

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-58-73



Терапия рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы, отягощенной двойной рефрактерностью (обзор литературы)

С.В. Семочкин

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

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

В большинстве работ по рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломе под термином двойной рефрактерности подразумевают утрату ответа на терапию леналидомидом и ингибиторами протеасомы. Прогноз в случае двойной рефрактерности неблагоприятный. Обычно это тяжело предлеченные больные с накопленной медикаментозной токсичностью после 2 и более линий терапии, с ограниченными резервами костномозгового кроветворения и часто декомпенсированными сопутствующими заболеваниями. Частичным решением проблемы стало применение новых препаратов, продемонстрировавших активность у этой категории пациентов в монорежиме или в сочетании с дексаметазоном.

Цель настоящего обзора заключалась в том, чтобы представить критический анализ недавних клинических исследований, касающихся данного вопроса. В соответствии с недавними рекомендациями Европейской гематологической ассоциации и Европейского общества медицинской онкологии (EHA-ESMO) 2021 г. по диагностике и лечению множественной миеломы для пациентов с двойной рефрактерностью следует рассматривать тройные комбинации с включением моноклональных антител (элотузумаб (Elo), изатуксимаб (Isa), даратумумаб (Dara)), дексаметазона и помалидомида (Elo-Pd, Isa-Pd, Dara-Pd) либо карфилзомиба (Isa-Kd, Dara-Kd). В России по состоянию на март 2021 г. были зарегистрированы 2 первые схемы (Elo-Pd, Isa-Pd). Комбинация Elo-Pd изучена в рандомизированном открытом исследовании II фазы ELOQUENT-3 (Elo-Pd против Pd; $n = 177$). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 10,3 мес в группе Elo-Pd и 4,7 мес в группе Pd (отношение рисков 0,54; 95 % доверительный интервал 0,34–0,86; $p = 0,008$). Преимущество прослеживалось во всех подгруппах, включая пациентов с двойной рефрактерностью, цитогенетическими аберрациями высокого риска del17p, t(4;14), t(14;16) и повышением активности лактатдегидрогеназы сыворотки крови. Триплет Isa-Pd был одобрен по результатам проспективного исследования III фазы ICARIA-MM (Isa-Pd против Pd; $n = 307$). Медиана выживаемости без прогрессирования в этом протоколе составила 11,5 мес в группе Isa-Pd против 6,5 мес в группе Pd (отношение рисков 0,596; 95 % доверительный интервал 0,44–0,81; $p = 0,001$). Преимущество триплета Isa-Pd было продемонстрировано во всех подгруппах неблагоприятного прогноза, включая рефрактерность к леналидомиду, высокий риск и двойную рефрактерность. Новые триплеты с моноклональными антителами представляют собой важную опцию для лечения рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы, особенно в ситуации с двойной рефрактерностью.

Ключевые слова: множественная миелома, двойная рефрактерность, леналидомид, карфилзомиб, помалидомид, изатуксимаб, даратумумаб

Для цитирования: Семочкин С.В. Терапия рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы, отягощенной двойной рефрактерностью (обзор литературы). Онкогематология 2021;16(3):58–73. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-58-73.

Treatment of double-refractory multiple myeloma

S. V. Semochkin

P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Sergey Vyacheslavovich Semochkin s.semochkin@gmail.com

In most publications on relapsed and refractory multiple myeloma, the term double-refractory refers to the loss of response to lenalidomide and proteasome inhibitors. The prognosis in the case of double-refractory multiple myeloma is poor. Usually, these are severely pretreated patients who have accumulated drug toxicity after 2 or more lines of therapy, with limited reserves of bone marrow hematopoiesis and often decompensated comorbidities. A partial solution to the problem was to use certain new drugs that have demonstrated activity as monotherapy or in combination with dexamethasone in this group of patients.

This review is aimed to provide a critical review of recent clinical studies addressing this issue. According to the recent European Hematology Association and European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO) 2021 guidelines for the diagnosis and treatment of double-refractory multiple myeloma, triple combinations should be considered, including monoclonal antibodies (elotuzumab (Elo), isatuximab (Isa), daratumumab (Dara)), dexamethasone and pomalidomide (Elo-Pd, Isa-Pd, Dara-Pd) or carfilzomib (Isa-Kd, Dara-Kd). In Russia, as of March 2021, the first two regimens were approved (Elo-Pd, Isa-Pd). Elotuzumab was tested in combination with pomalidomide in the randomized phase II ELOQUENT-3 trial (Elo-Pd vs. Pd; $n = 177$). Median progression-free survival was 10.3 months on Elo-Pd vs. 4.7 months on Pd (hazard ratio 0.54; 95 % confidence interval 0.34–0.86; $p = 0.008$). Elo-Pd superiority was observed in all subgroups, including patients with double-refractory MM, high-risk cytogenetic aberrations del17p, t(4;14), t(14;16), and increased serum LDH. The Isa-Pd triplet was approved in the randomized phase III ICARIA-MM study (Isa-Pd vs. Pd; $n = 307$). The median progression-free survival in this protocol was 11.5 months in the Isa-Pd group vs. 6.5 months in the Pd group (hazard ratio 0.596; 95 % confidence interval 0.44–0.81; $p = 0.001$). Isa-Pd triplet superiority was demonstrated in all unfavorable prognostic subgroups, including lenalidomide-refractory patients, patients with high-risk cytogenetics, and double-refractory patients. New triplets with monoclonal antibodies represent an important option for the treatment of double-refractory multiple myeloma.

Key words: multiple myeloma, double-refractory, lenalidomide, carfilzomib, pomalidomide, isatuximab, daratumumab

For citation: Semochkin S.V. Treatment of double-refractory multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(3):58–73. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-58-73.

Введение

Доступность новых классов противоопухолевых препаратов, прежде всего первого ингибитора протеасомы бортезомиба и иммуномодулятора леналидомида, в начале 2000-х годов привела к революционному улучшению результатов лечения множественной миеломы (ММ). Согласно выборке одного из Российских популяционных регистров 5-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с ММ увеличилась с 21 % в 1994–2005 гг. до 47 % в 2006–2016 гг. [1]. Очень характерным является терапевтический профиль пациентов с впервые диагностированной ММ, сформировавшийся в нашей стране за последние 5–10 лет. По данным большого проспективного наблюдательного исследования реальной практики (44 центра в России, 3230 пациентов), в 2015–2018 гг. в качестве 1-й линии терапии большинство пациентов получали бортезомибсодержащие схемы – 92 %, а во 2-й линии – комбинации с леналидомидом – 70 % [2]. Как следствие ограниченных возможностей отечественных трансплантационных клиник аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток была реализована лишь у 17 % пациентов младше 65 лет. Для лечения рецидивирующей и рефрактерной ММ чаще всего применялись леналидомидсодержащие схемы – 31 %, а новые препараты (карфилзомиб, помалидомид и даратумумаб) использовались у крайне ограниченного числа пациентов – 2,3 %. Тем не менее тенденция 2 последних лет к закономерному увеличению доли пациентов, получающих лечение новыми генерациями препаратов, не вызывает сомнения.

Цель обзора – представить критический анализ недавних клинических исследований рецидивирующей

и рефрактерной ММ, в том числе включавших пациентов с рефрактерностью к 2 базовым препаратам – леналидомиду и бортезомибу.

Понятие о двойной рефрактерности

Изначально термин «двойная рефрактерность» был предложен как характеристика пациентов с резистентностью к бортезомибу и леналидомиду. В большинстве исследований под этим термином подразумевают одновременную устойчивость к леналидомиду и ингибиторам протеасомы как к классу препаратов. Предполагается, что между доступными ингибиторами протеасомы (бортезомиб, иксазомиб, карфилзомиб) в той или иной степени существует перекрестная резистентность. Прогноз в ситуации двойной рефрактерности неблагоприятный. Это тяжело предлеченные больные с продвинутыми стадиями заболевания, накопленной медикаментозной токсичностью, с ограниченными резервами костномозгового кроветворения и часто декомпенсированными сопутствующими заболеваниями. Медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ в случае дальнейшего лечения «старыми» схемами, по данным многоцентрового исследования Международной рабочей группы по ММ (International Myeloma Working Group, IMWG), составляют 5,0 и 15,2 мес соответственно [3].

Решением проблемы двойной рефрактерности в определенной степени стало широкое использование в мировой практике терапевтических анти-CD38 моноклональных антител. Даратумумаб продемонстрировал высокую активность в качестве моноагента [4] и в комбинациях с противоопухолевыми иммуномодуляторами

(Immunomodulatory imide drugs, IMiDs) [5, 6] и ингибиторами протеасомы [7]. Точно так же изатуксимаб действует как в монорежиме [8], так и в комбинации с IMiDs [9, 10] и ингибиторами протеасомы [11]. С течением времени стала образовываться когорта пациентов уже с рефрактерностью к анти-CD38. В ретроспективном исследовании, выполненном в 14 академических центрах в США, были рекрутированы 275 пациентов с рефрактерностью к анти-CD38 моноклональным антителам (даратумумаб – 90 %, изатуксимаб – 10 %) [12]. По данным этой работы, медиана ОВ пациентов без тройной рефрактерности составила 11,2 мес, в случае тройной и четверной рефрактерности (анти-CD38 плюс 1 или 2 IMiDs плюс 1 или 2 ингибитора протеасомы) – 9,2 мес, в случае пентарефрактерности (анти-CD38 плюс 2 IMiDs плюс 2 ингибитора протеасомы) – 5,6 мес. Для этой категории пациентов разрабатываются новые иммунотерапевтические подходы, включая применение CAR-T-клеток, биспецифических антител (BiTEs) и конъюгированных с антителами химиопрепаратов, однако проблема далека от разрешения.

