

## ОБЗОРЫ

## REVIEWS

## Новые возможности лечения рецидивов и рефрактерной множественной миеломы (обзор литературы)

О.М. Вотякова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

## РЕФЕРАТ

Несмотря на улучшение результатов лечения больных с впервые диагностированной множественной миеломой (ММ) благодаря внедрению в клиническую практику новых лекарственных препаратов и высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, рецидивы неизбежно наступают у всех больных. Применение иммуномодулирующих препаратов (талидомида, леналидомида) и ингибитора протеасом бортезомиба позволило улучшить результаты лечения рецидивов ММ. Тем не менее развиваются повторные рецидивы и рефрактерность болезни к этим препаратам. Для этой категории больных необходимы новые лечебные стратегии, включая разработку более эффективных агентов среди существующих классов противомиеломных препаратов, исследование рациональной комбинации новых и традиционных лекарственных средств, а также поиск новых мишеней для препаратов, эффективных при ММ. В обзоре представлены основные клинические данные по эффективности и безопасности наиболее перспективных новых ингибиторов протеасом (карфилзомиба, иксазомиба), иммуномодулирующего препарата следующего поколения помалидомида, моноклональных антител (даратумумаба и элотузумаба).

**Ключевые слова:** ингибиторы протеасом, иммуномодулирующие препараты, моноклональные антитела, множественная миелома.

**Получено:** 14 марта 2017 г.

**Принято в печать:** 20 июня 2017 г.

*Для переписки:* Ольга Михайловна Вотякова, канд. мед. наук, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: 8(499)324-92-09; e-mail: omvtk@yandex.ru

*Для цитирования:* Вотякова О.М. Новые возможности лечения рецидивов и рефрактерной множественной миеломы (обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2017;10(4):425–34.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-425-434

## New Possibilities of Treatment for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Literature Review

OM Votyakova

NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

## ABSTRACT

Despite improvements in the treatment of patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM) through the introduction of new drugs and high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation, relapses are still inevitable in all patients. The use of immunomodulatory agents (thalidomide, lenalidomide) and proteasome inhibitor bortezomib has improved the treatment of relapses. However, the disease progression lead to repeated relapses and eventually refractory MM. For these patients new therapeutic strategies are needed, including the development of more effective drugs within the existing classes and the study of new combinations, as well as searching new targets for the treatment of MM. We present the key clinical data on the efficacy and safety of the most promising proteasome inhibitors (carfilzomib, ixazomib), new generation immunomodulatory drug pomalidomide, and monoclonal antibodies (daratumumab and elotuzumab).

**Keywords:** proteasome inhibitors, immunomodulatory medication, monoclonal antibodies, multiple myeloma.

**Received:** March 14, 2017

**Accepted:** June 20, 2017

*For correspondence:* Ol'ga Mikhailovna Votyakova, PhD, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: 8(499)324-92-09; e-mail: omvtk@yandex.ru 24

*For citation:* Votyakova OM. New Possibilities of Treatment for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Literature Review. Clinical oncohematology. 2017;10(4):425–34 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-425-434



## ВВЕДЕНИЕ

Прогресс в понимании патогенеза множественной миеломы (ММ) стал основой для создания новых лекарственных средств, используемых при этой злокачественной опухоли. Значительные успехи в лечении больных ММ за последнее десятилетие связаны с использованием высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) и внедрением новых лекарственных препаратов в клиническую практику, как в первую линию терапии, так и для лечения рецидивов. Использование новых лекарственных средств у больных с впервые диагностированной ММ увеличило продолжительность жизни больных. По данным клиники Мейо, медиана общей выживаемости (ОВ) у больных, диагноз которым был установлен с 2001 по 2005 г., составляла 4,6 года. Увеличение медианы ОВ до 6,1 года отмечено у больных с впервые диагностированной ММ с 2006 по 2010 г. В это время большинство из них получало лечение на основе талидомида, бортезомиба или леналидомида [1]. Несмотря на успехи в лечении, ММ остается неизлечимой болезнью с повторными рецидивами и развитием рефрактерности опухоли к лекарственным средствам различных классов.

Показанием к началу лечения являются признаки клинического рецидива: гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, нарастание остеодеструктивного процесса, появление или увеличение размеров костных либо внекостных плазмочитом, синдрома гипервязкости, требующего лечения [2].

При иммунохимическом рецидиве или прогрессировании, когда отмечается нарастание уровня моноклонального белка в отсутствие симптомов, характерных для миеломы, оправдана выжидательная тактика. Возобновление противоопухолевого лечения в этой ситуации показано при быстром нарастании парапротеина. При иммунохимическом рецидиве лечение начинают, если время удвоения моноклонального белка составляет 2 мес. или менее. Клиническое значение имеет увеличение уровня моноклонального белка в сыворотке на 10 г/л и более, в моче — на 500 мг в сутки и более. Кроме того, важное значение имеет увеличение уровня вовлеченных свободных легких цепей иммуноглобулинов на 200 мг/л и более (при аномальном соотношении к/λ) или увеличение более чем на 25 % [3].

