

# Новые ингибиторы протеасомы в терапии множественной миеломы

С.В. Семочкин

ФГБОУ 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 [semochkin\\_sv@rsmu.ru](mailto:semochkin_sv@rsmu.ru)

Прогресс последних 15 лет в терапии множественной миеломы ассоциируется с применением новых препаратов (бортезомиб, леналидомид) и широким использованием аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Несмотря на то что множественная миелома остается неизлечимым заболеванием, медиана общей выживаемости пациентов в России в 2006–2016 гг. достигла 55–68 мес. Ингибиторы протеасомы 2-го поколения (карфилзомиб, иксазомиб) различаются по химической структуре и фармакологическим характеристикам. Схемы на их платформе (KRd (карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон), IRd (иксазомиб, леналидомид, дексаметазон) и Kd (карфилзомиб, дексаметазон)) являются новым стандартом лечения рецидивирующей и/или рефрактерной множественной миеломы, демонстрирующим преимущества по выживаемости и частоте ответов даже у пациентов с неблагоприятным прогнозом. В исследовании III фазы ENDEAVOR применение карфилзомиба увеличивало выживаемость пациентов по сравнению с бортезомибом. Оптимальный дозовый режим использования карфилзомиба отработан в исследовании A.R.R.O.W. Активность иксазомиба сопоставима с таковой бортезомиба, однако оральная форма назначения и низкая неврологическая токсичность обеспечивают возможность проведения максимально длительной терапии. В настоящем обзоре представлены сведения по механизмам действия ингибиторов протеасомы и результатам основных клинических исследований. Отдельно обсуждается проблема преодоления новыми препаратами резистентности к бортезомибу.

**Ключевые слова:** множественная миелома, ингибитор протеасомы, бортезомиб, иксазомиб, карфилзомиб

**Для цитирования:** 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

## New proteasome inhibitors in the management of 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 landscape of multiple myeloma treatment transformed at the last 15 years by the introduction of novel agents (bortezomib, lenalidomide) and wide application of autologous hematopoietic stem cell transplantation, which have prolonged the survival of multiple myeloma patients. Despite the fact that multiple myeloma remains an incurable disease due to the new options, the median overall survival of patients with multiple myeloma in Russia in 2006–2016 was about 55–68 months. Drug resistance and clonal evolution remain a problem. The novel proteasome inhibitors (carfilzomib, ixazomib) differ in chemical structure and pharmacological characteristics. Thereby the next-generation proteasome inhibitor (PIs)-based regimens (KRd (carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone), IRd (ixazomib, lenalidomide, dexamethasone), and Kd (carfilzomib, dexamethasone)) are emerging as new standards for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. In a randomized trial phase 3 ENDEAVOR, carfilzomib demonstrated improved survival in direct comparison to bortezomib. The dose-dependent activity of carfilzomib demonstrated in the study of A.R.R.O.W. Activity of ixazomib is comparable to that of bortezomib, the oral method of administration and the absence of neurological toxicity, allow for long-term control of the disease. The new PIs are an important advance in relapsed and/or refractory multiple myeloma treatment, increasing survival, response rate and quality of life, even in subgroups of patients with poor prognosis. This review summarizes the main pharmacological properties, mechanisms of action and clinical outcomes of major clinical studies with these agents. A separate issue discusses the problem of overcoming new proteasome inhibitors of drug resistance to bortezomib.

**Key words:** multiple myeloma, proteasome inhibitor, bortezomib, ixazomib, carfilzomib

**For citation:** Semochkin S.V. New proteasome inhibitors in the management of multiple myeloma. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(2):29–40.

### Введение

Множественная миелома (ММ) — клональная плазмоклеточная опухоль, составляющая около 10 % гемобластозов и 1 % всех злокачественных опухолей. Заболеваемость ММ определяется на уровне 4,5–6,0 случая на 100 тыс. населения в Европе. Чаще болеют пожилые люди с медианой возраста на момент постановки диагноза 72 года [1]. Несмотря на то что ММ остается неизлечимым заболеванием, применение высокоэффективных методов терапии (леналидомид, бортезомиб) и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) привело к существенному увеличению общей выживаемости (ОВ). В России медиана ОВ пациентов с ММ в 2006–2016 гг. составляла 55–68 мес [2, 3].

За последние 5–7 лет для терапии ММ предложено несколько новых опций, включая 2-ю генерацию ингибиторов протеасомы (ИП) (карфилзомиб, иксазомиб). При этом карфилзомиб продемонстрировал увеличение выживаемости при прямом сравнении с бортезомибом [4]. Помимо этого, стали доступны другие препараты с оригинальными механизмами действия, включая иммуномодулятор (IMiD) 3-го поколения помалидомид, ингибитор гистондиацетилазы панобиносат и моноклональные антитела элтузумаб и даратумумаб [1]. Результаты клинических исследований показывают, что указанные агенты по мере улучшения доступности также способны внести свой вклад в прогресс лечения ММ.

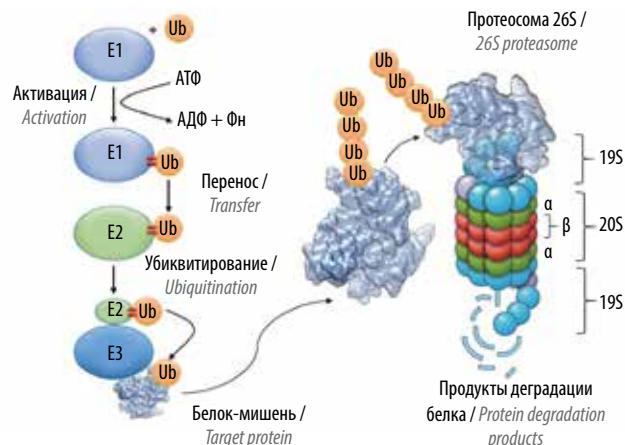
В настоящем обзоре представлены сведения по патофизиологическим механизмам, лежащим в основе действия ИП, и данные клинических исследований по новым препаратам этого класса. Отдельным вопросом обсуждается проблема преодоления новыми ИП первичной или приобретенной резистентности к активно применяемому препарату 1-й генерации бортезомибу. Анализ в основном ограничен контролируемыми исследованиями III фазы, обеспечивающими наиболее полноценные данные для обсуждения.

### Патофизиологическое обоснование применения ингибиторов протеасомы при множественной миеломе

Плазматические клетки представляют собой терминально дифференцированные В-лимфоциты, направленные на продукцию антител. Каждая плазматическая клетка способна синтезировать до нескольких тысяч молекул антител в минуту. Секретция моноклонального антитела (М-градиент) является одним из важнейших патофизиологических механизмов, лежащих в основе ММ. Обратный процесс внутриклеточной утилизации белков, например с нарушенной структурой или утративших функциональную ценность, происходит с помощью специального мультикаталитического комплекса, получившего название протеасомы 26S. Медикаментозное ингибирование протеасомы вызывает накопление и перегрузку

белками эндоплазматического ретикулума с развитием специфического стресса. Этот феномен в плазматических клетках в силу очевидных причин более выражен, чем в других типах клеток. Стресс эндоплазматического ретикулума активирует каскад антипролиферативных сигналов, нарушая регуляцию клеточного цикла, запуская апоптоз и последующую гибель клетки [5].