Далее в статье будут обсуждаться доступные в настоящее время опции терапии для пациентов с двойной рефрактерностью.

Противомиеломные препараты, продемонстрировавшие активность при двойной рефрактерности Карфилзомиб/дексаметазон

Карфилзомиб – необратимый селективный ингибитор протеасомы второй генерации, относящийся к производным тетрапептоидных эпоксикетонов. Клиническим исследованием, на основании результатов которого карфилзомиб был зарегистрирован для лечения рецидивирующей и рефрактерной ММ, является протокол II фазы PX-171-003 [13]. Все пациенты ($n = 266$) ранее получали бортезомиб, в том числе половина – непосредственно в последней линии. Медиана количества линий предшествующей терапии составила 4. Общего ответа на терапию, определяемого как частичная ремиссия (partial response, PR) или лучший ответ, достигли 23,7 % больных. Медиана ВБП составила 3,7 мес, ОВ – 15,6 мес. Рефрактерность к бортезомибу имели 73 % пациентов. В этой подгруппе больных с доказанной рефрактерностью к бортезомибу ответ был получен в 18,2 % случаев, что вселяло оптимизм и послужило обоснованием для дальнейшего тестирования данной гипотезы.

В исследовании III фазы FOCUS были рандомизированы 315 пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ на терапию карфилзомибом (27 мг/м²) или кортикостероидами ± по решению врача-исследователя оральным циклофосфамидом [14]. Медиана линий предшествующей терапии равнялась 5. Частота общего ответа была выше в группе карфилзомиба (19,1 % против 11,4 %), однако улучшения пока-

зателей выживаемости не отмечено. Идея монотерапии была признана несостоятельной.

Скорее всего, неудача исследования FOCUS связана, во-первых, с применением низкой дозы карфилзомиба (27 мг/м²) и, во-вторых, с отказом от комбинации с глюкокортикостероидами. Дексаметазон является ключевым компонентом почти всех схем противомиеломной терапии, потенцируя действие других препаратов за счет активации внутреннего митохондриального пути апоптоза [15]. Это предположение хорошо иллюстрируется данными другого исследования III фазы A.R.R.O. W., в котором использовалась доза карфилзомиба 70 мг/м² 1 раз в неделю в комбинации с дексаметазоном (Kd) [16]. В этом протоколе в общей сложности были рандомизированы 478 пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ в равном соотношении на терапию карфилзомибом в дозе 70 мг/м² 1 раз в неделю (Kd70) против 27 мг/м² 2 раза в неделю (Kd27), в обоих случаях в сочетании с дексаметазоном. Рефрактерность к бортезомибу имели 42 %, к леналидомиду – 84 % пациентов. Для пациентов с рефрактерностью к бортезомибу частота общего ответа (\geq PR) составила 58 % для Kd70 против 42 % для Kd27 ($p = 0,0017$), медиана ВБП – 10,3 мес против 7,4 мес (отношение рисков (ОР) 0,73; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,51–1,05; $p = 0,0044$) соответственно [17]. При рефрактерности к леналидомиду прослеживается сходное преимущество по ВБП (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,58–0,99) [16]. Таким образом, при использовании высоких разовых доз карфилзомиба в сочетании с дексаметазоном рефрактерность к бортезомибу очевидным образом преодолевается.

Частота специфических для карфилзомиба нежелательных явлений (\geq III степени тяжести) на фоне терапии Kd70 была невысока и для сердечной недостаточности составила 2,9 %, для артериальной гипертензии – 6,0 % и для ишемической болезни сердца – 0,84 % [16]. Согласно данным американского эпидемиологического регистра SEER риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивают возраст старше 75 лет, предшествующая патология сердца и сосудов, ожирение и режим введения карфилзомиба 2 раза в неделю по сравнению с введением 1 раз в неделю [18].

Самым первым регистрационным показанием для назначения карфилзомиба стала монотерапия пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ, получивших минимум 2 линии лечения, включая бортезомиб и IMiD. Ввиду ограниченной эффективности монотерапии практически не применяется. Клинический интерес представляет комбинация Kd как базовая платформа для высокоактивных триплетов.

Помалидомид/дексаметазон

Помалидомид – IMiD 3-го поколения, предложенный для лечения пациентов с двойной рефрактерностью. Помалидомид обладает сходными с другими IMiDs

механизмами действия, которые включают как прямое цитостатическое воздействие, так и опосредованный эффект через воздействие на микроокружение костного мозга и Т- и NK-клеточный иммунитет [19].

В проспективное исследование III фазы CC-4047-MM-003 (NIMBUS) были включены 455 пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ [20]. Двойная рефрактерность имела место у 76 % пациентов. Рандомизацию проводили в соотношении 2:1 на дуплет помалидомид + дексаметазон (Pd) или высокие дозы дексаметазона. Общего ответа (\geq PR) достигли 32 % против 10 % ($p < 0,0001$) больных. Медиана ВБП составила 4,0 мес против 1,9 мес ($p < 0,0001$), ОВ – 12,7 мес против 8,1 мес ($p = 0,0285$). Разница в ОВ была сглажена за счет перекрестного характера исследования, поскольку больные из контрольной группы после прогрессирования могли получать помалидомид в дополнительном гуманитарном исследовании. Наиболее частыми нежелательными явлениями (\geq III степени тяжести) на фоне терапии Pd были нейтропения (48 %), анемия (33 %), тромбоцитопения (22 %), пневмония (13 %), боли в костях (7 %) и общая слабость (5 %).

Даратумумаб (монотерапия)

Даратумумаб – гуманизированное моноклональное антитело IgG1k, направленное против рецептора CD38. Эффективность монотерапии даратумумабом для лечения тяжело предлеченных пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ известна по данным 2 исследований [21]. Протокол GEN501 представляет собой открытое многоцентровое исследование I–II фазы по эскалации дозы даратумумаба, в которое включали пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ, получивших 2 или более линии терапии с IMiDs и ингибиторами протеасомы. Протокол SIRIUS – также открытое многоцентровое исследование II фазы для пациентов с двойной рефрактерностью, получивших 3 или более линии терапии. Во 2-й части протокола GEN501 пациенты ($n = 42$) получали финальную дозу даратумумаба 16 мг/кг, как и все пациенты исследования SIRIUS ($n = 106$). Медиана количества линий предшествующей терапии составила 5. Двойную рефрактерность имели 87 % больных. Частота общего ответа составила 30,4 %, включая \geq VGPR (very good partial response, очень хороший частичный ответ) 14 % и \geq CR (complete response, полный ответ) 5 %. Медиана ОВ достигла 20,5 мес (95 % ДИ 16,6–28,1 мес), 3-летняя ОВ – 36,5 % (95 % ДИ 28,4–44,6 %). Показатели ВБП и ОВ сильно зависели от статуса достижения ответа. Примечательно, что медиана ВБП у пациентов, имеющих ответ (\geq PR), составила 15 мес, а ОВ не была достигнута. Самыми частыми нежелательными явлениями III–IV степени тяжести были анемия (III степени – 18 %) и тромбоцитопения (III степени – 9 %; IV степени – 5 %).

Одной из проблем, связанных с применением анти-CD38 моноклональных антител, является феномен ложноположительной непрямого пробы Кумбса, что связано со слабой экспрессией CD38 на эритроцитах.

Непрямая проба Кумбса (непрямой антиглобулиновый тест) применяется для определения минорных антител к донорским эритроцитам, содержащимся в сыворотке крови пациента, и является методом индивидуального подбора трансфузионных сред, позволяя наиболее точно установить индивидуальную совместимость донора и реципиента по эритроцитарным антигенам. Сам реагент Кумбса представляет собой поливалентную сыворотку, содержащую антитела к различным антигенам, которые могут присутствовать в сыворотке крови реципиента. Применение анти-CD38 моноклональных антител не влияет на определение антигенов систем АВ0 и Rh. В клинической практике не наблюдается значимого гемолиза или посттрансфузионных реакций после переливания эритроцитсодержащих сред пациентам, получающим лечение даратумумабом или изатуксимабом. До начала терапии анти-CD38 моноклональными антителами целесообразно проведение расширенного фенотипирования антигенов эритроцитов пациента для того, чтобы в последующем можно было осуществлять индивидуальный подбор эритроцитсодержащих сред [22].

Изатуксимаб

Изатуксимаб – новое моноклональное антитело против CD38, разработанное для лечения ММ и некоторых других гематологических опухолей. В настоящее время продолжается проведение нескольких важных клинических исследований изатуксимаба в терапии впервые диагностированной и рецидивирующей, рефрактерной ММ (рис. 1) [23].

Сам по себе антиген CD38 представляет собой одноцепочечный интегральный мембранный гликопротеин 2-го типа (45 кДа), обладающий рецепторными и эктоферментными функциями. Экспрессия CD38 на нормальных лимфоидных, миелоидных и некоторых негемопоэтических клетках несравненно ниже, чем на злокачественных плазматических клетках, где их плотность чрезвычайно высока [24]. Изатуксимаб связывается со специфическим эпитопом CD38, отличающимся от такового для даратумумаба (рис. 2) [25, 26].