Выбор программы лечения рецидивов зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию. При поздних рецидивах спустя 6–12 мес. после предшествующего лечения и отсутствии токсичности после противоопухолевой терапии, используемой в первой линии, возможно ее повторение. При ранних рецидивах и рефрактерной ММ необходима смена программы лечения с включением препаратов с другим механизмом действия [2].

Новые лекарственные средства бортезомиб и леналидомид являются базисными препаратами для лечения рецидивов. В клинических исследованиях

III фазы показано, что терапия бортезомибом и комбинация леналидомида с дексаметазоном увеличивают продолжительность жизни больных. При использовании бортезомиба при рецидивах и рефрактерной ММ медиана ОВ составила 29,8 мес., медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 6 мес. При лечении леналидомидом и дексаметазоном медиана ОВ достигла 35 мес., а медиана ВБП составила 11 мес. [4–7].

При каждом последующем рецидиве длительность ремиссий становится все короче и в результате развивается рефрактерный рецидив [8]. Рефрактерную миелому диагностируют у больных, у которых минимальный эффект не достигнут ни при первоначальной терапии, ни при терапии «спасения», или у пациентов с прогрессированием в течение 60 дней после последнего лечения. Первично-рефрактерной считают болезнь, при которой не удается достичь минимального или более глубокого ответа на любую противоопухолевую терапию [3]. Понятие двойной рефрактерности при ММ включает резистентность к ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам [9]. Пациенты с миеломой, рефрактерной к бортезомибу и иммуномодулирующим препаратам (талидомиду или леналидомиду), при развитии рецидивов имеют плохой прогноз и короткую продолжительность жизни. Медиана ОВ у этой категории больных составляет 9 мес., а медиана бессобытийной выживаемости — 5 мес. [10].

Предположительно, развитие резистентности опухолевых клеток в процессе лечения ММ — это сложный процесс, вовлекающий ряд механизмов. Детальные молекулярные исследования образцов опухоли при миеломе позволили выявить множественные гетерогенные клональные популяции миеломных клеток, которые формировались в процессе лечения [11, 12]. Кроме того, в течение длительного времени может происходить переключение доминирующего клона. Комплекс генетических нарушений и клональная эволюция при ММ во время лечения, как полагают, способствуют развитию лекарственной резистентности и рецидивов [13]. Наличие клональной гетерогенности и клональной эволюции опухоли при развитии каждого рецидива подкрепляет мнение о целесообразности смены терапии при развитии рецидивов, использования комбинаций препаратов с различным механизмом действия, а также важность достижения глубокой ремиссии как в первой линии терапии, так и в рецидиве [14].

Клинические исследования, проведенные в последние годы, показали возможность достижения глубокой ремиссии у больных с рецидивами при использовании новых лекарственных средств. В нескольких исследованиях продемонстрирована эффективность и хорошая переносимость комбинаций из трех препаратов («триплетов») [15–18]. Наиболее перспективными представляются ингибиторы протеасом второго поколения (карфилзомиб и иксазомиб), иммуномодулирующий препарат следующего поколения помалидомид, моноклональные антитела. К последним относятся даратумумаб, действие которого направлено на CD38, и элутузумаб, специфической мишенью которого служит антиген SLAMF7 из семейства сигнальных молекул, активирующих лимфоциты.



Частота ремиссий была значительно выше в группе больных, получавших карфилзомиб, по сравнению с контрольной (87,1 и 66,7 % соответственно;  $p < 0,001$ ). ПР достигались значительно чаще в группе карфилзомиба, чем в контрольной (31,8 и 9,3 % соответственно;  $p < 0,001$ ). Частота сПР составила 14,1 и 4,3 % соответственно. Медиана длительности ответа также была более продолжительной в группе карфилзомиба (28,6 мес.), чем в контрольной (21,2 мес.).

Медиана ВБП составила 26,3 мес. в группе больных, получавших карфилзомиб, и 17,6 мес. — в контрольной ( $p = 0,001$ ) [15]. Улучшение показателей ВБП отмечено и у больных с высоким цитогенетическим риском, получавших карфилзомиб. Медиана ВБП достигла почти 2 лет (23,1 мес.), что больше медианы ВБП в контрольной группе на 9 мес. (13,9 мес.) ( $p = 0,083$ ). В группу высокого риска входили больные с  $t(4;14)$ ,  $t(14;16)$  и с делецией 17p, выявляемой более чем в 60 % плазматических клеток костного мозга. В группе стандартного цитогенетического риска медиана ВБП составила в группе карфилзомиба 29,6 мес., в контрольной — 19,6 мес. ( $p = 0,004$ ). Таким образом, лечение по схеме KRd улучшает результаты лечения больных ММ высокого риска, но полностью не преодолевает неблагоприятное влияние этих цитогенетических аномалий [22].

Нежелательные явления III степени и выше отмечены у 83,7 % больных в группе карфилзомиба и у 80,7 % — в контрольной. Лечение было прервано из-за нежелательных явлений у 15,3 и 17,7 % больных соответственно. Частота периферической нейропатии была практически одинаковой в обеих группах. Другие негематологические осложнения III–IV степени встречались чаще при лечении карфилзомибом, чем в контрольной группе, и включали одышку (2,8 и 1,8 % соответственно), сердечную недостаточность (3,8 и 1,8 %), ишемическую болезнь сердца (3,3 и 2,1 %), гипертензию (4,3 и 1,8 %), острую почечную недостаточность (3,3 и 3,1 %) [15].