Убиквитинзависимая система деградации белков представляет собой важный биологический механизм, обеспечивающий регуляцию обмена белков как в цитоплазме, так и в ядре клетки [6]. Убиквитин является небольшим консервативным белком, состоящим из 76 аминокислот, который экспрессируется во всех клетках эукариот и обладает способностью конъюгироваться с другими белками [7]. Добавление одной молекулы убиквитина или цепочки из 2–3 мономеров необходимо для реализации регуляторных функций. С помощью полиубиквитиновых цепочек, состоящих не менее чем из 4 мономеров убиквитина, посредством формирования связи с остатком лизина в положении 48 помечаются белки-мишени, подлежащие протеолитическому распаду [8]. Присоединение убиквитина происходит с помощью 3 ферментов (рис. 1). На 1-м этапе убиквитинактивирующий фермент E1 формирует тиол-эфирную связь с убиквитином. Процесс является энергетически затратным с точки зрения потребления



**Рис. 1.** Схема убиквитинзависимой системы деградации белков. Убиквитин (Ub) последовательно переносится с убиквитинактивирующего фермента E1 на убиквитинконъюгирующий фермент E2 и далее с помощью убиквитинлигазы E3 на белок-мишень. Две красные черточки обозначают тиолэфирную связь. Протеасома 26S состоит из цилиндрической субъединицы 20S и 2 направляющих крышек 19S. Убиквитинированный белок-мишень распознается одной из субъединиц 19S протеасомы и перемещается внутрь цилиндра 20S, где подвергается протеолитической деградации каталитическими локусами внутри  $\beta$ -колец. АТФ — аденозинтрифосфат; АДФ + Фн — аденозиндифосфат + фосфат неорганический

**Fig. 1.** Ubiquitin-dependent protein degradation pathway. Ubiquitin is sequentially transferred from ubiquitin-activating enzyme E1 to ubiquitinconjugating enzyme E2 and then to the target protein through ubiquitin ligase E3. Two red dashes represent thioether bond. Proteasome 26S consists of a 20S cylindrical subunit and 2 19S regulatory caps. Ubiquitinated target protein is recognized by one of the 19S subunits of the proteasome and is moved inside the 20S cylinder where it is proteolytically degraded by catalytic loci inside  $\beta$ -rings. ATP — adenosine triphosphate; ADP + P — adenosine diphosphate + phosphate

аденозинтрифосфата. Далее убиквитин переносится на тиоловую группу убиквитинконъюгирующего фермента E2. На конечном этапе убиквитинлигаза E3 переносит убиквитин к остатку лизина белка-мишени [9].

В клетках человека существует 2 энзима E1 и около 40 отдельных ферментов E2, определяющих тип добавляемой убиквитиновой цепи и более 700 отличающихся друг от друга убиквитинлигаз E3, которые обеспечивают специфичность к различным субстратам и подразделяются, в свою очередь, на 2 основных семейства – NECT и RING. Помимо ферментов, отвечающих за убиквитирование, существуют молекулы с обратным действием, которые важны для созревания, регуляции и рециркуляции убиквитина [7, 8].

Как показано на рис. 1, протеасома 26S состоит из 2 субъединиц 19S и одной 20S. Регуляторные частицы 19S накрывают с обеих сторон цилиндрическое ядро 20S. Белки, несущие полиубиквитированную цепь, распознаются субъединицей 19S и распадаются на мелкие фрагменты непосредственно внутри субъединицы 20S. Четыре высокомолекулярных кольца, которые составляют ядро 20S, окружают центральную каталитическую камеру с активными протеолитическими центрами. Каждое кольцо содержит 7  $\alpha$ - или  $\beta$ -субъединиц, расположенных друг над другом в порядке « $\alpha$ - $\beta$ - $\beta$ - $\alpha$ ». Два внешних  $\alpha$ -кольца формируют отверстие, через которое могут проходить только белки с нарушенной конформационной структурой. Два центральных  $\beta$ -кольца содержат 3 каталитических центра, которые кооперированно работают над разрушением белка-мишени. Каждое из двух  $\beta$ -колец содержит центр с каспазоподобной (CL) в  $\beta$ 1-субъединице, трипсиноподобной (TL) в  $\beta$ 2-субъединице и с химотрипсиноподобной активностью (CT-L) в  $\beta$ 5-субъединице [10]. Протеасому 26S часто называют конституциональной ( $\beta$ 1c,  $\beta$ 2c и  $\beta$ 5c). В лимфоидных и гемопоэтических клетках в небольшом количестве присутствует альтернативная форма протеасомы, получившая название иммунопротеасомы. Она также содержит 3 субъединицы ( $\beta$ 1i,  $\beta$ 2i и  $\beta$ 5i), гомологичные таковым протеасомы 26S. Функция иммунопротеасомы заключается в поддержании антигенного репертуара главного комплекса гистосовместимости класса I [11].

В качестве примера, с помощью протеасомы 26S осуществляется регуляция внутриклеточной концентрации NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells), являющегося универсальным фактором транскрипции, контролирующим экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и прохождения клеточного цикла. NF- $\kappa$ B конституционально присутствует в цитоплазме и инактивируется соответствующим ингибитором I $\kappa$ B. При активации, например в результате действия отдельных цитокинов, происходит фосфорилирование ингибитора I $\kappa$ B, который впоследствии расщепляется протеасомой 26S. В результате этого события NF- $\kappa$ B освобождается от I $\kappa$ B,

переносится в ядро и активирует транскрипцию контролируемых генов. Ингибирование протеасомы, например с помощью бортезомиба, увеличивает доступность I $\kappa$ B в цитоплазме, что приводит к ингибированию NF- $\kappa$ B и нарушению одного из антиапоптотических механизмов выживания миеломных клеток [12].

Клональные плазматические клетки обычно имеют повышенный уровень протеасомной активности по сравнению с нормальными и более чувствительны к проапоптотическим эффектам в результате ингибирования протеасомы. Протеасома 26S и иммунопротеасома считаются важной терапевтической мишенью, а их ингибирование – базовым методом лечения ММ [10, 12].

### **Бортезомиб (Велкейд) – первый ингибитор протеасомы, вошедший в клиническую практику**

В 2005 г. были опубликованы первые результаты многоцентрового исследования III фазы APEx, в котором рандомизированы 669 пациентов с рецидивирующей ММ (1–3-й линии терапии в анамнезе). Пациенты получали монотерапию бортезомибом или высокие дозы дексаметазона. Как минимум частичного ответа ( $\geq$ particular response (PR)) достигли 38 % больных в группе бортезомиба и 18 % больных в группе дексаметазона ( $p < 0,001$ ), полного ответа (complete response (CR)) – 6 и 1 % пациентов соответственно ( $p < 0,001$ ). Медиана выживаемости до прогрессирования (ВБП) составила 6,2 и 3,5 мес (отношение рисков (ОР) 0,55;  $p < 0,001$ ). Однолетняя ОВ – 80 и 66 % (ОР 0,57;  $p = 0,001$ ) [13].

Через 3 года после данного исследования были опубликованы результаты протокола VISTA, в котором пациенты с впервые диагностированной ММ, не рассматриваемые в качестве кандидатов для ауто-ТГСК, получали бортезомиб в комбинации с мелфаланом и преднизолоном (VMP) либо исходную комбинацию мелфалана и преднизолона (MP). Достигли ответа  $\geq$ PR 71 % пациентов в группе VMP против 35 % в группе MP ( $p < 0,001$ ). Медиана ВБП составила 24,0 и 16,6 мес соответственно (ОР 0,48;  $p < 0,001$ ) [14].