Механизм действия даратумумаба опосредован такими иммунологическими реакциями, как комплементзависимый цитолиз, антителозависимая клеточная цитотоксичность и антителозависимый клеточно-опосредованный фагоцитоз [27]. Крайне важно, что киллинг клеток ММ в условиях *in vitro* происходит даже в присутствии стромальных клеток костного мозга, выполняющих для опухоли мощную протективную функцию. В одном из исследований было показано, что даратумумаб может индуцировать апоптоз опухолевых клеток за счет образования перекрестных сшивок между рецептором CD38 и FC γ R эффекторных клеток (моноциты, макрофаги, дендритные клетки) без реализации механизма антителозависимой клеточной цитотоксичности [28].



Рис. 1. Наиболее важные исследования изатуксимаба III фазы в терапии ММ (воспроизведено из [23] с разрешения авторов). ММ – множественная миелома; Isa – изатуксимаб; Pd – помалидомид/дексаметазон; Kd – карфилзомиб/дексаметазон; VRd – бортезомиб/леналидомид/дексаметазон; Rd – леналидомид/дексаметазон; RVd – леналидомид/бортезомиб/дексаметазон; HDT – лечение высокими дозами; ASCT – аутологичная трансплантация стволовых клеток

Fig. 1. Key milestones leading to the approval of isatuximab in the treatment of MM with focus on phase 3 trials (reproduced from [23] with permission of the authors). MM – multiple myeloma; Isa – isatuximab; Pd – pomalidomide/dexamethasone; Kd – carfilzomib/dexamethasone; VRd – bortezomib/lenalidomide/dexamethasone; Rd – lenalidomide/dexamethasone; RVd – lenalidomide/bortezomib/dexamethasone; HDT – high dose treatment; ASCT – autologous stem cell transplantation

Изатуксимаб, по сравнению с даратумумабом, вызывает более сильный прямой цитотоксический эффект против миеломных плазматических клеток, не зависящий от формирования перекрестных сшивок с эффекторными клетками. Предполагается, что это происходит в результате активации каспаз 7 и 8, повышения проницаемости лизосом и усиления образования реактивных форм кислорода [29]. Изатуксимаб обладает мощной активностью против клеток ММ, реализующейся через антителозависимую клеточную цитотоксичность и антителозависимый клеточно-

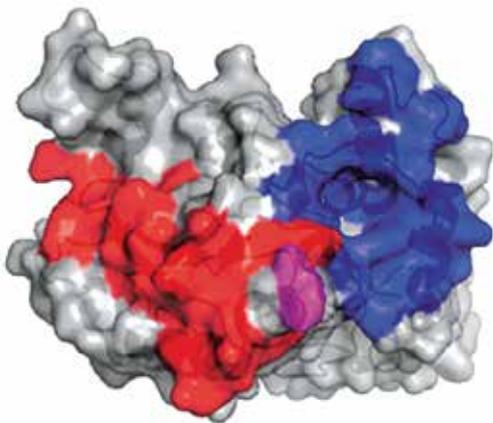


Рис. 2. Сравнение эпитопов человеческого рецептора CD38 для изатуксимаба и даратумумаба. Синим цветом показан эпитоп для изатуксимаба, красным – для даратумумаба (воспроизведено из [26] с разрешения авторов)

Fig. 2. Comparison of isatuximab and daratumumab epitopes on huCD38. The blue shading denotes the epitope of human CD38 for isatuximab, and the red shading denotes the epitope of huCD38 for daratumumab (reproduced from [26] with permission of the authors)

опосредованный фагоцитоз [30]. Комплементзависимый цитолиз, являющийся наиболее важным механизмом действия даратумумаба [27], практически незначим для изатуксимаба [29]. Кроме этого, изатуксимаб ингибирует аденозиндифосфат – рибозилциклазную активность CD38, как предполагается, за счет механизма аллостерического антагонизма [25]. Добавление помалидомида к изатуксимабу усиливает антителозависимую клеточную цитотоксичность и прямой лизис опухолевых клеток *in vitro* [31]. Кроме этого, изатуксимаб сенсibiliзирует миеломные клетки к бортезомибу и дексаметазону в присутствии стромальных элементов костного мозга [29]. Некоторые отличия механизмов действия даратумумаба и изатуксимаба суммированы в табл. 1.

Изатуксимаб как сам по себе, так и в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном, может модулировать функции регуляторных CD38⁺ Т-клеток [32]. За счет более выраженной экспрессии CD38 на регуляторных Т-клетках по сравнению с остальными субпопуляциями Т-лимфоцитов применение изатуксимаба сопровождается селективным истощением пула именно этих клеток. Деплеция регуляторных Т-клеток происходит в результате индукции апоптоза и ингибирования пролиферации. В результате подавления супрессивных факторов запускается опосредованный изатуксимабом киллинг миеломных клеток CD8⁺ Т-лимфоцитами и NK-клетками, что дополнительно усиливается IMiDs. Считается, что NK-клетки и CD8⁺ Т-клетки в значительной степени защищены от цитотоксичности изатуксимаба за счет преимущественного действия на CD38⁺ регуляторные Т-клетки.

Таблица 1. Предполагаемые отличия механизмов действия моноклональных антител против CD38

Table 1. Estimated differences in the mechanisms of action of monoclonal antibodies against CD38

Механизм действия Mechanism of action	Даратумумаб [27, 28] Daratumumab [27, 28]	Изатуксимаб [25, 29–31] Isatuximab [25, 29–31]
Подавление эктоферментной функции CD38 Suppression of CD38 ectoenzymatic function	+	+++
Прямая индукция апоптоза Direct apoptosis induction	–	++
Комплементзависимая цитотоксичность Complement-dependent cytotoxicity	+++	+
Антителозависимая цитотоксичность Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	++	+++
Антителозависимый клеточно-опосредованный фагоцитоз Antibody-dependent cell-mediated phagocytosis	++	++

Таблица 2. Сравнительная эффективность препаратов, продемонстрировавших активность при множественной миеломе с двойной рефрактерностью

Table 2. Comparative efficacy of drugs with activity in double-refractory multiple myeloma

Характеристика Characteristic	Карфилзомиб (монотерапия) Carfilzomib (monotherapy)	Помалидомид + дексаметазон Pomalidomide + dexamethasone	Даратумумаб Daratumumab	Изатуксимаб Isatuximab
Исследование (годы) Study (years)	FOCUS (2015–2016)	CC-4047-MM-003 (2011–2013)	SIRIUS + GEN501 (2008–2014)	NCT01084252 (2014–2016)
Фаза Phase	III	III	II	II
Число пациентов в исследуемой группе и характеристика популяции The number of patients in the experimental group and population characteristics	157 Не было пациентов с рефрактерностью к помалидомиду и карфилзомибу There were no patients refractory to pomalidomide and carfilzomib	225 Не было пациентов с рефрактерностью к помалидомиду и карфилзомибу There were no patients refractory to pomalidomide and carfilzomib	148 Двойная рефрактерность – 87 %, рефрактерность к карфилзомибу – 39 %, рефрактерность к помалидомиду – 55 % Double refractory – 87 %, refractory to carfilzomib – 39 %, refractory to pomalidomide – 55 %	74 Двойная рефрактерность – 86 %, рефрактерность к карфилзомибу – 64 %, рефрактерность к помалидомиду – 61 % Double refractory – 86 %, refractory to carfilzomib – 64 %, refractory to pomalidomide – 61 %
Общий ответ, % Overall response rate, %	24	32	30	24
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	3,7	4,0	4,0	4,6
Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	10,2	13,1	20,5	18,7
Источник литературы Reference	[15]	[20]	[21]	[8]

Изатуксимаб (монотерапия)

В первой части многоцентрового исследования II фазы (NCT01084252) была выполнена сравнительная

оценка 4 режимов назначения изатуксимаба в качестве моноагента при рецидивирующей и рефрактерной ММ с двойной рефрактерностью [8]. В общей сложности

были рандомизированы 97 пациентов на один из вариантов назначения изатуксимаба: 3 мг/кг каждые 2 нед (Q2W), 10 мг/кг Q2W (2 цикла)/Q4W, 10 мг/кг Q2W и 20 мг/кг QW (1 цикл)/Q2W. Медиана линий предшествующей терапии составила 5 (2–14). В группе пациентов, получивших изатуксимаб в дозе ≥ 10 мг/кг ($n = 74$), двойная рефрактерность имела место в 86 % случаев. Рефрактерными к леналидомиду, помалидомиду, бортезомибу и карфилзомибу были 31 % пациентов. Общего ответа ($\geq PR$) достигли 24,3 % пациентов, медианы ВБП и ОВ составили 4,6 и 18,7 мес соответственно.

Во вторую часть этого исследования были включены еще 164 пациента с рецидивирующей и рефрактерной ММ с двойной рефрактерностью, получившие 3 и более линии терапии с IMiD и ингибитором протеасомы [33]. Больных рандомизировали в соотношении 2:1 на монотерапию изатуксимабом 20 мг/кг QW (1 цикл)/Q2W и комбинацию изатуксимаба с дексаметазоном 40 мг 1 раз в неделю. Медиана линий предшествующей терапии составила 4 (2–10). Двойная рефрактерность имела место в 72 % случаев, резистентность к помалидомиду – в 38 %, к карфилзомибу – в 25 %. Общего ответа достигли 23,9 % пациентов в группе монотерапии изатуксимабом и 43,6 % в группе комбинации изатуксимаба с дексаметазоном ($p = 0,008$). Медианы ВБП и ОВ в группе монотерапии изатуксимабом составили 4,9 и 8,9 мес, в группе комбинации – 10,2 и 17,3 мес соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями были инфузионные реакции (в основном I и II степеней тяжести) и цитопения. Частота инфекционных осложнений III степени тяжести и выше была сходной в обеих группах (22,0 и 21,8 %). Таким образом, изатуксимаб стал 4-м препаратом, продемонстрировавшим активность у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ с двойной рефрактерностью. Комбинирование изатуксимаба с дексаметазоном позволяет повысить результаты лечения практически вдвое.