Значение этого исследования заключается в том, что оно было первым, в котором показаны значительное преимущество и удовлетворительная переносимость комбинации ингибитора протеасом и иммуномодулирующего препарата при рецидивах ММ. Комбинация карфилзомиба с леналидомидом и дексаметазоном одобрена FDA и EMA для лечения рецидивов ММ. В России данная комбинация препаратов получила одобрение для лечения больных с рецидивами ММ, получившими одну предшествующую линию терапии.

#### Схемы лечения

- **Карфилзомиб** — 20 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 2-й дни, далее в дозе 27 мг/м<sup>2</sup> на 8, 9, 15 и 16-й дни только в 1-м цикле, в дозе 27 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2, 8, 9, 15 и 16-й дни в циклах 2–12. Начиная с 13-го цикла — в дозе 27 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2, 15 и 16-й дни.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

- **Карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон (KRd):**

Карфилзомиб — 20 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 2-й дни, далее в дозе 27 мг/м<sup>2</sup> на 8, 9, 15 и 16-й дни только в 1-м

цикле, в дозе 27 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2, 8, 9, 15 и 16-й дни в циклах 2–12. Начиная с 13-го цикла — в дозе 27 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2, 15 и 16-й дни. Введение карфилзомиба прекращается после 18-го цикла.

Леналидомид — 25 мг внутрь в 1–21-й дни.

Дексаметазон — 40 мг внутрь или в/в в 1, 8, 15 и 22-й дни.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

## ИКСАЗОМИБ

Иксазомиб — ингибитор протеасом для приема внутрь. Препарат является производным борной кислоты. Химическая структура и фармакологические свойства иксазомиба принципиально отличаются от соответствующих свойств бортезомиба [23, 24]. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании TOURMALINE-MM1 сравнивалась эффективность комбинации иксазомиба с леналидомидом и дексаметазоном и комбинации, включающей плацебо, леналидомид и дексаметазон (контрольная группа), у 772 больных с рецидивами и рефрактерной ММ после 1–3 линий терапии. Большинство больных (69 %) ранее получали бортезомиб, только 12 % — леналидомид. Пациенты с рефрактерностью к леналидомиду или ингибиторам протеасом, с наличием признаков периферической нейропатии I степени с болевым синдромом или II степени и выше в исследование не включались. Лечение талидомидом ранее проводилось 44 % больных, у 21 % из них отмечена рефрактерность к этому препарату [16].

Иксазомиб использовали в дозе 4 мг в 1, 8 и 15-й дни. В контрольной группе пациенты получали плацебо в те же дни. Кроме того, все больные получали леналидомид в дозе 25 мг в 1–21-й день (при клиренсе креатинина  $\leq 60$  или  $\geq 50$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — в дозе 10 мг) и дексаметазон в дозе 40 мг внутрь в 1, 8, 15 и 22-й дни 28-дневного цикла. Терапия продолжалась до прогрессирования болезни или развития непереносимости лечения. Профилактика тромбозов была обязательной у всех больных.

Общая эффективность лечения была выше в группе иксазомиба (78 %) в сравнении с группой плацебо (72 %;  $p = 0,04$ ). Частота ПР и охЧР составила 48 и 39 % соответственно ( $p = 0,01$ ). ПР в группе иксазомиба достигнуты у 12 % больных, а в группе плацебо этот показатель составил 7 % ( $p = 0,02$ ). Противоопухолевый ответ был более длительным в группе иксазомиба, чем в контрольной группе, медианы длительности сохранения ответа составили 20,5 и 15 мес. соответственно.

При медиане наблюдения 14,7 мес. ВБП была больше в группе иксазомиба по сравнению с контрольной, медианы ВБП составили 20,6 и 14,7 мес. соответственно ( $p = 0,01$ ). При медиане наблюдения 23 мес. медиана ОВ не достигнута ни в одной из групп, наблюдение продолжается.

Особый интерес представляют данные, полученные в исследовании эффективности комбинации иксазомиба с леналидомидом и дексаметазоном (IRd)

в подгруппе больных с высоким цитогенетическим риском. При использовании комбинации IRd медиана ВБП составила 21,4 мес., в группе плацебо — 9,7 мес. (отношение рисков [ОР] 0,54;  $p = 0,02$ ). В подгруппе больных с делецией 17p медиана ВБП составила 21,4 мес. при лечении иксазомибом и 9,7 мес. в контрольной группе (ОР 0,6). У больных с t(4;14) без делеции 17p медиана ВБП составила 18,5 мес. в группе иксазомиба и 12 мес. — в контрольной (ОР 0,65).

Переносимость комбинации иксазомиба с леналидомидом и дексаметазоном была удовлетворительной. Частота серьезных нежелательных явлений в обеих группах была сходной (47 % в группе иксазомиба и 49 % в контрольной). Тромбоцитопения III–IV степени более часто встречалась в группе иксазомиба (19 %), чем в группе плацебо (9 %). Сыпь наблюдалась чаще в группе иксазомиба, чем в контрольной (у 36 и 23 % больных соответственно), как и нежелательные явления со стороны ЖКТ, которые были преимущественно легкой степени тяжести. Частота развития периферической нейропатии составила 27 % в группе иксазомиба и 22 % в группе плацебо (нейропатия III степени наблюдалась у 2 % больных в каждой группе) [16].