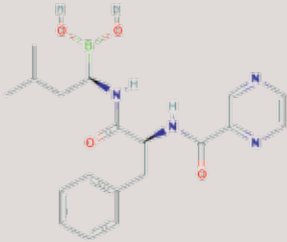
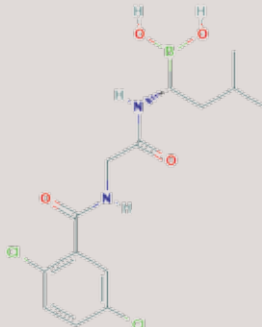
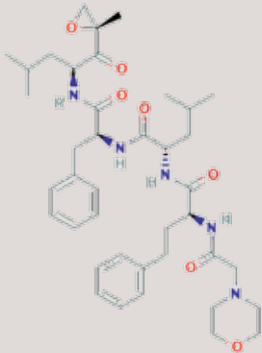
В последующем на основе бортезомиба было сконструировано большое количество схем терапии ММ, включая комбинации с даратумумабом (Dara-Vd) [15] и помалидомидом (PVd) [16]. Важно отметить, что, несмотря на переход с внутривенного на подкожный способ введения бортезомиба, дозолимитирующей кумулятивной токсичностью данного препарата по-прежнему остается периферическая нейропатия, препятствующая его длительному применению [17].

### **Новые ингибиторы протеасомы, одобренные для клинической практики**

Новые генерации ИП имеют различную химическую структуру, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики (табл. 1) [18–21]. Как результат, расширяется клиническое применение препаратов этого класса в лечении ММ.

Таблица 1. Сравнительная характеристика ингибиторов протеасомы, одобренных для клинической практики

Table 1. Comparative characteristics of proteasome inhibitors approved for clinical practice

Характеристика Characteristic	Бортезомиб (Велкейд) [18] Bortezomib (Velcade) [18]	Иксазомиб (Нинларо) [19] Ixazomib (Ninlaro)	Карфилзомиб (Кипролис) [20, 21] Carfilzomib (Kiprolis) [20, 21]
Разработчик Developer	Janssen/Takeda	Takeda	Amgen
Формула Formula			
Структурный класс Structural class	Производное борной кислоты Boronic acid derivative	Производное борной кислоты Boronic acid derivative	Производное эпоксимицина Epoxomicin derivative
Связь с протеасомой и полупериод диссоциации Proteasome binding and dissociation half-life	Обратимая, 110 мин Reversible, 110 min	Обратимая, 18 мин Reversible, 18 min	Необратимая Irreversible
IC <sub>50</sub> для β5-/β2-/β1-субъединиц протеасомы 20S, нмоль IC <sub>50</sub> for β5-/β2-/β1-subunits of 20S proteasome, nmol	2,4–7,9/590–4200/24–74	3,4/3500/31	6/3600/2400
Способ введения Administration route	Внутривенный и подкожный Intravenous and subcutaneous	Оральный Oral	Внутривенный Intravenous
Пролекарство Prodrug	Нет No	Да (MLN9708 подвергается гидролизу до активного вещества MLN2238) Yes (MLN9708 is hydrolyzed to active compound MLN2238)	Нет No
Частота тяжелой периферической нейропатии Rate of severe peripheral neuropathy	Высокая High	Низкая Low	Низкая Low
Терапевтические показания Therapeutic indications	Впервые диагностированная и рецидивирующая и/или рефрактерная множественная миелома Newly diagnosed and relapsed and/or refractory multiple myeloma	Рецидивирующая и/или рефрактерная множественная миелома Relapsed and/or refractory multiple myeloma	Рецидивирующая и/или рефрактерная множественная миелома Relapsed and/or refractory multiple myeloma
Дата регистрации в России Date of registration in Russia	06.08.2005	19.10.2017	29.03.2016
Входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в России Is on the Vital and Essential Drugs List	Да Yes	Нет No	Да Yes

### Карфилзомиб

Карфилзомиб (Кипролис, Amgen) представляет собой тетрапептидный эпоксикетон, производное эпоксимицина, который необратимо связывается, причем с существенно большей аффинностью, чем бортезомиб с субъединицей  $\beta 5c$  протеасомы 26S и  $\beta 5i$  иммунопротеасомы. Вследствие своей белковой природы карфилзомиб может подвергаться деградации с помощью эндогенных протеаз, которые несколько понижают его активность (приблизительно на 20 %). После связывания карфилзомиба с протеасомой ее работоспособность восстанавливается только в результате синтеза и сборки новых комплексов 26S и иммунопротеасомы [20].

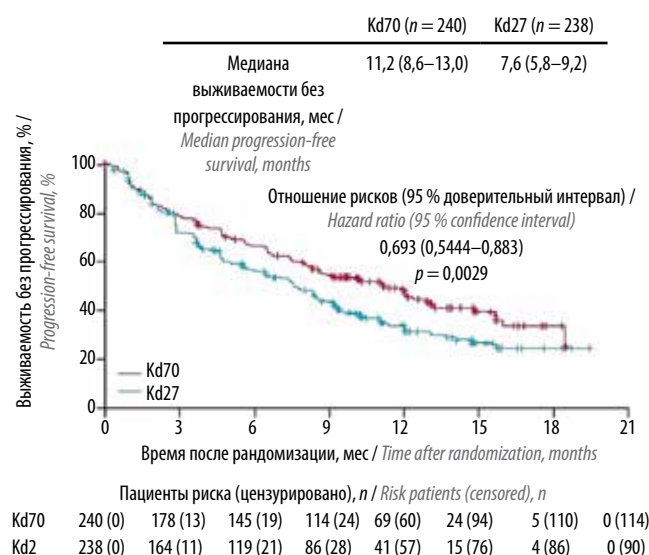
**Пациенты с рефрактерностью к бортезомибу и леналидомиду.** В исследовании PX-171-003-A1 (II фаза) 266 пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ получали карфилзомиб в качестве моноагента. Карфилзомиб назначали в виде 2–10-минутной инфузии в стандартные дни 1, 2, 8, 9, 15 и 16 каждого 28-дневного цикла. Предполагалось проводить максимально 12 циклов. Доза препарата составляла 20 мг/м<sup>2</sup> для 1-го цикла и 27 мг/м<sup>2</sup> для всех последующих. Важно, что это были сильно предлеченные пациенты с медианой линий терапии в анамнезе 5. Почти все пациенты ранее получали бортезомиб (99,6 %), в результате чего 73 % больных были к нему резистентными хотя бы в одной из линий терапии, а 45 % – непосредственно перед применением карфилзомиба. В общей сложности 80 % пациентов были рефрактерными или не переносили как бортезомиб, так и леналидомид. Ответ  $\geq$ PR был получен в 23,8 % случаев, в том числе у 18,2 % пациентов с рефрактерностью к бортезомибу в последней линии и у 15,4 % с «двойной» рефрактерностью. Медиана ВБП составила 3,7 мес, ОВ – 15,6 мес. Нежелательные явления в основном были представлены слабостью, анемией, тошнотой и тромбоцитопенией. Периферическая нейропатия наблюдалась у 12,4 % пациентов [22].

В открытом рандомизированном исследовании III фазы FOCUS было выполнено сравнение монотерапии карфилзомибом (27 мг/м<sup>2</sup>) с терапией низкими дозами кортикостероидов + циклофосфида (по решению врача) у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ. Медиана ОВ как первичная конечная точка была сходной и составила 10,2 и 10,0 мес в группах карфилзомиба и контроля соответственно (ОР 0,98;  $p = 0,42$ ). Пациенты в этом исследовании также были сильно предлеченными с 5 линиями терапии в анамнезе [23].