Обобщающие сведения по эффективности базовых препаратов в терапии пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ представлены в табл. 2.

Очевидно, что приведенные выше опции далеки от идеального решения, но должны рассматриваться как базовые компоненты для преодоления двойной рефрактерности. На основе данных препаратов реализован целый ряд клинических исследований новых комбинаций.

Новые комбинации препаратов, ориентированные на лечение пациентов с множественной миеломой с двойной рефрактерностью

В соответствии с недавними рекомендациями ЕНА-ЕСМО (2021) по диагностике и лечению ММ для пациентов с двойной рефрактерностью следует рассматривать комбинации моноклональных антител

(элотузумаб (Elo), изатуксимаб (Isa), даратумумаб (Dara)) с дексаметазоном и помалидомидом (Elo-Pd, Isa-Pd, Dara-Pd) или карфилзомибом (Isa-Kd, Dara-Kd) [34] (рис. 3). В России в настоящее время зарегистрированы схемы Elo-Pd, Isa-Pd и Dara-Kd.

Элотузумаб, помалидомид, дексаметазон (Elo-Pd)

Элотузумаб – гуманизированное моноклональное антитело IgG1k, направленное против специфического рецептора SLAMF7, высокая экспрессия которого характерна для миеломных плазматических клеток, НК-клеток и некоторых других иммунокомпетентных клеток. Комбинация Elo-Pd была изучена в рандомизированном открытом исследовании II фазы ELOQUENT-3 на когорте пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ [35]. Пациентов рандомизировали в равном соотношении на группу терапии Elo-Pd ($n = 60$) и контрольную группу Pd ($n = 57$). Элотузумаб назначали в дозе 10 мг/кг внутривенно еженедельно на протяжении первых 2 циклов и 20 мг/кг каждые 4 нед во всех последующих циклах терапии. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Основной конечной точкой была оценка ВБП.

Медиана линий предшествующей терапии в данном исследовании составила 3 (2–8). Леналидомид на предшествующих линиях получали 98 % пациентов группы Elo-Pd и 100 % пациентов группы Pd, рефрактерными к нему были 90 и 84 % пациентов соответственно. Бортезомиб получили 100 % пациентов. Двойная рефрактерность имела место в 68 и 72 % случаев соответственно. Медиана ВБП составила 10,3 мес в группе Elo-Pd и 4,7 мес в группе Pd (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,34–0,86; $p = 0,008$). Преимущество в показателях ВБП прослеживалось во всех подгруппах, включая пациентов с двойной рефрактерностью (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,33–0,97), абберациями высокого цитогенетического риска del17p, t(4;14), t(14;16) и повышением активности лактатдегидрогеназы сыворотки крови (ОР 0,55; 95 % ДИ 0,28–1,10). Общего ответа ($\geq PR$) достигли 53 % пациентов группы Elo-Pd и 26 % пациентов контрольной группы (ОР 3,25; 95 % ДИ 1,49–7,11). Основные результаты исследования ELOQUENT-3 представлены на рис. 4.

По данным промежуточного анализа ОВ за 18 мес в группе Elo-Pd составила 68 % против 49 % в контрольной группе (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,30–0,96). Медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп при текущей медиане наблюдения 18,3 мес. Самыми частыми нежелательными явлениями III–IV степени тяжести были нейтропения (13 и 27 % в группах Elo-Pd и Pd соответственно), анемия (10 и 20 %), тромбоцитопения (8 и 5 %), инфекции (13 и 22 %) и гипергликемия (8 и 7 %). Инфекционные осложнения (любой степени тяжести) возникли у 65 % пациентов в каждой группе. Инфузионные реакции (только I–II степени тяжести) отмечены у 5 % пациентов группы Elo-Pd.

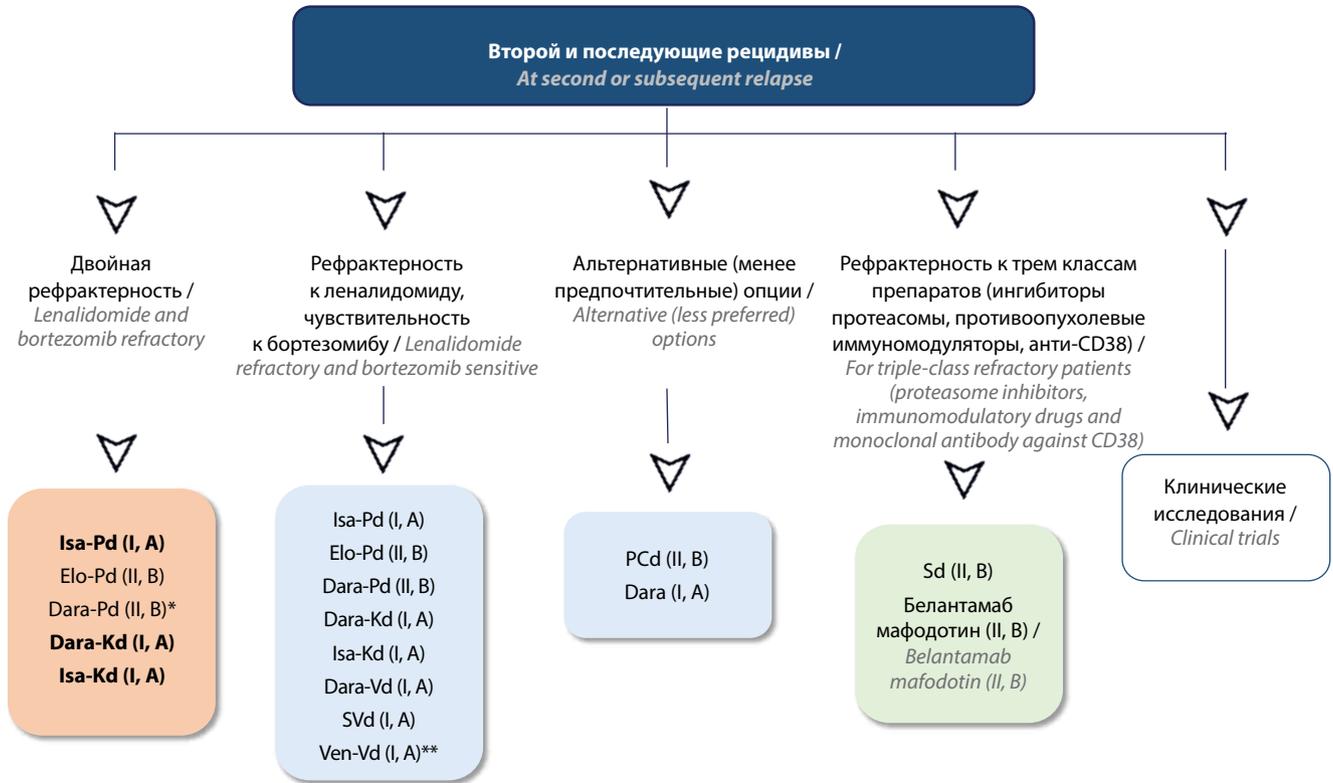


Рис. 3. Рекомендации Европейской гематологической ассоциации и Европейского общества медицинской онкологии (EHA-ESMO, 2021) по лечению пациентов с множественной миеломой, получивших 3 и более линии терапии (воспроизведено из [34] с разрешения авторов). *Dara-Pd рекомендуется по результатам исследования фазы IB. Публикация исследования III фазы ожидается в 2021 г. **Для пациентов с t(11;14) или высокой экспрессией BCL2. Pd – помалидомид/дексаметазон; Isa – изатуксимаб; Elo – элотузумаб; Dara – даратумумаб; Kd – карфилзомиб/дексаметазон; Vd – бортезомиб/дексаметазон; S – селинексор; Ven – венетоклак; PCd – помалидомид/циклофосфамид/дексаметазон; Sd – селинексор/дексаметазон

Fig. 3. European Hematology Association and European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO, 2021) guidelines for the management of patients with multiple myeloma who have received three or more lines of therapy (reproduced from [34] with permission of the authors). *Only phase IB data are published for Dara-Pd. Publication of phase III data are expected in 2021. **For patients with t(11;14) or high BCL2 levels. Pd – pomalidomide/dexamethasone; Isa – isatuximab; Elo – elotuzumab; Dara – daratumumab; Kd – carfilzomib/dexamethasone; Vd – bortezomib/dexamethasone; S – selinexor; Ven – venetoclax; PCd – pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone; Sd – selinexor/dexamethasone

