

Фармакоэкономические аспекты лечения множественной миеломы

Ю.А. Заболотнева, К.Г. Гуревич, А.В. Заборовский, Л.В. Тарарина

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,
Российская Федерация, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Заболотнева Юлия Александровна – аспирант кафедры ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития» Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова (МГМСУ). Тел.: +7 (916) 980-67-83. E-mail: ulia1984mail@gmail.com. *ORCID: 0000-0003-2103-136X*

Гуревич Константин Георгиевич – заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития» МГМСУ, доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (495) 681-88-31. E-mail: kgurevich@mail.ru. *ORCID: 0000-0002-7603-6064*

Андрей Владимирович Заборовский – заведующий кафедрой фармакологии МГМСУ, доктор медицинских наук. Тел.: +7 (495) 650-45-14. E-mail: azabor@mail.ru. *ORCID: 0000-0002-7923-9916*

Тарарина Лариса Анатольевна – старший преподаватель кафедры фармакологии МГМСУ. Тел.: +7 (910) 490-65-28. E-mail: 79104906528@yandex.ru. *ORCID: 0000-0001-8006-698X*

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день выбор тактики лечения пациентов с множественной миеломой (ММ) основан прежде всего на таких факторах, как возраст и сопутствующие заболевания. Широкое распространение и применение в клинической практике цитогенетических методов исследования – карiotипирование и флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) – позволило идентифицировать и использовать цитогенетические аномалии в качестве прогностических биомаркеров для оценки таких ключевых параметров, как выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость у пациентов с ММ.

Хромосомные нарушения позволяют выделить больных с неблагоприятным прогнозом (миелома высокого риска) которые имеют наименьшую прогностическую выживаемость. Несмотря на выяснение основных мутаций, обуславливающих плохой прогноз выживаемости пациентов с миеломой, до сих пор актуальное значение имеет вопрос выбора наиболее оптимальной схемы терапии с целью увеличения выживаемости. Однако оптимальное лечение пациентов с ММ высокого цитогенетического риска на момент постановки диагноза не разработано.

С учетом постоянно возрастающих расходов на ведение пациентов с множественной миеломой необходима их оптимизация уже на этапе выбора терапии первой линии. Наиболее рациональным подходом может послужить использование метода FISH для выявления хромосомных аномалий высокого риска и назначения таким пациентам триплетной терапии с использованием новых агентов.

В обзоре дается краткая информация об основных хромосомных перестройках, встречающихся при множественной миеломе, их прогностической ценности, рассматриваются фармакоэкономические аспекты лечения пациентов с миеломой.

Ключевые слова: множественная миелома, цитогенетические аномалии, фармакоэкономика, терапия первой линии.

Для цитирования: Заболотнева Ю.А., Гуревич К.Г., Заборовский А.В., Тарарина Л.В. Фармакоэкономические аспекты лечения множественной миеломы. Фармация, 2021; 70 (4): 11–19. <https://doi.org/10/29296/25419218-2021-04-02>

TREATMENT FOR MULTIPLE MYELOMA: PHARMACOECONOMIC ASPECTS

Yu.A. Zabolotneva, K.G. Gurevich, A.V. Zaborovsky, L.V. Tararina

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Zabolotneva Yuliya Aleksandrovna – Post graduate student of the Department of UNESCO «Здоровый образ жизни – залог успешного развития» Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова (МГМСУ). Тел.: +7 (916) 980-67-83. E-mail: ulia1984mail@gmail.com. *ORCID: 0000-0003-2103-136X*

Gurevich Konstantin Georgievich – Head of the Department of UNESCO «Здоровый образ жизни – залог успешного развития» МГМСУ, Doctor of Medical Sciences, Professor. Тел.: +7 (495) 681-88-31. E-mail: kgurevich@mail.ru. *ORCID: 0000-0002-7603-6064*

Zaborovskiy Andrey Vladimirovich – Head of the Department of фармакологии МГМСУ, Doctor of Medical Sciences. Тел.: +7 (495) 650-45-14. E-mail: azabor@mail.ru. *ORCID: 0000-0002-7923-9916*

Tararina Larisa Anatol'evna – старший преподаватель of the Department of фармакологии МГМСУ. Тел.: +7 (910) 490-65-28. E-mail: 79104906528@yandex.ru. *ORCID: 0000-0001-8006-698X*

SUMMARY

To date, the choice of treatment policy for patients with multiple myeloma (MM) is based primarily on factors, such as age and concomitant diseases. The widespread use and clinical application of cytogenetic techniques (karyotyping and fluorescence in situ hybridization (FISH)) has made it possible to identify and use cytogenetic abnormalities as prognostic biomarkers to assess key parameters, such as progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), in patients with MM.