Другие результаты были получены в другом рандомизированном исследовании III фазы A.R.R.O.W. [24]. Протокол преследовал цель изучения возможности введения карфилзомиба 1 раз в неделю, что комфортнее для пациента и лечебного учреждения. В исследовании были рандомизированы 478 пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ, которые

имели в анамнезе 2 или 3 линии предшествующей терапии, включая применение ИП и IMiD. Рефрактерными к бортезомибу были 42 %, к леналидомиду – 84 % пациентов. Рандомизацию проводили в соотношении 1:1 на терапию карфилзомибом 1 раз в неделю (70 мг/м<sup>2</sup>, группа Kd70) или стандартно 2 раза в неделю (27 мг/м<sup>2</sup>, группа Kd27) в комбинациях с низкими дозами дексаметазона. Лечили до прогрессирования или недопустимой токсичности.

Ответы  $\geq$ PR достигли 62,9 % пациентов в группе Kd70 и 40,8 % в группе Kd27 (ОР 2,49;  $p < 0,0001$ ); очень хорошего частичного ответа ( $\geq$ very good partial response (VGPR)) – 34 и 13 % и  $\geq$ CR – 7 и 2 % соответственно. Медиана ВБП оказалась лучше в группе Kd70, чем Kd27 (11,2 мес против 7,6 мес; ОР 0,69;  $p = 0,0029$ ) (рис. 2). Важно, что преимущество схемы Kd70 над Kd27 отчетливо продемонстрировано для пациентов с рефрактерностью как к бортезомибу (ОР 0,73; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,57–1,05), так и к леналидомиду (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,58–0,99) (рис. 3). Медианы ОВ при текущем сроке наблюдения около 12 мес не достигнуты. Наиболее частыми нежелательными явлениями ( $\geq$ III степени тяжести) были анемия (по 18 %), пневмония (10 и 7 %), тромбоцитопения (по 7 %), нейтропения (6 и 7 %) и артериальная гипертензия (6 и 5 %). Частота таргетных для карфилзомиба нежелательных явлений ( $\geq$ III степени тяжести), включая сердечную недостаточность (2,9 и 4,3 %), ишемическую болезнь сердца (ИБС) (0,84 и 0,85 %) и острое повреждение почек (0 и 0,43 %), была низкой в обеих группах. Риск развития сепсиса был выше в группе Kd70 (2,6 % против 1,3 %) [24].



**Рис. 2.** Выживаемость без прогрессирования в исследовании A.R.R.O.W. (адаптировано из [24]). Kd70 – терапия карфилзомибом в дозе 70 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю; Kd27 – терапия карфилзомибом в дозе 27 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в неделю  
 Fig. 2. Progression-free survival in the A.R.R.O.W. trial (adapted from [24]). Kd70 is carfilzomib therapy at 70 mg/m<sup>2</sup> once a week; Kd27 – carfilzomib therapy at 27 mg/m<sup>2</sup> twice a week

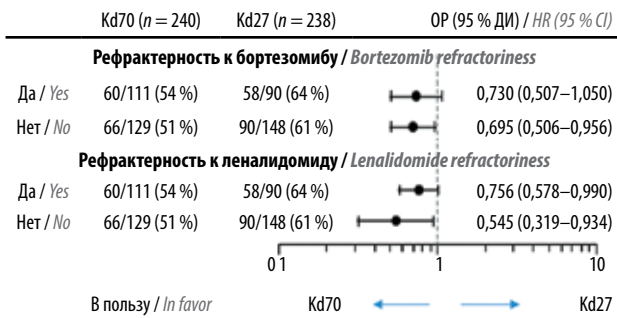


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в группах пациентов с предшествующей резистентностью к ингибиторам протеасомы и иммуномодуляторам в исследовании A.R.R.O.W. (адаптировано из [24]). Рефрактерность трактовалась как прогрессирование непосредственно на фоне терапии или в пределах 60 дней после ее окончания. Kd70 – терапия карфилзомибом в дозе 70 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю; Kd27 – терапия карфилзомибом в дозе 27 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в неделю; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Fig. 3. Progression-free survival in patient groups with previous resistance to proteasome inhibitors and immunomodulators in the A.R.R.O.W. trial (adapted from [24]). Refractoriness was treated as progression during therapy or in 60 days after its end. Kd70 is carfilzomib therapy at 70 mg/m<sup>2</sup> once a week; Kd27 – carfilzomib therapy at 27 mg/m<sup>2</sup> twice a week; HR – hazard ratio; CI – confidence interval

В целом режим введения карфилзомиба 1 раз в неделю (70 мг/м<sup>2</sup>) выглядит как более эффективный, чем стандартный (27 мг/м<sup>2</sup>). Профиль нежелательных явлений сопоставим. Возможно, Kd70 действительно преодолевает резистентность к бортезомибу и леналидомиду у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ внутри класса ИП.

Как изолированный агент карфилзомиб рекомендуется для пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ, которые получили по крайней мере 2 линии предшествующей терапии, включая бортезомиб и любую IMiD [1, 22].

**Пациенты с рецидивирующей ММ без рефрактерности к бортезомибу или леналидомиду.** В открытом исследовании III фазы ASPIRE были рандомизированы 792 пациента с рецидивирующей ММ (1–3-й линии терапии в анамнезе). Больные получали либо комбинацию KRd (карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон), либо только Rd (леналидомид, дексаметазон). Карфилзомиб назначали в стандартные дни, начиная с дозы 20 мг/м<sup>2</sup> (первые 2 введения) и далее по 27 мг/м<sup>2</sup>. С 13-го цикла не вводили в дни 8 и 9, а после 18-го цикла отменяли его вовсе, продолжая только схему Rd до прогрессирования или неприемлемой токсичности. В группе KRd достигли ответа 87,1 % пациентов против 66,7 % в группе Rd, включая CR в 31,8 и 9,3 % случаев соответственно. Медиана ВБП составила 26,3 и 17,6 мес соответственно (ОР 0,69;  $p = 0,0001$ ) [25]. Медиана ОВ – 48,3 и 40,4 мес (ОР 0,79;  $p = 0,0045$ ). Частота таргетных нежелательных явлений ( $\geq$ III степени тяжести), включая острое повреждение почек (3,8 и 3,3 %), сердечную недостаточность (4,3 и 2,1 %), ИБС (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 сходной в обеих группах [26].

В другом исследовании III фазы ENDEAVOR выполнено прямое сравнение карфилзомиба в дозе 56 мг/м<sup>2</sup> (группа Kd56) и бортезомиба (группа Vd) в комбинации с дексаметазоном у пациентов с рецидивирующей ММ (1–3-й линии терапии в анамнезе). 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 с карфилзомибом и достигла 47,6 мес против 40,0 мес в группе Vd (ОР 0,79;  $p = 0,010$ ). Самыми частыми нежелательными явлениями ( $\geq$ III степени тяжести) были анемия (16 и 10 %), артериальная гипертензия (15 и 3 %), тромбоцитопения (по 9 %), пневмония (по 9 %) и периферическая нейропатия (1 и 6 %) [4]. Подгрупповой анализ исследований ENDEAVOR и ASPIRE показал значительное увеличение ВБП в группах с карфилзомибом как для высокого, так и стандартного цитогенетического риска [4, 25].

На основании этих исследований Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило показания для карфилзомиба в комбинации со схемой Rd или только с дексаметазоном для терапии пациентов с рецидивирующей ММ, которые получили как минимум 1 линию терапии [1, 4, 25].

**Пациенты с впервые диагностированной ММ.** В исследовании III фазы CLARION сравнили карфилзомиб (36 мг/м<sup>2</sup>) и бортезомиб в комбинациях со схемой MR (мелфалан, преднизолон) у пациентов с впервые диагностированной ММ, которые не рассматривались как кандидаты для ауто-ТГСК (группа KMP против группы VMP). Всего были рандомизированы 955 пациентов. Неожиданным и разочаровывающим оказалось то, что в этом исследовании не произошло увеличения выживаемости. Медиана ВБП в группе KMP составила 22,3 мес, в группе VMP – 22,1 мес (ОР 0,9;  $p = 0,159$ ). Медианы ОВ также не различались (ОР 1,08; 95 % ДИ 0,82–1,43). Профиль безопасности был сопоставим с таковым в предыдущих исследованиях с относительным риском сердечно-сосудистой токсичности в группе KMP и большей частотой периферической нейропатии в группе VMP [27].