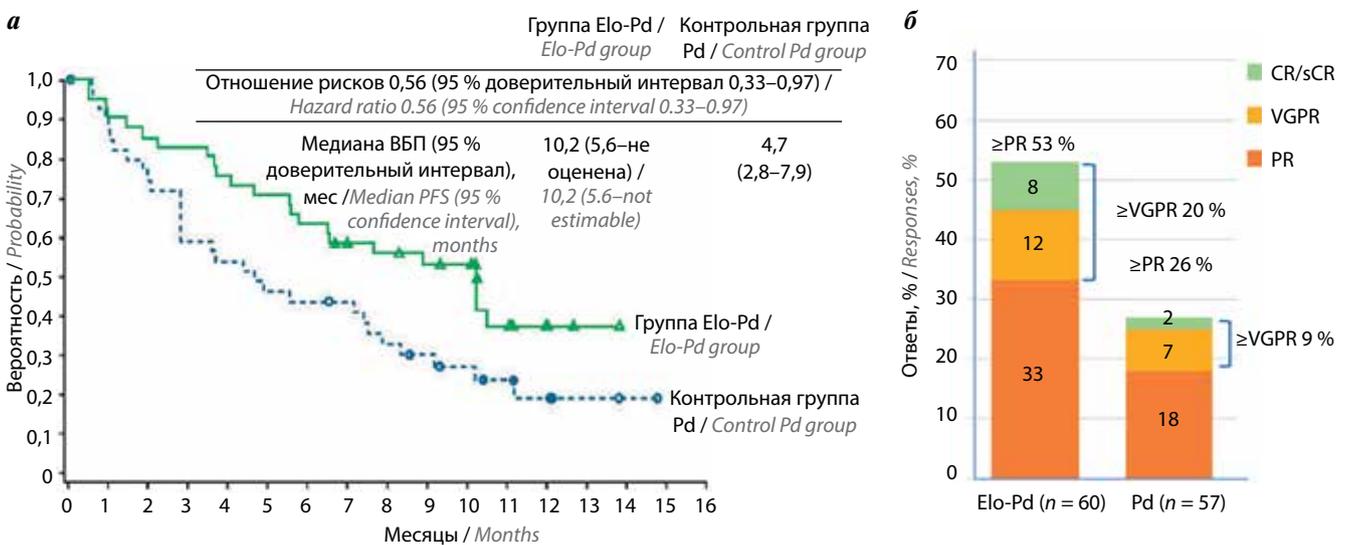


Рис. 4. Эффективность триплета элотузумаб, помалидомид/дексаметазон (Elo-Pd) по данным исследования ELOQUENT-3 (воспроизведено из [35] с разрешения авторов): а – выживаемость без прогрессирования (ВБП) пациентов с двойной рефрактерностью; б – ответ на терапию. Здесь и на рис. 5, 6: CR – полный ответ; sCR – строгий полный ответ; VGPR – очень хороший частичный ответ; PR – частичная ремиссия

Fig. 4. Efficacy of elotuzumab, pomalidomide/dexamethasone (Elo-Pd) triplet according to ELOQUENT-3 study (reproduced from [35] with permission of the authors): a – progression-free survival (PFS) in patients who were double-refractory to lenalidomide and proteasome inhibitor; б – treatment response. Here and in Fig. 5, 6: CR – complete response; sCR – strong complete response; VGPR – very good partial response; PR – partial response

Медиана количества проведенных циклов терапии составила 9 и 5 соответственно.

Комбинация Eлo-Pd была зарегистрирована в России 19.02.2020 для лечения пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ, получивших не менее 2 линий терапии, включая применение леналидомидом и ингибиторов протеасомы.

Изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон (Isa-Pd)

В проспективном исследовании III фазы ICARIA-MM было выполнено сравнение схемы Isa-Pd с исходным дуплетом Pd. Условием протокола было включение пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ, получивших как минимум 2 линии лечения и не имевших (или утративших) ответ на терапию леналидомидом и любым ингибитором протеасомы [10]. Пациенты группы Isa-Pd получали изатуксимаб в дозе 10 мг/кг внутривенно (в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла и дни 1 и 15 всех последующих циклов) в комбинации с помалидомидом 4 мг в дни 1–21 и дексаметазоном 40 мг (20 мг для пациентов старше 75 лет). Первичной конечной точкой исследования была оценка ВБП.

В общей сложности были рандомизированы 307 пациентов в равном соотношении на терапию Isa-Pd или Pd. При медиане наблюдения 11,6 мес медиана ВБП составила 11,5 мес (95 % ДИ 8,9–13,9 мес) в группе Isa-Pd и 6,5 мес (95 % ДИ 4,5–8,3 мес) в группе Pd (ОР 0,596; 95 % ДИ 0,44–0,81; $p = 0,001$). Данные по ВБП и частоте ответов исследования ICARIA-MM представлены на рис. 5.

Преимущество триплета Isa-Pd в отношении показателей ВБП было продемонстрировано во всех основных подгруппах неблагоприятного прогноза, включая рефрактерность к леналидомиду (ОР 0,59; 95 % ДИ

0,43–0,82), ингибиторам протеасомы (0,58; 95 % ДИ 0,41–0,82), двойную рефрактерность (0,58; 95 % ДИ 0,40–0,84) и пациентов, получивших леналидомид в линии, предшествующей включению в исследование (0,58; 95 % ДИ 0,34–0,76). По данным независимого комитета, частота общего ответа (\geq PR) составила 60 % в группе Isa-Pd против 35 % в группе Pd ($p < 0,0001$), \geq VGPR 32 % против 9 % ($p < 0,0001$). Медиана времени до момента достижения первого ответа составила 35 и 58 дней, медиана длительности ответа – 13,3 и 11,1 мес соответственно. Однолетняя ОВ – 72 и 63 % соответственно. Данные по ОВ носят предварительный характер и демонстрируют четкую тенденцию в пользу триплета Isa-Pd.

Самыми частыми нежелательными явлениями, зарегистрированными в ходе лечения (любая степень тяжести), были инфузионные реакции (38 и 0 %), инфекции верхних дыхательных путей (28 и 17 %) и диарея (26 и 20 %). Нейтропения IV степени тяжести имела место в 61 и 31 %, тромбоцитопения IV степени – в 16 и 15 % случаев соответственно. Летальные исходы, обусловленные нежелательными явлениями, связанными с лечением, были зарегистрированы у 1 пациента группы Isa-Pd (сепсис) и у 2 (1 %) больных группы Pd (пневмония и инфекция мочевыводящих путей). Добавление изатуксимаба к схеме Pd не сопровождалось нарушениями показателей качества жизни по данным опросника EORTC-QLQ-30.

Изатуксимаб зарегистрирован в России 27.08.2020 для лечения рецидивирующей и рефрактерной ММ в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном (схема Isa-Pd) у пациентов, которые получили как минимум 2 предшествующих режима терапии, включающих леналидомид и ингибиторы протеасомы. Рекомендуемая

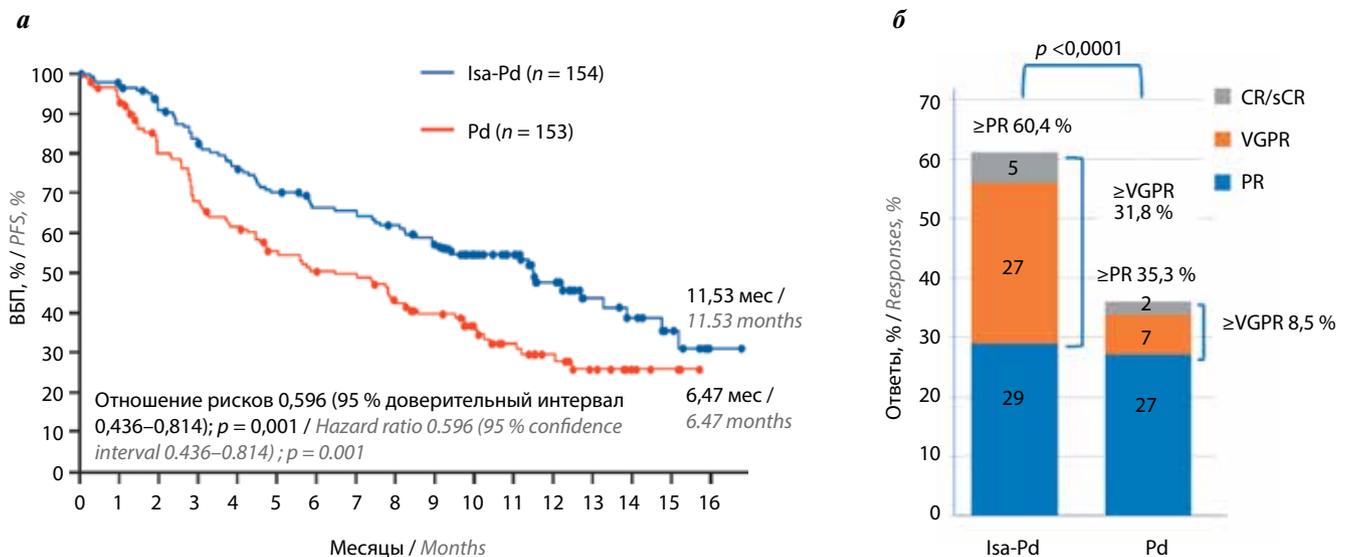


Рис. 5. Эффективность триплета изатуксимаб, помалидомид/дексаметазон (Isa-Pd) по данным исследования ICARIA-MM (воспроизведено из [10] с разрешения авторов): а – выживаемость без прогрессирования (ВБП); б – ответ на терапию

Fig. 5. Efficacy of isatuximab, pomalidomide/dexamethasone (Isa-Pd) triplet according to ICARIA-MM study (reproduced from [10] with permission of the authors): а – progression free-survival (PFS); б – treatment response

доза изатуксимаба составляет 10 мг/кг массы тела в виде внутривенной инфузии. Перед введением препарата следует проводить премедикацию дексаметазоном, ацетаминофеном и дифенгидраминам. Схема Isa-Pd представляет собой новую важную опцию для лечения рецидивирующей и рефрактерной ММ, особенно у пациентов с двойной рефрактерностью.