Chromosomal abnormalities enable the identification of patients with a poor prognosis (high-risk myeloma) who have the lowest prognostic survival. Despite the clarification of the main mutations that cause a poor prognosis for survival in patients with myeloma, the question of choosing the most optimal therapy regimen to increase survival is still relevant. However, the optimal treatment has not been developed for patients with MM with high-risk cytogenetics at the time of diagnosis.

With allowance made for the steadily increasing costs of managing MM patients, there is a need for their optimization just at the stage of choosing first-line therapy. The FISH assay may serve as the most rational approach to identifying high-risk chromosomal abnormalities and to prescribing triplet therapy with new agents for these patients.

The review provides brief information about the main chromosomal rearrangements occurring in MM and their prognostic value and considers the pharmacoeconomic aspects of the treatment of patients with myeloma.

Key words: multiple myeloma, cytogenetic abnormalities, pharmacoeconomics, first-line therapy.

For reference: Zabolotneva Yu.A., Gurevich K.G., Zaborovsky A.V., Tararina L.V. Treatment for multiple myeloma: pharmacoeconomic aspects. *Farmatsiya*, 2021; 70 (4): 11–19. <https://doi.org/10/29296/25419218-2021-04-02>

Введение

На сегодняшний день множественная миелома (ММ) остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей кровеносной системы и составляет около 1% среди всех злокачественных новообразований, при этом ежегодно в мире регистрируется около 138 000 новых случаев заболевания [1].

Отличительным признаком ММ служит патологическое изменение плазматических клеток, в результате которого образуется популяция опухолевых клеток, не экспрессирующих поверхностные рецепторы к антигенам, но секретирующих большое количество патологического белка (М-белок или парапротеин) или легких цепей иммуноглобулинов, поступающих в сыворотку и(или) мочу [2]. На настоящий момент определены факторы (в том числе генетические), влияющие на развитие опухоли, изучены механизмы развития и дифференцировки плазматических клеток [3].

Не у всех пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом ММ течение заболевания и ответ на терапию одинаковы. По мере выделения разных подгрупп больных ММ становится все более важным и возможным индивидуализация терапии для достижения конечной цели – увеличения общей выживаемости [4]. У большинства пациентов с множественной миеломой (ММ) обнаруживаются цитогенетические аномалии. Идентифицировано несколько цитогенетических (изменений на уровне хромосом) и генетических (изменений в отдельных генах) нарушений, коррелирующих с прогнозом выживаемости пациентов с ММ [5]. Исследователями определены два основных первичных генетиче-

ских события, вовлеченных в трансформацию нормальных плазматических клеток в миеломные. Одним из онкогенных путей развития миеломы является гипердиплоидия с множественными трисомиями нечетных хромосом [6]. Другой путь характеризуется наличием транслокаций с участием гена IGH [7].

Гипердиплоидия выявляется примерно в 50% случаев ММ и преимущественно включает увеличение числа нечетных хромосом: 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 и 21 [7]. Это считается первичным цитогенетическим событием при ММ. Кроме того, гипердиплоидия и первичные транслокации, влияющие на локус IGH, как правило, являются взаимоисключающими. Только у 5% пациентов с миеломой наблюдается сосуществование гипердиплоидии и первичных транслокаций IGH. Гипердиплоидия, как правило, связана с благоприятным исходом. Однако пациенты с гипердиплоидией и сопутствующими неблагоприятными цитогенетическими аномалиями такими как, del(17p), t(4;14) и амплификацией 1q имеют плохой прогноз [7]. С точки зрения специфических трисомий, влияющих на прогноз, при трисомии 3 и/или 5 прогноз значительно улучшается, а именно увеличивается общая выживаемость. В то время как трисомия 21 хромосомы связана с неблагоприятным исходом.