Добавление иксазомиба к комбинации леналидомида с дексаметазоном существенно улучшило показатели ВБП, дополнительная токсичность встречалась редко. Комбинация иксазомиба с леналидомидом и дексаметазоном была одобрена FDA и EMA для лечения больных с рецидивами ММ, которые получили одну и более линий предшествующей терапии. В России ожидается регистрация препарата. Следует отметить клиническую эффективность данной комбинации в сочетании с приемлемым профилем токсичности и удобством ее использования, поскольку все три препарата применяются внутрь.

#### Схема лечения

##### ● Иксазомиб + леналидомид + дексаметазон (IxaRd):

Иксазомиб — 4 мг внутрь в 1, 8 и 15-й дни.

Леналидомид — 25 мг внутрь в 1–21-й дни.

Дексаметазон — 40 мг внутрь в 1, 8, 15 и 22-й дни.

Лечение возобновляется на 29-й день.

## ПОМАЛИДОМИД

Помалидомид — иммуномодулирующий препарат третьего поколения, продемонстрировавший эффективность при ММ, рефрактерной к леналидомиду и бортезомибу.

В крупном рандомизированном исследовании III фазы ММ-003 сравнивали эффективность комбинации помалидомида и дексаметазона в низкой дозе с только дексаметазоном в высокой дозе (монорежим) [25]. В исследовании участвовало 445 пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ. В исследование включались пациенты, ранее получившие 2 и более линий терапии с леналидомидом и/или бортезомибом (отдельно или в комбинации), адекватное предшествующее лечение алкилирующими препаратами (ВДХТ с аутоТГСК или 6 циклов и более). Больные в этом исследовании получили от 2 до 17 линий предшеству-

ющей терапии (медиана 5 линий). У большинства из них (75 %) отмечалась рефрактерность к бортезомибу и леналидомиду.

Пациенты были рандомизированы для лечения помалидомидом 4 мг в сутки в течение 21 дня 28-дневного цикла и дексаметазоном в низкой дозе или только дексаметазоном в высокой дозе (40 мг) в 1–4, 9–12 и 17–20-й дни. Дозу дексаметазона снижали до 20 мг/сут у пациентов старше 75 лет. Анти-тромботическая профилактика была обязательной у всех больных в группе помалидомида, а в группе дексаметазона ее проводили только при высоком риске тромбоза. Лечение продолжалось до прогрессирования болезни или развития неприемлемой токсичности. При прогрессировании ММ во время лечения дексаметазоном в высокой дозе больные могли получать помалидомид в той же дозе, но без дексаметазона.

Общая эффективность лечения помалидомидом и дексаметазоном была значительно выше (31 %), чем только дексаметазоном в высокой дозе (10 %) ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, отмечено улучшение показателей выживаемости при использовании сочетания препаратов по сравнению с монотерапией дексаметазоном в высокой дозе. При медиане наблюдения 10 мес. медианы ВБП составили 4 и 1,9 мес. ( $p < 0,0001$ ), ОВ — 12,7 и 8,1 мес. соответственно ( $p = 0,0285$ ). Улучшение показателей ОВ при лечении помалидомидом и дексаметазоном было значительным, несмотря на то что ко времени проведения анализа 50 % пациентов, рандомизированных в группу дексаметазона, уже получали помалидомид [25].

При медиане наблюдения 15,4 мес. медианы ВБП не изменились, а разница в медианах ОВ увеличилась до 5 мес. и составила в группе помалидомида и дексаметазона в низкой дозе 13,1 мес., а в группе только дексаметазона в высокой дозе — 8,1 мес. ( $p = 0,009$ ) [26]. Улучшение показателей ВБП и ОВ при лечении помалидомидом и дексаметазоном в низкой дозе по сравнению с монотерапией дексаметазоном в высокой дозе не зависело от рефрактерности к леналидомиду и бортезомибу и от их применения в последней линии терапии [25]. Кроме того, показано преимущество использования комбинации препаратов по сравнению с дексаметазоном в подгруппе больных с высоким цитогенетическим риском и с делецией 17p. Комбинация двух препаратов значительно улучшила как непосредственную эффективность лечения, так и показатели ВБП и ОВ. Улучшение ВБП отмечено и в группе больных с t(4;14) при лечении помалидомидом и дексаметазоном по сравнению с монотерапией дексаметазоном в высокой дозе [26].

Помалидомид в комбинации с дексаметазоном имеет управляемый профиль токсичности у пациентов с рецидивами ММ после многочисленных предшествующих линий химиотерапии. Как и у леналидомида, наиболее частым проявлением токсичности является миелосупрессия. В исследовании ММ-003 из гематологических нежелательных явлений III–IV степени нейтропения отмечена у 48 % больных, частота анемии составила 33 %, тромбоцитопения — 22 %. Фебрильная нейтропения наблюдалась сравнительно редко (9 %). Наиболее

частыми негематологическими нежелательными явлениями III–IV степени были инфекции (33 %) и пневмония (14 %) [25].