Даратумумаб, помалидомид, дексаметазон (Dara-Pd)

Схема Dara-Pd была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ, получивших 2 и более линии терапии с леналидомидом и ингибиторами протеасомы, на основании результатов нерандомизированного исследования II фазы ($n = 103$) [6]. Больные получали даратумумаб в дозе 16 мг/кг в стандартном режиме в комбинации со схемой Pd. Главной целью исследования был анализ безопасности, вторичными точками – общий ответ и оценка минимальной остаточной болезни (МОБ) с помощью секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS). Медиана количества линий предшествующей терапии составила 4 (1–13). Профиль безопасности Dara-Pd был сходным с таковым для Pd в других исследованиях, за исключением даратумумаб-опосредованных инфузионных реакций (50 %) и большей частоты нейтропений (III–IV степени 77 %). Назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора потребовалось 57 % пациентов. При этом частота инфекций III–IV степени (32 %) и случаев фебрильной нейтропении (8 %) была сопоставимой для терапии Pd в исследовании CC-4047-MM-003.

Частота общего ответа ($\geq PR$) составила 60 % во всей группе и 58 % у пациентов с двойной рефрактерностью

(рис. 6). Среди пациентов с $\geq CR$ достигли МОБ-негативности (NGS 10^{-5}) 29 %. При медиане наблюдения 13,1 мес медиана ВБП составила 8,8 (4,6–15,4) мес, ОВ – 17,5 (13,3 – не достигнута) мес. Профиль безопасности был признан приемлемым. Важным выводом этого исследования стала высокая частота МОБ-негативных ответов у сильно предлеченных пациентов.

Изатуксимаб, карфилзомиб, дексаметазон (Isa-Kd)

В проспективном исследовании III фазы ИКЕМА было выполнено рандомизированное сравнение комбинации Isa-Kd с исходной схемой Kd. Условием протокола было включение пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ, получивших как минимум 1 линию терапии (но не более 3 линий) с использованием IMiDs и ингибиторов протеасомы [36]. Не допускалась рефрактерность к предшествующей терапии моноклональными антителами к CD38. Пациенты группы Isa-Kd получали изатуксимаб в дозе 10 мг/кг внутривенно (в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла и дни 1 и 15 всех последующих циклов) аналогично, как в исследовании ICARIA. В обеих группах рандомизации карфилзомиб назначался в дозе 56 мг/м² 2 раза в неделю в дни 1, 2, 8, 9, 15 и 16 в комбинации с дексаметазоном 20 мг в дни введения карфилзомиба плюс дополнительно в дни 22 и 23 каждого цикла одинаково. Первичной конечной точкой исследования была оценка ВБП.

Всего в исследовании ИКЕМА на терапию Isa-Kd и Kd были рандомизированы 179 и 123 пациента соответственно [11]. При медиане наблюдения 20,7 мес медиана ВБП в группе Isa-Kd не была достигнута против 19,2 мес (95 % ДИ 15,8 – не достигнута) в группе Kd (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,32–0,89; $p = 0,0007$).

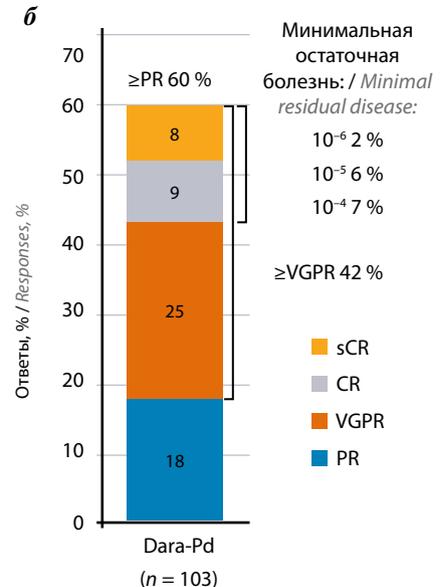
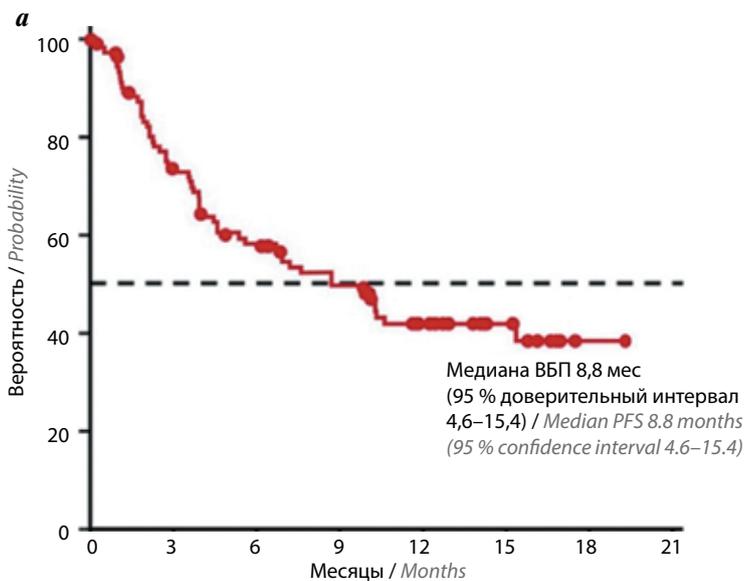


Рис. 6. Эффективность триплета даратумумаб, помалидомид/дексаметазон (Dara-Pd) (воспроизведено из [6] с разрешения авторов): а – выживаемость без прогрессирования (ВБП); б – ответ на терапию

Fig. 6. Efficacy of daratumumab, pomalidomide/dexamethasone (Dara-Pd) (reproduced from [6] with permission of the authors): a – progression free-survival (PFS); б – treatment response

Следующую линию терапии по окончании участия в исследовании начали 26,3 и 43,1 % пациентов соответственно (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,38–0,84). Частота общего ответа (\geq PR) составила 86,6 % в группе Isa-Kd против 82,9 % в группе Kd, \geq VGPR – 72,6 % против 56,1 % ($p = 0,0011$), \geq CR – 39,7 % против 27,6 %. Частота МОБ-негативного ответа была существенно выше в группе Isa-Kd по сравнению с таковой в группе Kd: 29,6 и 13,0 % (пациенты с \geq PR), 41,4 и 22,9 % (пациенты с \geq VGPR). Медиана ОБ не достигнута ни в одной из групп рандомизации. В общей сложности умерли 17,3 % (31/179) пациентов группы Isa-Kd и 20,3 % (25/123) пациентов группы Kd.

Самыми частыми нежелательными явлениями, зарегистрированными в ходе лечения (любая степень тяжести), были инфузионные реакции (45 и 3 % случаев соответственно), артериальная гипертензия (37 и 31 %), диарея (36 и 29 %), инфекции органов дыхания (36 и 24 %), слабость (28 и 19 %) и одышка (28 и 21 %). Несколько чаще в группе Isa-Kd отмечались гематологические нежелательные явления III–IV степени: нейтропения (19 и 7 %), тромбоцитопения (30 и 24 %). Не было различий в отношении клинически значимых случаев сердечной недостаточности (\geq III степени) – 4 % в каждой группе. Частота случаев серьезных нежелательных явлений была сходной между группами (24,8 и 25,4 %), как и количество фатальных осложнений (3,4 и 3,3 %).

Даратумумаб, карфилзомиб, дексаметазон (Dara-Kd)

Эффективность схемы Dara-Kd была изучена в проспективном исследовании III фазы CANDOR [37]. В соответствии с условиями протокола набирались пациенты с измеримой болезнью, получившие 1 или 2 линии предшествующей терапии. Ключевыми критериями протокола были фракции выброса левого желудочка ≥ 40 %, отсутствие значимых заболеваний легких и сердечно-сосудистой системы. Пациенты группы Dara-Kd получали даратумумаб в дозе 16 мг/кг внутривенно еженедельно в течение первых 2 циклов, каждые 2 нед в циклах 3 и 4, а затем каждые 4 нед во всех последующих циклах. Карфилзомиб назначался в дозе 56 мг/м² 2 раза в неделю в дни 1, 2, 8, 9, 15 и 16 в комбинации с дексаметазоном 40 мг (20 мг для пациентов старше 75 лет) еженедельно сходным образом в обеих группах. Самое первое введение даратумумаба разбивали на 2 инфузии по 8 мг/кг в дни 1 и 2, а дозу карфилзомиба в эти же дни снижали до 20 мг/м² для предупреждения синдрома острого лизиса опухоли. Первичной конечной точкой исследования была оценка ВБП.

В общей сложности в исследовании CANDOR на терапию Dara-Kd были рандомизированы 312 пациентов, на терапию Kd – 154 пациента [38]. Согласно анализу недавнего среза данных медиана ВБП по указанным группам составила 28,6 и 15,2 мес соответственно (ОР 0,59; 95 % ДИ 0,45–0,78). Частота общего ответа (\geq PR) составила 84 % в группе Dara-Kd против

75 % в группе Kd ($p = 0,0080$), \geq VGPR – 69 % против 49 %, \geq CR – 29 % против 10 %. Медиана времени до достижения общего ответа – 1,0 мес в обеих группах [37]. В контрольной точке наблюдения 12 мес частота МОБ-негативного ответа (NGS 10⁻⁵) у пациентов с CR была существенно выше в группе даратумумаба, чем в контрольной группе, – 46 и 27 % соответственно [39].