Хромосомные транслокации наблюдаются у 50–70% пациентов с миеломой, и более 90% этих транслокаций связаны с хромосомой 14, которая включает в себя локус IGH в транслокации 14q32 [7]. Большинство повторяющихся транслокаций, таких как t(4;14)/IGH-MMSET/FGFR3, t(6;14)/IGH-CCND3, t(11;14)/IGH-CCND1, t(14;16)/IGH-MAF и t(14;20)/IGH-MAFB рассматриваются как первич-

ные цитогенетические события, которые инициируют развитие опухоли. Повторные транслокации 14q32 показывают специфические результаты в отношении онкогенеза и прогноза ММ. Первичные транслокации IGH тесно связаны с негипердиплоидным подтипом.

Транслокация t(11;14) (q13;q32) является наиболее часто наблюдаемой при ММ, встречаясь в 15–20% случаев. Цитогенетическим методом показано, что t(11;14) сопровождается моносомией 13 хромосомы только у 25% пациентов. Эта транслокация связана с изменением морфологии лимфоплазмочитов, секрецией IgM, несекреторной миеломой. Наличие t(11; 14) имеет нейтральное влияние на прогноз. Транслокация t(4;14) (p16; q32) обнаружена у 10–15% пациентов с миеломой [7]. Точки разрыва расположены на дистальных частях обеих хромосом, и обычно эта транслокация не определяется при проведении хромосомного анализа (кариотипирования). Ряд авторов определяют t(4;14) как цитогенетическую аномалию высокого риска [8]. Транслокация t(14;16) (q32; q23) выявлена у 2–5% пациентов с ММ [7]. Это перемещение участков хромосом приводит к сверхэкспрессии протоонкогена c-MAF и связано с плохим прогнозом. Наличие транслокации t(14;16) связано с отсутствием экспрессии CD56 и высокой пролиферативной активностью, имеет неблагоприятный прогноз.

Делеция хромосомы 17p – del (17p) – рассматривается как вторичное событие. Оно наблюдается примерно у 10% пациентов с недавно диагностированной ММ и в основном наблюдается у пациентов во время рецидива [7]. TP53 является наиболее релевантным геном-супрессором опухоли, удаленном в хромосоме 17p, а мутации в оставшемся аллеле гена обнаруживаются у 25–40% пациентов. Делеция гена TP53 при миеломе является маркером высокого риска, связанного с неблагоприятным прогнозом. Исследование, опубликованное в 2017 г., показало, что у пациентов с сопутствующим сложным кариотипом и делецией TP53 общая выживаемость значительно ниже по сравнению с пациентами с нормальным кариотипом и делецией TP53 [8].

Показано, что различные геномные изменения могут сосуществовать в смешанных субклонах. Доминирующие клональные аномалии начинаются с вялотекущей миеломы заканчиваются поздними стадиями ММ. Некоторые аномалии способствуют превращению нормальных плазматических клеток в МГНГ (моноклональная игам-

мапатия неясного генеза) в то время как другие второстепенные клоны позже становятся резервуаром для развития рецидивов [9,10]. Аномальные кариотипы выявляются примерно в 30–50% случаев ММ, чаще всего на поздних стадиях заболевания.

Описанные выше аномалии позволяют выделить больных с неблагоприятным прогнозом, в том числе с миеломой высокого риска, которые имеют наименьшую прогностическую выживаемость. Она может колебаться от нескольких месяцев до нескольких десятилетий со дня постановки диагноза, в зависимости от наличия тех или иных цитогенетических изменений. Поэтому данные молекулярно-генетические маркеры рекомендовано определять у всех пациентов [8]. В 2016 г. Международная рабочая группа по Миеломе (International Myeloma Working Group – IMWG) подготовила консенсус в соответствии, с которым определила у пациентов с впервые диагностированной ММ следующие цитогенетические аномалии, свидетельствующие о высоком риске прогрессирования заболевания и меньших значения общей выживаемости: FISht(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17/17p), амплификация (1q), негипердиплоидный кариотип, кариотип с del(13). Прогноз для пациентов с такими изменениями кариотипа может варьироваться в зависимости от выбора терапии [8].