На основании результатов исследования MM-003 помалидомид был одобрен в 2013 г. FDA (США) и ЕМА (Евросоюз), а в 2015 г. в России для лечения больных с рецидивами и рефрактерной ММ, которые получили не менее двух линий предшествующей терапии, включая леналидомид и бортезомиб, с прогрессированием после последнего варианта лечения.

Терапию помалидомидом в сочетании с низкими дозами дексаметазона рекомендуется проводить длительно, до прогрессирования заболевания. При достижении плато ответа следует рассмотреть возможность снижения дозы дексаметазона для улучшения переносимости длительного лечения [27].

В отличие от леналидомида доза помалидомида не зависит от функции почек. До выведения из организма помалидомид метаболизируется в печени, и в отличие от леналидомида только 2 % неизмененного препарата выводятся с мочой. У больных с почечной недостаточностью не требуется изменения дозы помалидомида, тем не менее лечение этой категории пациентов требует особого внимания. В дни гемодиализа препарат следует принимать после процедуры [28].

Хотя комбинация помалидомида и дексаметазона эффективна при рецидивах и рефрактерной ММ, добавление циклофосфида и бортезомиба позволяет увеличить глубину противоопухолевого ответа.

В рандомизированном исследовании II фазы оценена эффективность добавления циклофосфида к комбинации помалидомида и дексаметазона у 70 больных ММ, рефрактерной к леналидомиду. В исследуемой группе кроме помалидомида и дексаметазона больные дополнительно получали циклофосфид в дозе 400 мг внутрь 1 раз в неделю в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла. В контрольной группе лечение проводилось помалидомидом в стандартном режиме в сочетании с дексаметазоном в низкой дозе. Результаты этого исследования показали, что комбинация циклофосфида, помалидомида и дексаметазона превосходит сочетание помалидомида с дексаметазоном по частоте ремиссий и улучшает ВБП. Ремиссии в группе с добавлением циклофосфида достигнуты у 64,7 % больных, в контрольной группе — у 38,9 % ( $p = 0,035$ ); медианы ВБП составили 9,5 и 4,4 мес. соответственно ( $p = 0,106$ ). Токсичность была в основном гематологическая, статистически значимых различий по нежелательным явлениям при добавлении циклофосфида по сравнению с контрольной группой не выявлено. В исследовании показана эффективность трехкомпонентной схемы с препаратами для приема внутрь, включавшей помалидомид, циклофосфид и дексаметазон, у больных с ММ, рефрактерной к леналидомиду [29].

В рандомизированном исследовании I–II фазы оценивали максимально переносимые дозы, переносимость и эффективность комбинации помалидомида, бортезомиба, вводимого еженедельно, и дексаметазона (PVD) у больных с рецидивами ММ, рефрактерной к леналидомиду. Во II фазе исследо-

вания больные получали помалидомид в дозе 4 мг с 1-го по 21-й день, бортезомиб в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в или п/к и дексаметазон 40 мг внутрь 1 раз в неделю в 28-дневном цикле. Эффективность оценена у 42 больных с рефрактерностью к леналидомиду. Ремиссии получены у 81 % больных, включая 38 % охЧР и более глубокой ремиссии. Медиана ВБП составила 17,7 мес. [30].

К сожалению, и к новым иммуномодулирующим препаратам и ингибиторам протеасом развивается рефрактерность. Согласно опубликованным данным, у больных ММ, рефрактерных к ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам или получивших 3 и более линий терапии, включая ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты, при двойной рефрактерности медиана ОВ составляет 7,5 мес., при рефрактерности к 3 или 4 новым препаратам — 5,1 мес. [9].

Таким образом, необходимы принципиально новые подходы к лечению больных ММ, рефрактерной к ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам. Исследования последних лет показали, что таким подходом может быть использование моноклональных антител. В зависимости от мишени, на которую направлено действие моноклональных антител при ММ, все изучаемые антитела можно разделить на три группы. Первая группа антител направлена против поверхностных антигенов, экспрессируемых на миеломных клетках. Вторая группа антител направлена против сигнальных молекул, играющих важную роль в прогрессировании опухоли. К третьей группе относятся ингибиторы иммунных контрольных точек. За последние годы два моноклональных антитела — элутузумаб и даратумумаб — одобрены FDA для лечения рецидивов и рефрактерной ММ [14].

#### Схема лечения

##### ● Помалидомид + дексаметазон:

Помалидомид — 4 мг внутрь в 1–21-й дни.

Дексаметазон — 40 мг внутрь в 1, 8, 15 и 22-й дни.

Лечение возобновляется на 29-й день.

## ЭЛОТУЗУМАБ

Элутузумаб — гуманизированное моноклональное антитело IgG1, специфической мишенью для которого является антиген SLAMF7, относящийся к семейству сигнальных молекул, активирующих лимфоциты. Высокая экспрессия этого антигена выявлена на миеломных клетках и естественных киллерах (NK).