При медиане наблюдения 17,2 мес медиана ОБ не была достигнута ни в одной из групп рандомизации (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,49–1,13; $p = 0,17$). В общей сложности умерли 19 % (59/312) пациентов группы Dara-Kd и 23 % (36/154) пациентов группы Kd [37].

Частота инфузионных реакций, связанных с введением даратумумаба, составила 18 %, из них наиболее тяжелые осложнения были III степени тяжести и имели место в 2 % случаев. Самыми частыми нежелательными явлениями (все степени тяжести) были артериальная гипертензия (31 и 27 %), инфекции верхних дыхательных путей (29 и 23 %), диарея (31 и 14 %), слабость (24 и 18 %), одышка (20 и 22 %) и пневмония (18 и 12 %). Частота гематологических нежелательных явлений (\geq III степени) была очень близкой для обеих групп сравнения: анемия (17 и 15 %), нейтропения (9 и 6 %) и тромбоцитопения (24 и 16 %). Случаи сердечной недостаточности (\geq III степени) отмечены у 4 и 9 % пациентов соответственно, ишемической болезни сердца – у 3 % в каждой группе. Частота серьезных нежелательных явлений была сходной между группами (76 и 73 случая на 100 человеко-лет), как и количество фатальных осложнений (9,1 и 6,2 случая на 100 человеко-лет; ОР 1,5; 95 % ДИ 0,7–3,2).

Заключение

Лечение пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ, которые получили 2 или более линии современной терапии, является достаточно сложной задачей. Как правило, к этому моменту пациенты исчерпывают резервы применения бортезомиба и леналидомида. Выбор лечения в случае двойной рефрактерности проводится между карфилзомиб- или помалидомидсодержащими триплетами с включением моноклональных антител (табл. 3).

Преимущество конкретного моноклонального антитела (изатуксимаб, даратумумаб, элтузумаб) определить достаточно сложно, поскольку не существует прямых сравнительных исследований. В итоге приходится ориентироваться на доступность того или иного препарата, особенности переносимости терапии и логику оптимальной последовательности применения отдельных препаратов. К сожалению, пока нет достоверных данных о том, может ли, например, работать одно моноклональное антитело после того, как выработалась рефрактерность к другому. Целесообразно ориентироваться на соответствие профиля конкретного пациента с особенностями когорты больных в том или ином исследовании.

Таблица 3. Сравнение схем, рекомендуемых Европейской гематологической ассоциацией и Европейским обществом медицинской онкологии (EHA-ESMO, 2021) для лечения множественной миеломы с двойной рефрактерностью

Table 3. Comparison of regimens recommended by European Hematology Association and European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO, 2021) for the treatment of double refractory multiple myeloma

Характеристика Characteristic	ELOQUENT-3 [35]		ICARIA-MM [10]		Dara-Pd (n = 103) [6]	IKEMA [36]		CANDOR [37]	
	Elo-Pd (n = 60)	Pd (n = 57)	Isa-Pd (n = 154)	Pd (n = 153)		Isa-Kd (n = 179)	Kd (n = 123)	Dara-Kd (n = 312)	Kd (n = 154)
Уровень доказательности Evidence level	II, B		I, A		II, B	I, A		I, A	
Медиана линий предшествующей терапии (диапазон) Median (range) of previous therapy lines	3 (2–8)		3 (2–4)		4 (1–13)	2 (1–4)		2 (1–2)	
Предшествующая терапия Previous therapy									
Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, % Autologous hematopoietic stem cell transplantation, %	52	58	54	59	74	–	–	63	49
Ингибиторы протеасомы, % Proteasome inhibitors, %	100	100	100	100	99	92,7	85,4	93	90
Бортезомиб, % Bortezomib, %	–	–	–	–	98	–	–	92	87
Иммуномодуляторы, % Immunomodulatory drugs, %	100	100	100	100	100	76	81,3	66	71
Леналидомид, % Lenalidomide, %	98	100	100	100	100	–	–	39	48
Анти-CD38, % Anti-CD38, %	2	4	<1	0	1	–	–	<1	0
Рефрактерность Refractory									
Ингибиторы протеасомы, % Proteasome inhibitors, %	78	82	77	75	–	31,3	35,8	–	–
Бортезомиб, % Bortezomib, %	–	–	–	–	71	–	–	28	31
Иммуномодуляторы, % Immunomodulatory drugs, %	–	–	96	94	–	43,6	47,2	–	–
Леналидомид, % Lenalidomide, %	90	84	94	92	89	31,8	34,1	32	36
Леналидомид и ингибиторы протеасомы, % Lenalidomide and proteasome inhibitors, %	68	72	72	70	71	–	–	–	–

Окончание табл. 3

End of table 3

Характеристика Characteristic	ELOQUENT-3 [35]		ICARIA-MM [10]		Dara-Pd (n = 103) [6]	IKEMA [36]		CANDOR [37]	
	Elo-Pd (n = 60)	Pd (n = 57)	Isa-Pd (n = 154)	Pd (n = 153)		Isa-Kd (n = 179)	Kd (n = 123)	Dara-Kd (n = 312)	Kd (n = 154)
Ответ на терапию Treatment response									
≥Полный ответ, % ≥Complete response, %	8	2	5	2	17	39,7	27,6	29	10
≥Очень хороший частичный ответ, % ≥Very good partial response, %	20	9	32	9	42	72,6	56,1	69	49
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Median of the progression-free survival, months Hazard ratio (95 % confidence interval)									
По всей группе Total group	10,3	4,7	11,5	6,5	8,8	Не достигнута Not achieved	19,1	28,6	15,2
	0,54 (0,34–0,86)		0,596 (0,44–0,81)		–	0,53 (0,32–0,89)		0,59 (0,45–0,78)	
Высокий риск (флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i>) High risk (fluorescence <i>in situ</i> hybridization)	6,5	2,5	7,5	3,7	3,9	–	–	–	–
	0,52 (0,22–1,25)		0,66 (0,33–1,28)		–	0,72 (0,36–1,45)		0,70 (0,36–1,40)	
Рефрактерность к леналидомиду Refractory to lenalidomide	–	–	11,4	5,6	–	–	–	–	–
	–		0,59 (0,43–0,82)		–	0,60 (0,34–1,06)		0,47 (0,29–0,78)	
Рефрактерность к ингибиторам протеасомы Refractory to proteasome inhibitors	–	–	11,4	5,6	–	–	–	–	–
	–		0,58 (0,41–0,82)		–	–		0,84 (0,52–1,36)*	
Рефрактерность к леналидомиду и ингибиторам протеасомы Refractory to lenalidomide and proteasome inhibitors	10,2	4,7	11,2	4,8	–	–	–	–	–
	0,56 (0,33–0,97)		0,58 (0,40–0,84)		–	–		–	
Безопасность и токсичность Safety and toxicity									
Нежелательные явления ≥III степени тяжести, % Adverse events ≥grade III, %	43	42	86,8	70,5	99	76,8	67,2	82	74
Прекращение терапии как результат нежелательных явлений, % Discontinuation of therapy due to adverse events, %	18	24	7,2	12,8	17	8,5	13,9	22	25

*Только рефрактерность к бортезомибу и иксазомибу.

Примечание. Pd – помалидомид/дексаметазон; Elo – элотузумаб; Isa – изатуксимаб; Dara – даратумумаб; Kd – карфилзомиб/дексаметазон.

*Only refractory to bortezomib and ixazomib

Note. Pd – pomalidomide/dexamethasone; Elo – elotuzumab; Isa – isatuximab; Dara – daratumumab; Kd – carfilzomib/dexamethasone.

Для пациентов, которые не получали до этого моноклональных антител, наилучшим выбором представляются схемы Isa-Kd или Dara-Kd. В исследования IKEMA и CANDOR в основном включались пациенты с 2 линиями терапии в анамнезе, около трети пациентов были рефрактерны к бортезомибу или леналидомиду. Доля пациентов с двойной рефрактерностью не указывается, скорее всего она невелика. Применение указанных схем позволяет получить большой процент глубоких ответов (\geq CR 39,7 и 29 %), включая МОБ-негативные ответы. Прекрасный ответ на терапию транслируется в соответствующие показатели выживаемости.

Схемы на основе помалидомида (Elo-Pd, Isa-Pd, Dara-Pd) – отличная опция для пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ с резистентностью к леналидомиду и ингибиторам протеасомы. В исследования ELOQUENT-3 и ICARIA-ММ включались пациенты с медианой линий предшествующей терапии 3, около 70 % больных имели двойную рефрактерность. Частота ответов и показатели выживаемости оказались в 2 раза лучше, чем при применении исходной схемы Pd. В России в 2020 г. стали доступными программы Elo-Pd и Isa-Pd, хотя и не нашли еще широкого применения в силу экономических причин. Схема Dara-Pd зарегистрирована в США и странах Евросоюза по результатам однокрупного исследования II фазы. Однако уже в 2020 г. были представлены предварительные результаты исследования

III фазы APOLLO, в котором на терапию Dara-Pd против Pd были рандомизированы 304 пациента с рецидивирующей и рефрактерной ММ [40]. Медиана линий предшествующей терапии составила 2 (1–5), двойная рефрактерность имела место у 63 % больных. Частота CR или более глубоких ответов составила 24,5 % против 3,9 %, \geq VGPR – 51,0 % против 19,6 %, медиана ВВП – 12,4 мес против 6,9 мес (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,47–0,85; $p = 0,0018$). Особенностью данного протокола являлось использование подкожной формы даратумумаба. Подкожная форма изатуксимаба также тестируется в комбинации с Pd в исследовании NCT04045795.