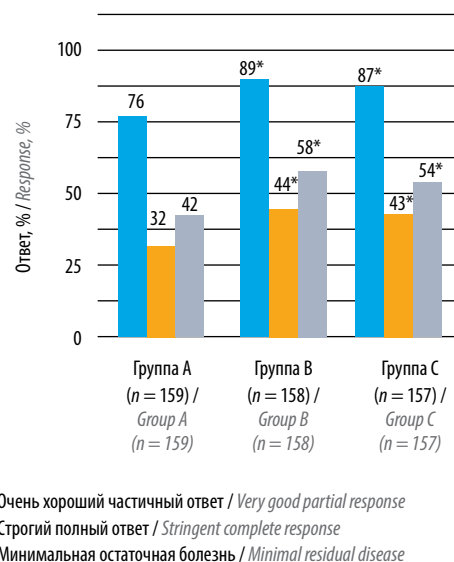
Эффективность комбинации KRd у пациентов с впервые диагностированной ММ, кандидатов для ауто-ТГСК, была детально изучена в 2 исследованиях.

Дизайн исследования II фазы ( $n = 76$ ) предусматривал 4 цикла KRd (карфилзомиб в дозе 36 мг/м<sup>2</sup>), сбор стволовых клеток с помощью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и плериксофора, введение высокодозного мелфалана (200 мг/м<sup>2</sup>), одну ауто-ТГСК, 4 консолидации KRd, 10 курсов поддерживающей терапии KRd и далее применение леналидомида в монорежиме до прогрессирования

или неприемлемой токсичности. После окончания консолидации (суммарно 8 циклов KRd)  $\geq$ VGPR достигли 96 %,  $\geq$ CR 73 % пациентов и строгого полного ответа (stringent complete response, sCR) – 69 %. При медиане наблюдения 17,5 мес 2-летней ВБП и ОВ составила 97 и 99 % соответственно. Самыми частыми нежелательными явлениями ( $\geq$ III степени тяжести) были лимфопения (28 %), нейтропения (18 %) и инфекции (8 %). У 2 пациентов имело место бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка до 45–50 % [28].

В исследовании III фазы FORTE были рандомизированы 494 пациента с впервые диагностированной ММ моложе 65 лет, кандидаты для ауто-ТГСК. Пациенты получали 1 из 3 видов терапии: А) 4 цикла индукции КСd (карфилзомиб, циклофосфамид, дексаметазон), ауто-ТГСК и 4 цикла консолидации КСd; В) 4 цикла индукции KRd, ауто-ТГСК и 4 цикла консолидации KRd; С) 12 циклов KRd без трансплантации. Карфилзомиб назначали в дозе 36 мг/м<sup>2</sup> в стандартные дни. После окончания указанной программы пациентов рандомизировали 2-й раз на поддерживающую терапию с помощью леналидомида или на комбинации KR (карфилзомиб, леналидомид). После ауто-ТГСК (группы А и В) или 8 циклов KRd (группа С) частота  $\geq$ VGPR составила 66, 81 и 85 % соответственно, включая 15, 23 и 30 % sCR. Перед поддерживающей терапией частота sCR увеличилась до 32, 44 и 43 % соответственно. Отрицательный результат минимальной остаточной болезни с помощью проточной цитометрии ( $10^{-5}$ ) был подтвержден в 42, 58 и 54 % случаев соответственно (рис. 4) [29]. Собрать более  $4 \times 10^6$ /кг стволовых клеток периферической крови удалось у 97 % пациентов после индукции КСd и у 88 % – KRd ( $p = 0,002$ ). Потребность в применении плериксофора закономерно была выше на фоне терапии с леналидомидом (28 % против 6 %;  $p < 0,001$ ) [30].

**Сердечно-сосудистые нежелательные явления.** Риск кардиотоксичности, ассоциируемый с применением карфилзомиба, требует отдельного обсуждения. В 2018 г. был опубликован анализ данных 2607 пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной ММ, участвовавших в 8 проспективных исследованиях. Частота возникновения или утяжеление ранее имевшего место заболевания (все степени тяжести) хронической сердечной недостаточности и ИБС, связанного с применением карфилзомиба, составила 5,5 % (95 % ДИ 4,3–6,9 %) и 2,7 % (95 % ДИ 1,1–6,7 %) соответственно. Относительный риск кардиотоксичности не коррелирует с длительностью терапии, но может зависеть от дозы и скорости введения препарата [31]. Пациентам, получающим карфилзомиб, рекомендуется регулярный мониторинг кардиологических жалоб и симптомов, включая контроль хронической сердечной недостаточности, ИБС и артериальной гипертензии. В случае кардиологических осложнений III–IV степеней тяжести следует



**Рис. 4.** Частота ответа у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой ( $n = 494$ ) в исследовании FORTE. Ответ оценен перед рандомизацией на поддерживающую терапию (группы А и В) после индукции, аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и консолидации или (группа С) после 12 циклов KRd (карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон). \* $p < 0,05$  по сравнению с группой А (адаптировано из [29])

**Fig. 4.** Response rate in patients with newly diagnosed multiple myeloma ( $n = 494$ ) in the FORTE trial. Response was evaluated prior to randomization for maintenance therapy (groups A and B) after induction, autologous transplantation of hematopoietic stem cells and consolidation or (group C) after 12 cycles of KRd (carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone). \* $p < 0.05$  compared to group A (adapted from [29])

остановить терапию карфилзомибом и дождаться, пока нежелательные явления не разрешатся, затем терапия может быть возобновлена в сниженной дозе. Пациенты с кардиологическим анамнезом и лица пожилого возраста должны перед назначением карфилзомиба обсуждаться прицельно [32].

### Иксазомиб

Иксазомиб (Нинларо, Takeda) является оральным ИП, относящимся к производным борной кислоты, который обратимо и селективно ингибирует преимущественно  $\beta 5$ - и  $\beta 1$ -субъединицы протеасомы [19]. Препарат представляет собой цитрат (MLN9708), который быстро подвергается гидролизу в жидкой среде и переводит иксазомиб в активную форму (MLN2238). Полупериод диссоциации от протеасомы 26S короче, чем у бортезомиба (18 мин против 110 мин), что привело к улучшению фармакокинетического и фармакодинамического профиля препарата [33]. В доклинических исследованиях было показано, что иксазомиб преодолевает резистентность к бортезомибу на соответствующих клеточных линиях [34].

В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы TOURMALINE-MM1 были включены 722 пациента с рецидивирующей ММ, ранее получившие от 1 до 3 линий терапии. Пациентов рандомизировали на лечение иксазомибом

Таблица 2. Эффективность комбинации IRd (иксазомиб, леналидомид, дексаметазон) в зависимости от цитогенетического статуса

Table 2. Effectiveness of IRd (ixazomib, lenalidomide, dexamethasone) combination depending on cytogenetic status

Характеристика пациентов Patient characteristics	Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months		Отношение рисков Hazard ratio
	IRd	плацебо + Rd (леналидомид, дексаметазон) placebo + Rd (lenalidomide, dexamethasone)	
Стандартный риск (n = 415) Standard risk (n = 415)	20,6	15,6	0,640
Высокий риск (n = 137) High risk (n = 137)	21,4	9,7	0,543
del (17p) ≥20 % (n = 59)*	21,4	6,7	0,611
del (17p) ≥60 % (n = 33)*	15,7	5,1	0,490
t(4;14) ≥10 % (n = 59)	18,5	12,0	0,444
Всего (n = 722) Total (n = 722)	20,6	14,7	0,742

**Примечание.** Изолированная del (17p) или в комплексе с t(4;14) и/или t(14;16).

Note. Isolated del (17p) or in complex with t(4;14) and/or t(14;16).