Для генетической оценки прогноза течения ММ в рутинной практике чаще всего применяют стандартное цитогенетическое исследование (кариотипирование) и флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH). Кариотипирование позволяет выявлять цитогенетические аномалии, которые связаны с высоким риском из-за повышенной пролиферации плазматических клеток. У пациентов с гипердиплоидией (трисомией нечетных хромосом) прогноз лучше, чем у пациентов без гипердиплоидии. Стандартное кариотипирование позволяет выявить миелому высокого риска в 20–30% случаев, но у большинства пациентов кариотип «нормальный», тогда как с помощью FISH почти у всех больных ММ выявляются какие-либо генетические аномалии, причем FISH позволяет выделять группы высокого и низкого риска. Del(17p), амплификация 1q и транслокации t(4;14), t(14;16), t(14;20) коррелируют с худшим прогнозом. Делеция del(13q) при FISH обнаруживается более чем у 50% больных с впервые выявленной ММ, но эта делеция указывает на неблагоприятный прогноз только у лиц с del(17p) или t(4;14).

Стратификация риска выживаемости пациентов разрабатывалась для определения оптимальной тактики лечения. Последняя классификация R-ISS (Revised International Staging System), подготовленная международной рабочей группой по Миеломе (IMWG) позволяет стратифицировать риск на основе генетических маркеров плазматических клеток костного мозга (генетические мутации), определяемых при постановке диагноза (табл. 1) [11]. У пациентов с высоким риском, то есть с II–III стадией по ISS и наличием t(4;14) или del(17p), предположительная общая выживаемость составляет 2 года. На их долю приходится до 20% больных с впервые выявленной миеломой (табл. 2). У пациентов с очень высоким риском, то есть III стадией по ISS, высокой активностью ЛДГ и наличием t(4;14) или del(17p), ожидаемая продолжительность жизни без активной поддерживающей терапии не превышает 2 года (табл. 2) [11].

Понимание молекулярной биологии и разработка новых методов лечения ММ привели к улучшению выживаемости в последние десятилетия, но не у всех подгрупп. Улучшения в результатах для пациентов с цитогенетическими аномалиями высокого риска и пожилых пациентов были не такими значительными, как у пациентов, являющихся кандидатами на ауто-ТСКГ

(аутологичная трансплантация стволовых гемопоэтических клеток), у которых нет цитогенетических аномалий высокого риска [12]. Значимое увеличение общей выживаемости (ОВ) также связано с внедрением новых лекарственных препаратов, влияющих на патогенетические механизмы развития ММ и направленных на увеличение выживаемости пациентов: начиная с агентов, которые были внедрены в практику около 10 лет назад (бортезомиб и леналидомид), и заканчивая одобрением новых агентов. Среди них следует отметить представителей основных классов: иксазомиб и карфилзомиб группы ингибиторов протеасом, помалидомид группы иммуномодуляторов, даратумумаб и элутузумаб из группы моноклональных антител [12].

Несмотря на выяснение основных онкогенных путей миеломы и выявление основных мутаций, обуславливающих плохой прогноз выживаемости пациентов, до сих пор актуальное значение имеет вопрос выбора наиболее оптимальной схемы терапии с целью увеличения выживаемости пациентов с неблагоприятными цитогенетическими аномалиями. Хотя общие показатели общего ответа часто сходны между пациентами с цитогенетическими аномалиями высокого риска и стандартного риска, это не всегда коррелирует с аналогичными результатами выживаемости.