Некоторые опции могут быть зарегистрированы в России в ближайшем будущем и стать доступными. В частности, пациенты с рецидивирующей и рефрактерной ММ с t(11;14), у которых сформировалась рефрактерность к леналидомиду, но сохраняется чувствительность к ингибиторам протеасомы, могут получить пользу от комбинации селективного ингибитора BCL-2 венетоклакса с бортезомибом и дексаметазоном (Ven-Vd) [41]. Ингибитор экспортина 1 (XPO-1) селинексор в комбинации с дексаметазоном (Sd) и моноклональными антителами против рецептора BCMA белантамаб мафодотин был зарегистрирован FDA и Европейским агентством по лекарственным препаратам (EMA) для лечения рецидивирующей и рефрактерной ММ с тройной рефрактерностью (к IMiDs, ингибиторам протеасомы и анти-CD38) [42, 43].

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. 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. [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.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-50-56.
2. Соловьев М.В., Менделеева Л.П., Алексеева А.Н. и др. Эффективность терапии множественной миеломы в России (результаты многоцентрового проспективного исследования). *Гематология и трансфузиология* 2020;65(S1):103–4. [Soloviev M.V., Mendeleeva L.P., Alekseeva A.N. et al. Efficacy of treatments for multiple myeloma patients in Russia (results of a multicenter prospective study). *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2020;65(S1):103–4. (In Russ.)].
3. Kumar S.K., Dimopoulos M.A., Kastritis E. et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia* 017;31(11):2443–8. DOI: 10.1038/leu.2017.138.
4. Lonial S., Weiss B.M., Usmani S.Z. et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10027):1551–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4.
5. Dimopoulos M.A., Oriol A., Nahi H. et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(14):1319–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1607751.
6. 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.
7. Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K. et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *J Med* 2016;375(8):754–66. DOI: 10.1056/NEJMoa1606038.
8. Mikhael J., Richter J., Vij R. et al. A dose-finding Phase 2 study of single agent isatuximab (anti-CD38 mAb) in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2020;34(12):3298–309. DOI: 10.1038/s41375-020-0857-2.
9. Martin T., Baz R., Benson D.M. et al. A phase 1b study of isatuximab plus lenalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2017;129(25):3294–303. DOI: 10.1182/blood-2016-09-740787.
10. Attal M., Richardson P.G., Rajkumar S.V. et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10214):2096–107. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5.

11. Moreau P., Dimopoulos M.A., Mikhael J. et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone *vs* carfilzomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (IKEMA): interim analysis of a phase 3, randomized, open-label study. Presented 14 June 2020 on 25th EHA Virtual Congress, 2020. Abstract: LB2603. Available at: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/303392/philippe.moreau.isatuximab.plus.carfilzomib.and.dexamethasone.vs.carfilzomib.html> (access date 09.03.2021).
12. Gandhi U.H., Cornell R.F., Lakshman A. et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia* 2019;33(9):2266–75. DOI: 10.1038/s41375-019-0435-7.
13. Siegel D.S., Martin T., Wang M. et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2012;120(14):2817–25. DOI: 10.1182/blood-2012-05-425934.
14. Hájek R., Masszi T., Petrucci M.T. et al. A randomized phase III study of carfilzomib *vs* low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia* 2017;31(1):107–14. DOI: 10.1038/leu.2016.176.
15. Sharma S., Lichtenstein A. Dexamethasone-induced apoptotic mechanisms in myeloma cells investigated by analysis of mutant glucocorticoid receptors. *Blood* 2008;112(4):1338–45. DOI: 10.1182/blood-2007-11-124156.
16. Moreau P., Mateos M.V., Berenson J.R. et al. Once weekly *versus* twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19(7):953–64. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30354-1.
17. Dimopoulos M.A., Niesvizky R., Weisel K. et al. Once- *versus* twice-weekly carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma by select patient characteristics: phase 3 A.R.R.O.W. study subgroup analysis. *Blood Cancer J* 2020;10(3):35. DOI: 10.1038/s41408-020-0300-y.
18. Bishnoi R., Xie Z., Shah C. et al. Real-world experience of carfilzomib-associated cardiovascular adverse events: SEER-Medicare data set analysis. *Cancer Med* 2021;10(1):70–8. DOI: 10.1002/cam4.3568.
19. Семочкин С.В. Биологические основы применения иммуномодулирующих препаратов в лечении множественной миеломы. *Онкогематология* 2010;(1):21–31. [Semochkin S.V. Biological fundamentals of application of immunomodulatory agents in treatment of multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2010;(1):21–31. (In Russ)].
20. Miguel J.S., Weisel K., Moreau P. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone *versus* high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1055–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2.
21. Usmani S.Z., Nahi H., Plesner T. et al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials. *Lancet Haematol* 2020;7(6):e447–55. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30081-8.
22. Chapuy C.I., Nicholson R.T., Maria D. et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion* 2015;55(6 Pt 2):1545–54. DOI: 10.1111/trf.13069.
23. Dhillon S. Isatuximab: first approval. *Drugs* 2020;80(9):905–12. DOI: 10.1007/s40265-020-01311-1.
24. Van de Donk N., Richardson P.G., Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood* 2018;131(1):13–29. DOI: 10.1182/blood-2017-06-740944.
25. Deckert J., Wetzel M.C., Bartle L.M. et al. SAR650984, a novel humanized CD38-targeting antibody, demonstrates potent antitumor activity in models of multiple myeloma and other CD38+ hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2014;20(17):4574–83. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0695.
26. Martin T.G., Corzo K., Chiron M. et al. Therapeutic opportunities with pharmacological inhibition of CD38 with isatuximab. *Cells* 2019;8(12):1522. DOI: 10.3390/cells8121522.
27. de Weers M., Tai Y.T., van der Veer M.S. et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol* 2011;186(3):1840–8. DOI: 10.4049/jimmunol.1003032.
28. Jansen J.H.M., Boross P., Overdijk M.B. et al. Daratumumab, a human CD38 antibody induces apoptosis of myeloma tumor cells Via Fc receptor-mediated crosslinking. *Blood* 2012;120(21):2974. DOI: 10.1182/blood.V120.21.2974.2974.
29. Moreno L., Perez C., Zabaleta A. et al. The mechanism of action of the anti-CD38 monoclonal antibody isatuximab in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2019;25(10):3176–87. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1597.
30. Franssen L.E., Stege C.A.M., Zweegman S. et al. Resistance mechanisms towards CD38-directed antibody therapy in multiple myeloma. *J Clin Med* 2020;9(4):1195. DOI: 10.3390/jcm9041195.
31. Jiang H., Acharya C., An G. et al. SAR650984 directly induces multiple myeloma cell death via lysosomal-associated and apoptotic pathways, which is further enhanced by pomalidomide. *Leukemia* 2016;30(2):399–408. DOI: 10.1038/leu.2015.240.
32. Feng X., Zhang L., Acharya C. et al. Targeting CD38 suppresses induction and function of T regulatory cells to mitigate immunosuppression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2017;23(15):4290–300. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3192.
33. Dimopoulos M., Bringhen S., Anttila P. et al. Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2021;137(9):1154–65. DOI: 10.1182/blood.202008209.
34. Dimopoulos M.A., Moreau P., Terpos E. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(3):309–22. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.014.
35. Dimopoulos M.A., Dytfield D., Grosicki S. et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *Engl J Med* 2018;379(19):1811–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1805762.
36. Moreau P., Dimopoulos M.A., Yong K. et al. Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone *versus* carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. *Future Oncol* 2020;16(2):4347–58. DOI: 10.2217/fon-2019-0431.
37. Dimopoulos M., Quach H., Mateos M.V. et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab *versus* carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2020;396(10245):186–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30734-0.
38. Dimopoulos M.A., Quach H., Mateos M.V. et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab *versus* carfilzomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated efficacy and safety results of the phase 3 CANDOR study. Presented 06.12.2020 on 62th ASH Virtual Congress, 2020. Abstract: 2325. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper137602.html> (access date 09.03.2021).
39. Landgren O., Weisel K., Rosinol L. et al. Evaluation of Minimal Residual Disease (MRD) negativity in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated in the CANDOR study. Presented 06.12.2020 on 62th ASH Virtual Congress, 2020. Abstract: 2282. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper141291.html> (access date 09.03.2021).
40. Dimopoulos M.A., Terpos E., Boccadoro M. et al. Apollo: phase 3 randomized study of subcutaneous daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone (D-Pd) *versus* pomalidomide and dexamethasone (Pd) alone in patients (Pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood* 2020;136 (Suppl 1):5–6. DOI: 10.1182/blood-2020-135874.

41. Kumar S.K., Harrison S.J., Cavo M. et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(12):1630–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30525-8.
42. Grosicki S., Simonova M., Spicka I. et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone *versus* twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396(10262):1563–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32292-3.
43. Lonial S., Lee H.C., Badros A. et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21(2):207–21. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30788-0.

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.