в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (IRd) либо плацебо + Rd. Медиана ВВП в группе IRd составила 20,6 мес, в группе плацебо + Rd – 14,7 мес (ОР 0,74;  $p = 0,01$ ), частота всех ответов – 78,3 и 71,5 % соответственно ( $p = 0,04$ ). Медиана ОВ при текущем сроке наблюдения не достигнута. Популяция пациентов с высоким цитогенетическим риском получила значимую пользу от триплета IRd, продемонстрировав медиану ВВП 21,4 мес по сравнению с 9,7 мес в группе плацебо + Rd (ОР 0,54;  $p = 0,02$ ). Преимущество в выживаемости отмечено у пациентов как с del (17p), так и с t(4;14). Особенно важно, что медиана ВВП в группе высокого риска оказалась идентичной таковой в группе стандартного цитогенетического риска (21,4 и 20,6 мес) (табл. 2) [35].

Основными нежелательными явлениями иксазомиба были тромбоцитопения, нейтропения, слабость, тошнота и диарея. Периферическая нейропатия любой степени тяжести наблюдалась у 27 % пациентов в группе IRd и у 22 % больных в группе плацебо + Rd, но лишь у 2 % пациентов в каждой группе развилось осложнение III степени. Качество жизни, связанное со здоровьем, было идентичным в обеих группах [36]. На основании представленных данных иксазомиб был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для использования в комбинации с Rd у пациентов с рецидивирующей ММ, которые получили по крайней мере 1 линию терапии [1, 36].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы TOURMALINE-MM3 после стандартной индукции, введения мелфалана в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> и одной ауто-ТГСК были рандомизированы 656 пациентов с впервые диагностированной ММ. Больные получали поддерживающую

терапию иксазомибом или плацебо. При медиане наблюдения 31 мес отмечена редукция риска прогрессирования ММ или смерти на 28 % в группе иксазомиба (медиана ВВП 26,5 мес против 21,3 мес; ОР 0,72;  $p = 0,0023$ ) [37].

Одобрены в России схемы лечения на основе ИП 2-го поколения представлены в табл. 3.

#### Маризониб, опрозомиб и деланзомиб

Новые препараты (маризониб, опрозомиб, деланзомиб) прошли доклиническое тестирование и находятся на ранних фазах клинических исследований.

Маризониб (Celgene) представляет собой оральный небелковый необратимый ИП, структурно являющийся β-лактоном, получаемым из морских бактерий *Salinispora tropica* и *Salinispora arenicola*. Он необратимо связывается сразу со всеми 3 каталитическими субъединицами (β1, β2 и β5) протеасомы и иммунопротеасомы. В исследовании I фазы были продемонстрированы относительно низкая токсичность, отсутствие нейротоксичности и риска развития тромбоцитопении. В дозэскалационном исследовании с участием 35 пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ проводили монотерапию маризонибом. Из 15 пациентов, получивших финальную дозу препарата, 3 больных с резистентностью к бортезомибу достигли PR и 1 – VGPR [38]. С помощью комбинации маризониба с помалидомидом и дексаметазоном удалось добиться ≥PR у 53 % (19 из 36) сильно предлеченных рефрактерных пациентов с ММ [39].

Опрозомиб (Amgen) является оральным необратимым ИП, производным карфилзомиба, который продемонстрировал близкую к исходному препарату цитотоксичность на клеточных культурах. В исследованиях I/II фазы опрозомиб показал хороший



**Таблица 3.** Схемы лечения множественной миеломы с ингибиторами протеасомы 2-го поколения, одобренные в России (по состоянию на май 2019)

**Table 3.** Multiple myeloma treatment regimens with 2nd generation proteasome inhibitors approved in Russia (as of May 2019)

Схема терапии Therapy regimen	Клинические показания Clinical indications
Карфилзомиб 27 мг/м <sup>2</sup> внутривенно за 10 мин в дни 1, 2, 8, 9, 14 и 15 (циклы 1–12), далее в дни 1, 2, 15 и 16 (циклы 13+). Цикл – 28 дней Carfilzomib 27 mg/m <sup>2</sup> intravenously in 10 min at days 1, 2, 8, 9, 14 and 15 (cycles 1–12), then at days 1, 2, 15 and 16 (cycles 13+). 28-day cycle	Пациенты с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, получившие минимум 2 линии предыдущей терапии, включая бортезомиб и иммуномодулятор Patients with relapsed and refractory multiple myeloma who received at least 2 lines of previous therapy including bortezomib and an immunomodulator
Карфилзомиб 27 мг/м <sup>2</sup> внутривенно за 10 мин в дни 1, 2, 8, 9, 14 и 15 (циклы 1–12), далее в дни 1, 2, 15 и 16 (циклы 13–18). Леналидомид 25 мг внутрь в дни 1–21. Дексаметазон 40 мг (20 мг) внутрь в дни 1, 8, 15 и 22. Цикл – 28 дней Carfilzomib 27 mg/m <sup>2</sup> intravenously in 10 min at days 1, 2, 8, 9, 14 and 15 (cycles 1–12), then at days 1, 2, 15 and 16 (cycles 13–18). Lenalidomide 25 mg per os at days 1–21. Dexamethasone 40 mg (20 mg) per os at days 1, 8, 15 and 22. 28-day cycle	Пациенты с рецидивирующей множественной миеломой, получившие минимум 1 линию предшествующей терапии Patients with relapsed multiple myeloma who received at least 1 line of previous therapy
Карфилзомиб 56 мг/м <sup>2</sup> внутривенно за 30 мин в дни 1, 2, 8, 9, 14 и 15. Дексаметазон 20 мг внутрь в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 и 23. Цикл – 28 дней Carfilzomib 56 mg/m <sup>2</sup> intravenously in 30 min at days 1, 2, 8, 9, 14 and 15. Dexamethasone 20 mg per os at days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 and 23. 28-day cycle	
Иксазомиб 4 мг внутрь в дни 1, 8 и 15. Леналидомид 25 мг внутрь в дни 1–21. Дексаметазон 40 мг внутрь в дни 1, 8, 15 и 22. Цикл – 28 дней Ixazomib 4 mg per os at days 1, 8 and 15. Lenalidomide 25 mg per os at days 1–21. Dexamethasone 40 mg per os at days 1, 8, 15 and 22. 28-day cycle	

**Примечание.** Первые 2 введения карфилзомиба в любых схемах проводятся в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> во избежание развития синдрома острого лизиса опухоли.

*Note.* The first 2 administrations of carfilzomib are performed at dose 20 mg/m<sup>2</sup> in all regimens to prevent acute tumor lysis syndrome.

профиль безопасности и низкий риск периферической нейропатии. Дозолимитирующей токсичностью оказалась диарея [40].

Деланзомиб (Cephalon) – еще один оральный обратимый ИП, производное борной кислоты. У мышей на модели перевиваемой миеломы, деланзомиб в эквивалентных дозах по отношению к нормальным тканям показал более высокую степень ингибирования β5-/β1-субъединиц протеасомы (86 %) по сравнению с бортезомибом (48 %) [41]. Однако в клиническом исследовании I/II фазы у сильно предлеченных пациентов с ММ ответ удалось получить лишь в 9 % случаев. Дальнейшие исследования при ММ было решено остановить и переориентироваться на солидные опухоли [42].