Таблица 1

Стандартные факторы риска множественной миеломы по классификации R-ISS

Table 1

Standard risk factors for multiple myeloma according to the R-ISS classification

Параметры	Прогностический фактор	Критерии
Стадия стратификации риска множественной миеломы – ISS (International staging system)	I	Уровень $\beta 2$ микроглобулина сыворотки <3,5 мг/л Альбумин сыворотки $\geq 3,5$ г/д
	II	Показатели не соответствуют ни I, ни III стадиям ISS
	III	Уровень $\beta 2$ микроглобулина сыворотки >5,5 мг/л
Хромосомные аномалии (ХА) при оценке методом iFISH (интерфазная флуоресцентная гибридизация)	Высокий риск	Наличие хотя бы одного признака: del17p транслокация t(4;14), t(14;16) или t(14;20)
	Стандартный риск	Отсутствие аномалий, характерных для высокого риска
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	Норма	Уровень ЛДГ сыворотки < ВГН
	Высокий уровень	Уровень ЛДГ сыворотки > ВГН
Новая модель стратификации риска множественной миеломы (R-ISS)	I	Стадия I по ISS; ХА стандартного риска по iFISH; нормальный уровень ЛДГ
	II	Критерии не соответствуют I или III стадиям ISS
	III	Стадия III по ISS; ХА высокого риска или высокий уровень ЛДГ

Кроме того, пожилые пациенты с впервые диагностированной миеломой и цитогенетическими аномалиями высокого риска, которым не может быть проведена трансплантация, по-прежнему нуждаются в схемах лечения, обеспечивающих долгосрочные преимущества по выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ с минимальной токсичностью [8].

До настоящего времени ни для одной из схем лечения, включая те, которые признаны стандартами терапии первой линии у пациентов с множественной миеломой (леналидомид и бортезомиб), не продемонстрировано преимуществ в выживаемости пациентов. Кроме того, относительно небольшое количество пожилых пациентов с впервые диагностированной миеломой и больных с цитогенетическими аномалиями высокого риска, которые включены в проспективные клинические испытания, ограничивают количество доступных для анализа данных по эффективности применяемых схем у таких категорий пациентов. Тем не менее, необходимые данные могут быть получены при оценке результатов подгруппового анализа крупных клинических испытаний, а также данных реальной клинической практики, которые включают данные группы больных.

Оптимальное лечение пациентов ММ высокого цитогенетического риска на момент поста-

новки диагноза не разработано. Рабочей группой IMWG были подготовлены рекомендации по лечению пациентов с ММ, имеющих цитогенетические аномалии высокого риска. Группой рекомендуется использовать комбинации ингибиторов протеасом в сочетании с леналидомидом/помалидомидом, двойная трансплантация аутологических стволовых клеток в сочетании с бортезомибом или комбинация антител с леналидомидом или помалидомидом (табл. 3) [8].

Рекомендации о назначении триплетной схемы, включающей ингибитор протеасомы, иммуномодулятор и дексаметазон [8], сделаны на основании результатов, полученных в ходе проведения открытого многоцентрового исследования SWOGS0777. В этом исследовании III фазы сравнивали схемы RdcVRd у пациентов с впервые диагностированной ММ, не являющихся кандидатами на аутотрансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [13]. Средний возраст пациентов в обеих группах лечения составлял 63 года; 43% пациентов, вошедших в оценку эффективности, были старше 65 лет. Медиана наблюдения составила 55 мес. Пациенты, получавшие режим VRd, имели значительно более длительную медиану ВБП, чем пациенты, получавшие Rd (43 против 30 мес; $p=0,0018$). Данные результатов анализов FISH, проводимого в ходе исследования, были до-

Таблица 2

Стратификация риска и проблемы терапии при каждой категории риска

Table 2

Risk stratification and treatment problems for each risk category

	Степень риска			
	Очень высокий	Высокий	Стандартный	Низкий
Стадия ISS	III + высокий уровень ЛДГ	II–III	III	I–II
Генетические факторы риска	t(4;14) или del(17p)	t(4;14) или del(17p)	Нет	нет
Медиана общей выживаемости (лет)	<2	2	7	>10
% пациентов	20		60	20
Проблемы терапии	Требуются новые подходы для увеличения частоты достижения стойкой клинической ремиссии (например, длительная поддерживающая терапия или комбинация препаратов на основе моноклональных антител, иммунотерапия)	Разработка новых стратегий поддерживающей терапии для увеличения выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.	Возможность излечения. Снижение токсичности. Индивидуализированный терапевтический подход в зависимости от общего состояния	

Примечание: ISS – Международная система стадирования; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Note: ISS – International staging system; LDH – lactate dehydrogenase.