Элутузумаб обладает двойным механизмом действия. Во-первых, связываясь с рецептором SLAMF на NK-клетках, препарат активирует их, а они, в свою очередь, осуществляют лизис клеток ММ. Во-вторых, элутузумаб связывается с SLAMF7 на миеломных клетках при участии CD16 и вызывает лизис миеломных клеток путем антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности [31, 32].

Эффективность элутузумаба была показана в рандомизированном исследовании III фазы ELOQUENT-2, в котором сравнивали комбинацию леналидомида и дексаметазона с элутузумабом и комбинацию лена-

лидомид и дексаметазона у 646 пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ [17]. Следует отметить, что число больных, ранее получавших леналидомид, было не более 10 % и у них не было рефрактерности к лечению этим препаратом ранее. Примерно у  $1/3$  (35 %) больных отмечалась резистентность к терапии последней линии, включая рефрактерность к бортезомибу (22 %) и талидомиду (10 %). Элотузумаб вводили в дозе 10 мг/кг в/в 1 раз в неделю в 1-м и 2-м циклах, затем — каждые 2 нед. Леналидомид и дексаметазон назначали согласно стандартной 28-дневной схеме.

Общая эффективность в группе, получавшей элотузумаб, составила 79 %, в группе без элотузумаба — 66 % ( $p = 0,0002$ ); медиана ВБП была 19,4 и 14,9 мес. соответственно ( $p = 0,0004$ ). Улучшение ВБП в группе элотузумаба отмечено во всех анализируемых подгруппах, включая больных с высоким риском. Подгруппа высокого риска включала пациентов со II–III стадией болезни по международной системе стадирования (ISS), а также больных с цитогенетическими аномалиями  $t(4;14)$  или  $del(17p)$ . Наибольшее преимущество показано в подгруппе больных с рефрактерностью к последней линии терапии, включая бортезомиб [17]. Медианы ВБП составили 18,4 и 11,1 мес. в группах элотузумаба и контрольной соответственно. Также у данной категории пациентов отмечено наибольшее преимущество в ОВ: медианы ОВ составили 43,7 мес. в группе элотузумаба и 25,9 мес. — в контрольной [33].

Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени в обеих группах были лимфоцитопения, нейтропения, пневмония и утомляемость. Инфузионные реакции развились у 10 % больных, получавших элотузумаб, в большинстве случаев I–II степени [17]. В целом препарат характеризуется благоприятным профилем безопасности.

Таким образом, ELOQUENT-2 было первым исследованием, показавшим преимущество добавления моноклонального антитела к традиционной терапии ММ. Элотузумаб в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном получил одобрение FDA, EMA и в России для лечения больных ММ, получивших одну или несколько линий предшествующей терапии.

#### Схема лечения

##### ● Элотузумаб + леналидомид + дексаметазон (ERd):

Элотузумаб — 10 мг/кг в/в в 1, 8, 15 и 22-й дни в 1-м и 2-м циклах, в 1-й и 15-й дни в 3-м и последующих циклах.

Леналидомид — 25 мг внутрь в 1–21-й дни.

Дексаметазон — 28 мг внутрь в 1, 8, 15 и 22-й дни в 1-м и 2-м циклах, 28 мг в 1-й и 15-й дни, 40 мг на 8-й и 22-й дни в 3-м и последующих циклах.

Лечение возобновляется на 29-й день.

- В дни введения элотузумаба за 45–90 мин назначается премедикация: дексаметазон 8 мг в/в, блокатор  $H_1$ -рецепторов (дифенгидрамин 25–50 мг внутрь или в/в либо аналогичный препарат), блокатор  $H_2$ -рецепторов (ранитидин 50 мг в/в или 150 мг внутрь либо аналогичный препарат), парацетамол 650–1000 мг внутрь.

## ДАРАТУМУМАБ

Одним из наиболее перспективных моноклональных антител является даратумумаб. Даратумумаб — человеческое (гуманизированное) моноклональное антитело IgG1κ, действующее на трансмембранный гликопротеид CD38, высокая экспрессия которого отмечается на миеломных клетках [34]. Доклинические исследования показали, что даратумумаб индуцировал гибель опухолевых клеток с помощью различных механизмов, включая как прямой, так и опосредованные эффекты. Иммуноопосредованная активность даратумумаба реализуется путем комплементзависимой цитотоксичности, антителозависимого клеточного фагоцитоза и антителозависимой клеточной цитотоксичности [35–37]. После перекрестного связывания с CD38 на поверхности миеломных клеток даратумумаб вызывает их апоптоз [38]. Иммуномодулирующий эффект проявляется в виде уменьшения иммуносупрессии и, в меньшей степени, за счет ингибирования ферментативной активности CD38 [39].

В 2 клинических исследованиях SIRIUS и GEN501 была показана высокая клиническая активность и хорошая переносимость монотерапии даратумумабом у больных с рецидивами и рефрактерной ММ, получивших массивную предшествующую терапию [40, 41].

Объединенные данные этих исследований позволили включить в анализ результаты лечения 148 пациентов, получавших даратумумаб в дозе 16 мг/кг [42]. Больные в этом исследовании получили от 2 до 14 линий предшествующей терапии (медиана 5 линий), включая ингибиторы протеасом (100 %) и иммуномодулирующие препараты (99 %). Двойная рефрактерность к иммуномодуляторам и ингибиторам протеасом наблюдалась у 86,5 % больных, включая рефрактерность к препаратам последнего поколения. Рефрактерность к помалидомиду отмечена у 55 % больных, к карфилзомибу — у 39 %.