#### **Обоснование применения ингибиторов протеасомы 2-го поколения при рефрактерности к бортезомибу**

В идеальной ситуации выбор терапии рецидивирующей и рефрактерной миеломы должен

проводиться с учетом биологии, клональной гетерогенности и генетической нестабильности опухоли, характера рецидива и известной рефрактерности к отдельным препаратам или классам лекарств, применявшихся на предыдущих этапах. Одним из нерешенных вопросов остается понимание возможности преодоления резистентности внутри классов ИП и IMiD.

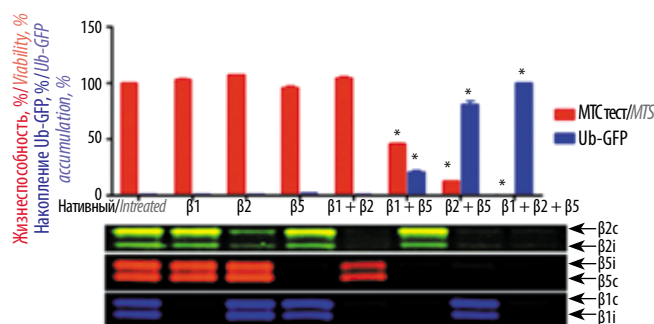
По данным ранних клинических исследований карфилзомиба, лишь в самом первом из них PX-171-003-A1 (II фаза) было отмечено 18,2 % ответов у пациентов с рефрактерностью к бортезомибу в последней линии и 15,4 % в случае двойной рефрактерности [22]. В исследовании FOCUS (III фаза) у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ с медианой 5 линий предшествующей терапии не выявлено различий между монотерапией карфилзомибом и паллиативным лечением [23]. Причина неудачи, возможно, кроется именно в монотерапии, поскольку банальное

включение в противомиеломную комбинацию дексаметазона увеличивает вероятность ответа в 1,5–2,0 раза для большинства препаратов. С другой стороны, в исследовании CLARION (III фаза) не отмечено различий между схемами КМР и VMP у пациентов с впервые диагностированной ММ, не кандидатов для ауто-ТГСК [27]. Очевидно, что карфилзомиб в дозе 27 мг/м<sup>2</sup> со стандартным введением 2 раза в неделю, как делалось во всех перечисленных работах, сопоставим по эффективности с бортезомибом и, по всей видимости, рефрактерность преодолеть не может. В исследование иксазомиба TOURMALINE-MM1 пациентов с резистентностью к бортезомибу не включали, понимая бесполезность такой попытки [36].

Ситуация принципиально меняется при повышении дозы карфилзомиба. В протоколе ENDEAVOR карфилзомиб в дозе 56 мг/м<sup>2</sup> в стандартные дни 2 раза в неделю в комбинации с дексаметазоном (Kd56) показал увеличение по сравнению со схемой Vd по медиане как ВВП (18,7 мес против 9,4 мес), так и ОВ (47,6 мес против 40,0 мес) [4]. Несмотря на то что рефрактерность к бортезомибу в ENDEAVOR была критерием исключения, более высокая активность карфилзомиба очевидна.

Результаты исследования A.R.R.O.W. с карфилзомибом в дозе 70 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в комбинации с дексаметазоном также свидетельствуют в пользу данной гипотезы. Преимущество схемы Kd (70 мг/м<sup>2</sup>) перед стандартной Kd (27 мг/м<sup>2</sup>) отчетливо продемонстрировано для пациентов с рефрактерностью как к бортезомибу (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,57–1,05), так и к леналидомиду (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,58–0,99) [24]. Эскалировать дозу иксазомиба выше стандартной дозы 4 мг в 1, 8 и 15-й дни цикла проблематично ввиду риска увеличения гастроинтестинальной токсичности и тромбоцитопении. Кроме этого, иксазомиб и бортезомиб являются производными борной кислоты, ингибирующими β5- и β1-субъединицы протеасомы, что обеспечивает им эквивалентную эффективность [43].

Обсуждаемая гипотеза дозозависимого действия карфилзомиба имеет определенное экспериментальное подтверждение. В частности, было показано, что для гибели миеломной клетки в процессе культивирования с любым из известных ИП недостаточно изолированного ингибирования β5-субъединицы протеасомы 26S и иммунопротеасомы, как предполагалось ранее [44]. Экспоненциальная гибель клеток ММ начиналась только при одновременном блокировании как минимум 2 субъединиц β5 и β1 или β5 и β2 (рис. 5). Исторически считается, что ингибирование β1- и β2-субъединиц протеасомы происходит при концентрациях ИП, превышающих таковую для β5 (см. табл. 1) [18–21]. В цитируемой работе 50 % ингибирование активности β5с/i происходило при концентрации бортезомиба 10 нмоль, карфилзо-



**Рис. 5.** Профиль ингибирования отдельных β-субъединиц протеасомы в клетках АМО-1 и накопление убиквитинированных белков (Ub-GFP), не подвергшихся протеасомной деградации (адаптировано из [44]). \**p* < 0,0001 по сравнению с нативным образцом

**Fig. 5.** Inhibition profile of individual proteasome β-subunits in AMO-1 cells and accumulation of ubiquitinated proteins (Ub-GFP) which didn't undergo proteasomal degradation (adapted from [44]). \**p* < 0,0001 compared to the native sample

миба 100 нмоль, иксазомиба 1000 нмоль [44]. Бортезомиб и иксазомиб коингибировали активность β1с/i (IC<sub>50</sub>) почти в тех же или немного больших концентрациях, чем необходимо для ингибирования β5с/i. Карфилзомибу для коингибирования β2с/i требовалась концентрация как минимум в 3 раза выше, чем для выключения β5с/i. В цитостатических дозах карфилзомиб не влиял на активность β1с/i, а бортезомиб и иксазомиб – на β2с/i. Как видно из рис. 5, коингибирование субъединиц β5/β2 (карфилзомиб) обладает большим противоопухолевым потенциалом, чем блокирование субъединиц β5/β1 (бортезомиб, иксазомиб). Возможно, что ИП, производные борной кислоты и эпоксимицина, за счет разного механизма воздействия на протеасому могут работать у пациентов, истративших ресурсы применения конкурирующего химического класса препаратов.

### Заключение

Непосредственный механизм, определяющий противоопухолевый эффект ИП, заключается в одновременном блокировании субъединиц протеасомы β5с/i и β1с/i (бортезомиб, иксазомиб) и β5с/i и β2с/i (карфилзомиб).

- Карфилзомиб обладает дозозависимой активностью, позволяющей по крайней мере в максимальных дозах (Kd70) преодолевать рефрактерность к бортезомибу и леналидомиду.
- Активность иксазомиба сопоставима с таковой бортезомиба, но оральный способ назначения и отсутствие неврологической токсичности позволяют проводить длительную терапию в целях максимального контроля ММ.
- Схемы на основе ИП 2-го поколения (KRd, IRd и Kd) – новые стандарты лечения рецидивирующей и/или рефрактерной ММ, одобренные для применения в России.