ступны для 316 пациентов; 33% имели >1 цитогенетической аномалии высокого риска t(4;14), t(14;16) или del(17p). Среди пациентов с высоким риском (n=44) значение медианы ВВП было выше в группе VRd по сравнению с Rd (38 против 16 мес), но эти отличия не были статистически значимы (p=0,19). Подобная разница в лечении по медиане ВВП наблюдалась и у пациентов с t(4;14) (n=17): 34 мес – в группе VRd против

15 мес – в группе Rd (p=0,96). К сожалению, в исследовании сообщалось об увеличении количества побочных эффектов. Основная цель у таких пациентов – найти баланс между токсичностью и терапевтическими преимуществами. Недавние данные показали, что молекулярные события имеют большее влияние на исход у более молодых пациентов, при этом их относительный вклад уменьшается у пожилых.

Таблица 3

Согласованные рекомендации Международной рабочей группы по миеломе (IMWG) по лечению миеломы с цитогенетическими признаками высокого риска

Table 3

Agreed recommendations of the International Myeloma Working Group (IMWG) for the treatment of myeloma with high-risk cytogenetics

Схема терапии	Комментарии
Талидомид	<ul style="list-style-type: none"> • Не устраняет неблагоприятный эффект хромосомных аномалий t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p) и амплификации 1q. • Убедительных данных о применении у пожилых или ослабленных пациентов нет.
Бортезомиб	<ul style="list-style-type: none"> • Частично устраняет неблагоприятное влияние хромосомных аномалий, возможно del(17p), на частоту полной ремиссии, ВВП и ОВ. • Нет эффекта у кандидатов на ТГСК при наличии del(17p). • VMP позволяет частично улучшить ВВП у пациентов, не являющихся кандидатами на ТГСК с цитогенетическими аномалиями
Леналидомид	<ul style="list-style-type: none"> • Частично устраняет неблагоприятный эффект t(4;14) и del(17p) на ВВП, но не на ОВ, у кандидатов на ТГСК. • Нет данных об улучшении результатов при использовании препарата у пациентов, не являющихся кандидатами на ТГСК с цитогенетическими аномалиями.
Помалидомид	<ul style="list-style-type: none"> • Помалидомид с дексаметазоном показал обнадеживающие результаты у пациентов с рецидивирующей-рефрактерной ММ, имеющих del(17p).
Ингибитор протеасом (ИП) + Леналидомид	<ul style="list-style-type: none"> • Комбинация ИП с леналидомидом и дексаметазоном в значительной степени уменьшает неблагоприятное влияние t(4;14) и del(17p) на ВВП при впервые диагностированной ММ (ВДММ). • Комбинация карфилзомиба с леналидомидом и дексаметазоном, по-видимому, эффективна у пациентов с цитогенетическими признаками высокого риска. Однако, эти данные получены в нерандомизированных исследованиях (за исключением исследований ASPIRE и TOURMALINE), а результаты длительного наблюдения неизвестны. • У больных с ВДММ и цитогенетическими признаками высокого риска рекомендуется использовать комбинацию ИП с леналидомидом или помалидомидом и дексаметазоном.
Высокодозная химиотерапия (ВДХ) + Ауто-ТГСК	<ul style="list-style-type: none"> • ВДХ с ауто-ТГСК является стандартным методом лечения пациентов, являющихся кандидатами на ТГСК с ВДММ, и позволяет улучшить результаты в разных прогностических группах • Двойная ВДХ/ауто-ТГСК в комбинации с бортезомибом может улучшить ВВП у пациентов с t(4;14) и del(17p). • Хотя результаты стратифицированных рандомизированных исследований пока неизвестны, ВДХ + двойная ауто-ТГСК рекомендуется у пациентов с цитогенетическими признаками высокого риска.
Алло-ТГСК	<ul style="list-style-type: none"> • Алло-ТГСК или тандемная ауто-аллоТГСК могут повысить ВВП у пациентов с t(4;14) или del(17p); результаты на лучшей ранней стадии заболевания. • Новые методы лечения могут изменить роль алло-ТГСК; ее использование должно быть ограничено клиническими исследованиями

Примечание. ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; АллоТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических клеток стволовых.