Общая эффективность лечения составила 31 %, включая ПР у 4,7 % больных, охЧР и более глубокий ответ достигнуты у 13,5 % больных. Стабилизация и минимальный ответ получены у 52 % пациентов. Медиана длительности сохранения ответа составила 7,5 мес. При медиане наблюдения 20,7 мес. медианы ВБП и ОВ составили 4 и 20,1 мес. соответственно.

В группе больных с ремиссией медиана ОВ не достигнута. При достижении стабилизации или минимальном ответе медиана ОВ составила 18,5 мес., у больных с прогрессированием — 3,7 мес. Показано благоприятное действие даратумумаба даже при стабилизации болезни или достижении минимального ответа.

Переносимость даратумумаба была удовлетворительной. Среди нежелательных явлений III степени и выше наиболее частыми были анемия (17,6 %), тромбоцитопения (14,2 %) и нейтропения (10,1 %). Анемия и тромбоцитопения чаще развивались у больных, не ответивших на лечение, чем у больных с эффектом терапии. Инфузионные реакции развились у 48 % пациентов, в большинстве случаев I–II степени. Реакции на инфузии III степени отмечены у 0,7 % больных [42].



и при развитии рецидивов значительно улучшило результаты лечения больных. Тем не менее развиваются повторные рецидивы и рефрактерность к этим препаратам. В связи с этим требуются новые, более эффективные лекарственные средства как среди существующих классов противомиеломных препаратов, так и с другим механизмом действия. Кроме того, необходим поиск эффективных комбинаций новых и традиционных лекарственных средств.

Исследования, проведенные в последние годы, показали более высокую эффективность при рецидивах ММ комбинаций из трех препаратов, включавших леналидомид с дексаметазоном и ингибиторы протеасом нового поколения карфилзомиб (ASPIRE), иксазомиб (TOURMALINE-MM1) или моноклональные антитела элутузумаб (ELOQUENT-2), в сравнении с комбинацией леналидомида и дексаметазона. В исследовании ENDEAVOR комбинация карфилзомиба с дексаметазоном продемонстрировала более высокую эффективность по сравнению с бортезомибом в сочетании с дексаметазоном. Возможно, «триплеты» леналидомида с дексаметазоном и новыми препаратами (карфилзомибом, иксазомибом, элутузумабом) будут внедрены в клиническую практику и частично заменят комбинацию леналидомида с дексаметазоном.

У больных ММ, рефрактерной к бортезомибу и леналидомиду, показана эффективность иммуномодулирующего препарата третьего поколения помалидомида в сочетании с дексаметазоном и моноклональным антителом даратумумабом в монорежиме. Эти комбинации могут быть использованы у больных ММ с двойной рефрактерностью.

Результаты недавно опубликованных исследований CASTOR и POLLUX демонстрируют высокую эффективность комбинаций даратумумаба с традиционными методами лечения (бортезомибом и дексаметазоном, а также леналидомидом и дексаметазоном) в первом рецидиве. Возможно, комбинации даратумумаба с леналидомидом и дексаметазоном или бортезомибом и дексаметазоном будут использованы на более ранних этапах болезни.

Таким образом, внедрение в клиническую практику новых таргетных препаратов: ингибиторов протеасом (карфилзомиб, иксазомиб), иммуномодулирующего препарата (помалидомид), моноклональных антител (даратумумаб, элутузумаб) — улучшит результаты лечения больных с рецидивами и рефрактерной ММ. Учитывая высокую эффективность комбинаций моноклональных антител с традиционными препаратами и длительный противоопухолевый эффект, по всей вероятности, использование моноклональных антител может изменить стратегию лечения ММ.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28(5):1122–5. doi: 10.1038/leu.2013.313.
2. Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, et al. European Perspective on Multiple Myeloma Treatment Strategies in 2014. *Oncologist*. 2014;19(8):829–44. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0042.
3. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117(18):4691–5. doi: 10.1182/blood-2010-10-299487.
4. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*. 2007;110(11):3557–60. doi: 10.1182/blood-2006-08-036947.
5. Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2123–32. doi: 10.1056/NEJMoa070594.
6. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2133–42. doi: 10.1056/NEJMoa070596.
7. Weber D, Knight R, Chen C, et al. Prolonged overall survival with lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2007;110(11): Abstract 412.
8. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(7):867–74.
9. Usmani S, Ahmadi T, Ng Y, et al. Analysis of Real-World Data on Overall Survival in Multiple Myeloma Patients With ≥ 3 Prior Lines of Therapy Including a Proteasome Inhibitor (PI) and an Immunomodulatory Drug (IMiD), or Double Refractory to a PI and an IMiD. *Oncologist*. 2016;21:1355–61. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0104.
10. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter International Myeloma Working Group study. *Leukemia*. 2012;26(1):149–57. doi: 10.1038/leu.2011.196.
11. Bolli N, Avert-Loiseau H, Wedge DC, et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun*. 2014;5:2997. doi: 10.1038/ncomms3997.
12. Lohr JG, Stojanov P, Carter SL, et al. Multiple Myeloma Research Consortium. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. *Cancer Cell*. 2014;25(1):91–101. doi: 10.1016/j.ccr.2013.12.015.
13. Egan JB, Shi CH, Tembe W, et al. Whole-genome sequencing of multiple myeloma from diagnosis to plasma cell leukemia reveals genomic initiating events, evolution, and clonal tides. *Blood*. 2012;120(5):1060–6. doi: 10.1182/blood-2012-01-405977.
14. Yee AJ, Raju NS. Sequencing of nontransplant treatments in multiple myeloma patients with active disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016(1):495–503. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.495.
15. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142–52. doi: 10.1056/NEJMoa1411321.
16. 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.
17. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(7):621–31. doi: 10.1056/NEJMoa1505654.
18. Dimopoulos MA, 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.
19. Kuhn DJ, Orlowski RZ, Bjorklund CC. Second generation proteasome inhibitors: carfilzomib and immunoproteasome-specific inhibitors (IPSi). *Curr Cancer Drug Targets*. 2011;11(3):285–95. doi: 10.2174/156800911794519725.
20. Siegel DS, 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.
21. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2015;17(1):27–38. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00464-7.
22. Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D, et al. Efficacy and Safety of Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Vs Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma Based on Cytogenetic Risk Status: Subgroup Analysis from the Phase 3 Study Aspire (NCT01080391). *Blood*. 2015;126(23):731.
23. Kupperman E, Lee EC, 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.
24. Lee EC, Fitzgerald M, Bannerman B, et al. Antitumor activity of the investigational proteasome inhibitor MLN9708 in mouse models of B-cell and plasma cell malignancies. *Clin Cancer Res*. 2011;17(23):7313–23. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0636.
25. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed