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

- Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl\_4): 52–61. DOI: 10.1093/annonc/mdx096.
- Лучинин А.С., Семочкин С.В., Минаев Н.В. и др. Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области. *Онкогематология* 2017;12(3): 50–6. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-50-56. [Luchinin A.S., Semochkin S.V., Minaeva N.V. et al. Epidemiology of multiple myeloma according to the Kirov region population registers. *Oncohematology* 2017;12(3):50–6. (In Russ.)].
- 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: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-86-94. [Skvortsova N.V., Pospelova T.I., Kovynev I.B. et al. Epidemiology of multiple myeloma in Novosibirsk (Siberian Federal District). *Clinichitskaya Onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2019;12(1):86–94. (In Russ.)].
- 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.
- Vincenz L., Jäger R., O'Dwyer M., Samali A. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response: targeting the Achilles heel of multiple myeloma. *Mol Cancer Ther* 2013;12(6):831–43. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0782.
- Hershko A., Heller H., Elias S., Ciechanover A. Components of ubiquitin-protein ligase system. Resolution, affinity purification, and role in protein breakdown. *J Biol Chem* 1983;258(13):8206–14.
- Clague M.J., Urbé S. Ubiquitin: same molecule, different degradation pathways. *Cell* 2010;143(5):682–5. DOI: 10.1016/j.cell.2010.11.012.
- Roos-Mattjus P., Sistonen L. The ubiquitin-proteasome pathway. *Ann Med* 2004;36(4):285–95.
- Scheffner M., Nuber U., Huibregtse J.M. Protein ubiquitination involving an E1-E2-E3 enzyme ubiquitin thioester cascade. *Nature*. 1995;373(6509):81–3. DOI: 10.1038/373081a0.
- Zhuang J., Shirazi F., Singh R.K. et al. Ubiquitin-activating enzyme inhibition induces an unfolded protein response and overcomes drug resistance in myeloma. *Blood* 2019;133(14):1572–84. DOI: 10.1182/blood-2018-06-859686.
- Kimura H., Caturegli P., Takahashi M., Suzuki K. New Insights into the Function of the Immunoproteasome in Immune and Nonimmune Cells. *J Immunol Res* 2015;2015:541984. DOI: 10.1155/2015/541984.
- Fabre C., Mimura N., Bobb K. et al. Dual inhibition of canonical and noncanonical NF- $\kappa$ B pathways demonstrates significant antitumor activities in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2012;18(17):4669–81. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0779.
- Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W. et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352(24):2487–98. DOI: 10.1056/NEJMoa043445.
- San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359(9):906–17. DOI: 10.1056/NEJMoa0801479.
- 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.
- 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;S1470-2045(19):30152–4. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30152-4.
- Mu S.D., Ai L.S., Qin Y., Hu Y. Subcutaneous versus intravenous bortezomib administration for multiple myeloma patients: a meta-analysis. *Curr Med Sci* 2018;38(1):43–50. DOI: 10.1007/s11596-018-1844-y.
- Tan C.R.C., Abdul-Majeed S., Cael B., Barta S.K. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of bortezomib. *Clin Pharmacokinet* 2019;58(2):157–68. DOI: 10.1007/s40262-018-0679-9.
- Gupta N., Hanley M.J., Xia C. et al. Clinical pharmacology of ixazomib: the first oral proteasome inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2019;58(4):431–49. DOI: 10.1007/s40262-018-0702-1.
- Khan M.L., Stewart A.K. Carfilzomib: a novel second-generation proteasome inhibitor. *Future Oncol* 2011;7(5):607–12. DOI: 10.2217/fon.11.42.
- Wang Z., Yang J., Kirk C. et al. Clinical pharmacokinetics, metabolism, and drug-drug interaction of carfilzomib. *Drug Metab Dispos* 2013;41(1):230–7. DOI: 10.1124/dmd.112.047662.
- 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.
- Hajek 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Facon T., Lee J.H., Moreau P. et al. Randomized phase 3 study of carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible, NDMM patients. *Blood* 2019. DOI: 10.1182/blood-2018-09-874396.
- Zimmerman T., Raje N.S., Vij R. et al. Final results of a phase 2 trial of extended treatment (tx) with carfilzomib (CFZ), lenalidomide (LEN), and dexamethasone (KRd) plus autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). *ASH* 2016. *Blood* 2016;128:675.
- Gay F.M., Cerrato Ch., Scalabrini D.R. et al. Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone (KRd) induction-autologous transplant (ASCT)-Krd consolidation vs KRd 12 cycles vs carfilzomib-cyclophosphamide-dexamethasone (KCd) induction-ASCT-KCd consolidation: analysis of the randomized forte trial in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). *ASH* 2018. *Blood* 2018;132:121. DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-112093.
- Gay F.M., Scalabrini D.R., Belotti A. et al. Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone (KRd) vs carfilzomib-cyclophosphamide-dexamethasone (KCd) induction: planned interim analysis of the randomized FORTE trial in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). *ASCO* 2017. *J Clin Oncol* 2017;35(15\_suppl):8003. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.8003.
- Zhao F., Yang B., Wang J. et al. Incidence and risk of cardiac toxicities in patients

- with relapsed and refractory multiple myeloma treated with carfilzomib. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:1525–31. DOI: 10.2147/DDDT.S159818.
32. Bringhen S., Milan A., D'Agostino M. et al. Prevention, monitoring and treatment of cardiovascular adverse events in myeloma patients receiving carfilzomib A consensus paper by the European Myeloma Network and the Italian Society of Arterial Hypertension. *J Intern Med* 2019. DOI: 10.1111/joim.12882.
  33. Richardson P.G., Zweegman S., O'Donnell E.K. et al. Ixazomib for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19(17):1949–68. DOI: 10.1080/14656566.2018.1528229.
  34. 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.CAN-09-2766.
  35. Richardson P.G., Avet-Loiseau H., Antonio Palumbo A. et al. Efficacy and safety of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone (IRd) vs placebo-Rd in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) by cytogenetic risk status in the global phase III TOURMALINE-MM1 study. ASCO 2016. *J Clin Oncol* 2016;34(15\_suppl):8018–8. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15\_suppl.8018.
  36. 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.
  37. Dimopoulos M.A., Gay F., Schjesvold F. et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10168):253–64. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)33003-4.
  38. Harrison S.J., Mainwaring P., Price T. et al. Phase I clinical trial of marizomib (NPI-0052) in patients with advanced malignancies including multiple myeloma: study NPI-0052-102 final results. *Clin Cancer Res* 2016;22(18):4559–66. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2616.
  39. Spencer A., Harrison S., Zonder J. et al. A phase I clinical trial evaluating marizomib, pomalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma (NPI-0052-107): final study results. *Br J Haematol* 2018;180(1):41–51. DOI: 10.1111/bjh.14987.
  40. Sanchez E., Li M., Wang C.S. et al. Anti-angiogenic and anti-multiple myeloma effects of oprozomib (OPZ) alone and in combination with pomalidomide (Pom) and/or dexamethasone (Dex). *Leuk Res* 2017;57:45–54. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.03.002.
  41. Berkers C.R., Leestemaker Y., Schuurman K.G. et al. Probing the specificity and activity profiles of the proteasome inhibitors bortezomib and delanzomib. *Mol Pharm* 2012;9(5):1126–35. DOI: 10.1021/mp2004143.
  42. Vogl D.T., Martin T.G., Vij R. et al. Phase I/II study of the novel proteasome inhibitor delanzomib (CEP-18770) for relapsed and refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2017;58(8):1872–9. DOI: 10.1080/10428194.2016.1263842.
  43. Chauhan D., Tian Z., Zhou B. et al. *In vitro* and *in vivo* selective antitumor activity of a novel orally bioavailable proteasome inhibitor MLN9708 against multiple myeloma cells. *Clin Cancer Res* 2011;17(16):5311–21. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0476.
  44. Besse A., Besse L., Kraus M. et al. Proteasome inhibition in multiple myeloma: head-to-head comparison of currently available proteasome inhibitors. *Cell Chem Biol* 2019;26(3):340–51. DOI: 10.1016/j.chembiol.2018.11.007.

**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.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.