158/0008-5472. DOI: 10.1152/ajpcell.00286.2019.
22. Avet-Loiseau H., Bahls N.J., Chng W.J. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Blood* 2017;130(24):2610–8. DOI: 10.1182/blood-2017-06-791228.
23. Malavasi F., Faini A.C. Mechanism of action of a new anti-CD38 antibody: enhancing myeloma immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2019;25(10):2946–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0260.
24. Вотякова О.М. Элотузумаб в лечении множественной миеломы (обзор литературы). *Клиническая онкогематология* 2016;9(4):438–45. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-438-445. [Votyakova O.M. Elotuzumab for treatment of multiple myeloma (literature review). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2016;9(4):438–45. (In Russ).]
25. Dimopoulos M.A., Goldschmidt H., Niesvizky R. et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1327–37. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30578-8.
26. Orlowski R.Z., Moreau P., Niesvizky R. et al. Carfilzomib-dexamethasone versus bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated overall survival, safety, and subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19(8):522–30. DOI: 10.1016/j.clml.2019.04.018.
27. Catley L., Weisberg E., Kiziltepe T. et al. Aggresome induction by proteasome inhibitor bortezomib and alpha-tubulin hyperacetylation by tubulin deacetylase (TDAC) inhibitor LBH589 are synergistic in myeloma cells. *Blood* 2006;108(10):3441–9. DOI: 10.1182/blood-2006-04-016055.
28. Richardson P.G., Hungria V.T., Yoon S.S. et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood* 2016;127(6):713–21. DOI: 10.1182/blood-2015-09-665018.
29. San-Miguel J.F., Hungria V.T., Yoon S.S. et al. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2016;3(11):e506–15. DOI: 10.1016/S2353-3026(16)30147-8.
30. Spencer A., Lentzsch S., Weisel K. et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica* 2018;103(12):2079–87. DOI: 10.3324/haematol.2018.194118.
31. Weisel K.C., Sonneveld P., Mateos M.V., et al. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in first relapse patients (pts) with multiple myeloma (MM): four-year update of castor. *Blood* 2019;134(suppl_1):3192. DOI: 10.1182/blood-2019-123527.
32. Jakubowiak A., Offidani M., Pégourie B. et al. Randomized phase 2 study:

- elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood* 2016;127(23):2833–40.
DOI: 10.1182/blood-2016-01-694604.
33. Gong J.N., Khong T., Segal D. et al. Hierarchy for targeting prosurvival BCL2 family proteins in multiple myeloma: pivotal role of MCL1. *Blood* 2016;128(14):1834–44.
DOI: 10.1182/blood-2016-03-704908.
 34. Kaufman J.L., Gasparetto C., Schjesvold F.H. et al. Phase I/II study evaluating the safety and efficacy of venetoclax in combination with dexamethasone as targeted therapy for patients with t(11;14) relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2019;134(suppl_1):926.
DOI: 10.1182/blood-2019-125871.
 35. Harrison S., Cavo M., Rubia J. et al. T(11;14) and high BCL2 expression are predictive biomarkers of response to venetoclax in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: biomarker analyses from the phase 3 BELLINI study. *Blood* 2019;134(suppl_1):142.
DOI: 10.1182/blood-2019-126094.
 36. Richardson P.G., 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;20(6):781–94.
DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30152-4.
 37. Moreau P., Joshua D., Chng W.J. et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* 2017;31(1):115–22.
DOI: 10.1038/leu.2016.186.
 38. Wong C.H., Siah K.W., Lo A.W. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics* 2019;20(2):273–86.
DOI: 10.1093/biostatistics/kxx069.
 39. Gupta N., Hanley M.J., Diderichsen P.M. et al. Model-informed drug development for ixazomib, an oral proteasome inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105(2):376–87.
DOI: 10.1002/cpt.1047.
 40. Weisel K., Majer I., DeCosta L. et al. Carfilzomib and dexamethasone versus eight cycles of bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: an indirect comparison using data from the phase 3 ENDEAVOR and CASTOR trials. *Leuk Lymphoma* 2020;61(1):37–46.
DOI: 10.1080/10428194.2019.1648806.
 41. McCarthy P.L., Holstein S.A., Petrucci M.T. et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2017;35(29):3279–89.
DOI: 10.1200/JCO.2017.72.6679.
 42. Jackson G.H., Davies F.E., Pawlyn C. et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(1):57–73.
DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30687-9.

ORCID автора / ORCID of author

С.В. Семочкин / S.V. Semochkin: <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 16.01.2020. **Принята к публикации:** 23.02.2020.

Article submitted: 16.01.2020. **Accepted for publication:** 23.02.2020.