and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, Phase III trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1055–66. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2.

26. Dimopoulos MA, Weisel KC, Song KW, et al. Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. *Haematologica.* 2015;100(10):1327–33. doi: 10.3324/haematol.2014.117077.

27. Dimopoulos MA, Leleu X, Palumbo A, et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2014;28(8):1573–85. doi: 10.1038/leu.2014.60.

28. ИМНОВИД® (IMNOVID®) инструкция по применению [электронный документ]. Доступно по: [https://www.vidal.ru/drugs/imnovid\\_\\_44356](https://www.vidal.ru/drugs/imnovid__44356). Ссылка активна на 31.07.2017.

[IMNOVID® instruction for medical use [Internet]. Available from: [https://www.vidal.ru/drugs/imnovid\\_\\_44356](https://www.vidal.ru/drugs/imnovid__44356). (accessed 31.07.17) (In Russ)]

29. Baz RC, Martin TG, Lin H-Y, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood.* 2016;127(21):2561–8. doi: 10.1182/blood-2015-11-682518.

30. Lacy MQ, LaPlant BR, Laumann KM, et al. Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVD) for Patients with Relapsed Lenalidomide Refractory Multiple Myeloma (MM). *Blood.* 2014;124(21):304.

31. Collins SM, Bakan CE, Swartzel GD, et al. Elotuzumab directly enhances NK cell cytotoxicity against myeloma via CS1 ligation: evidence for augmented NK cell function complementing ADCC. *Cancer Immunol Immunother.* 2013;62(12):1841–9. doi: 10.1007/s00262-013-1493-8.

32. Veillette A, Guo H. CS1, a SLAM family receptor involved in immune regulation, is a therapeutic target in multiple myeloma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88(1):168–77. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.04.003.

33. Lonial S, Richardson P, Mateos M-V, et al. ELOQUENT-2 update: Phase III study of elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone (ELD) vs Ld in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)—Identifying responders by subset analysis. 2016 ASCO Annual Meeting. Poster 8037. Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/record/126339/abstract> (accessed 31.07.17).

34. Lin P, Owens R, Tricot G, Wilson CS. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. *Am J Clin Pathol.* 2004;121(4):482–8. doi: 10.1309/74r4-tb90-buwh-27jx.

35. de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, 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.

36. Lammerts van Bueren J, Jakobs D, Kaldenhoven N, et al. Direct in vitro comparison of daratumumab with surrogate analogs of CD38 antibodies MOR03087, SAR650984 and Ab79. *Blood.* 2014;124(21):3474.

37. Overdijk MB, Verploegen S, Bogels M, et al. Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in lymphoma and multiple myeloma. *mAbs.* 2015;7(2):311–21. doi: 10.1080/19420862.2015.1007813.

38. Jansen JHM, Boross P, Overdijk MB, et al. Daratumumab, a human CD38 antibody induces apoptosis of myeloma tumor cells via Fc receptor-mediated crosslinking. *Blood.* 2012;120(21): Abstract 2974.

39. Krejci J, Casneuf T, Nijhof I, et al. Immunomodulatory effects and adaptive immune response to daratumumab in multiple myeloma. *Blood.* 2015;126(23): Abstract 3037.

40. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1207–19. doi: 10.1056/NEJMoa1506348.

41. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, 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.

42. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(1):37–44. doi: 10.1182/blood-2016-03-705210.

43. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375:754–66. doi: 10.1056/NEJMoa1606038.