Note. HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; Allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Несмотря на то, что леналидомид и бортезомиб стали основными препаратами лечения ММ, приведенный выше краткий обзор ограниченных данных, доступных при использовании режима VRd, показал, что его назначение не является достаточным, чтобы снизить плохой прогноз высокого риска при наличии определенных цитогенетических нарушений. Необходимо продолжить изучение эффективности различных триплетов на основе новых агентов и определить оптимальные схемы терапии для таких пациентов.

Внедрение новых препаратов, таких как даратумумаб, в схемы терапии показало интересные результаты. Комбинация даратумумаба и VMP в исследовании ALCYONE значительно улучшила ВВП по сравнению с группой VMP (HR – 0,50; 95% ДИ – 0,38–0,65; $p < 0,001$) после среднего периода наблюдения в 16,5 мес. Преимущество было очевидным у пациентов старше 75 лет с III стадией по классификации ISS или мутации, относящиеся к цитогенетике высокого риска. Кроме того, риск прогрессирования заболевания или смерть были значительно ниже среди пациентов, получавших даратумумаб совместно с леналидомидом и дексаметазоном, по сравнению с теми, кто получал только леналидомид и только дексаметазон [14].

Наличие синергетических эффектов обосновывает совместное применение ингибиторов протеасом и IMiD (иммуномодуляторы) у пациентов с высоким цитогенетическим риском. Недавний анализ большой когорты пациентов из группы высокого цитогенетического риска, получавших первую линию KRd, показал достижение отрицательных значений минимальной остаточной болезни (МОБ) примерно у 50% пациентов и снижение риска развития раннего рецидива в группе пациентов, которым была ранее проведена трансплантация [15].

Результаты клинических испытаний, в которых изучались триплетные схемы, на основе Rd или Vd, в сочетании с новыми препаратами (карфилзомиб, элтозуумаб, даратумумаб и иксазомиб) для лечения рецидивирующей или рефрактерной ММ, показали многообещающие результаты у пациентов с цитогенетическими аномалиями высокого риска. Результаты по использованию таких схем в первой линии ограничены. Включение перспективных новых агентов, таких как моноклональные антитела, ингибиторы контрольных точек и вакцины [15], в комбинации схем с синергичным механизмом действия могло бы быть полезным для пациентов с впервые диагности-

рованной ММ, не являющихся кандидатами на ауто-ТГСК и имеющих цитогенетические аномалии высокого риска.

При этом проблема стоимости и доступности лекарственной терапии при ММ является весьма актуальной. Во-первых, лечение миеломы требует использования различных комбинаций препаратов (в том числе с использованием новых агентов), которые могут значительно увеличивать стоимость терапии таких больных. Во-вторых, терапия таких пациентов обычно продолжается до тех пор, пока не наступает рецидив заболевания (до прогрессирования) и лечение, как правило, назначается в виде непрерывной и(или) поддерживающей терапии, что также значительно увеличивает стоимость ведения таких пациентов [16]. В-третьих, так как выживаемость пациентов с ММ значительно увеличилась за последние годы (и составляет в среднем 7–10 лет для пациентов стандартного риска), то кумулятивные затраты в течение жизни 1 пациента с ММ также увеличились.

Стоит отметить, что как лечение, так и диагностика при ММ являются дорогостоящими процедурами [16]. Например, поражение костей при ММ можно обнаружить при рентгенографии скелета, однако все чаще применяется более чувствительные методы, такие как компьютерная томография всего тела, магнитно-резонансная томография или множественная позитронная томография, стоимость которых в разы превышает рентгенографию. Однако не все новые инструменты визуализации необходимы для каждого пациента. Международная рабочая группа по миеломе (IMWG) предложила принципы по использованию различных методов визуализации. Тем не менее даже при таком подходе увеличивается стоимость ведения пациентов с ММ.

Аналогичным образом, затраты на стандартное исследование костного мозга при миеломе значительно возросли из-за необходимости проведения исследований на наличие хромосомных аномалий. Так хромосомные aberrации при ММ с помощью стандартного цитогенетического метода выявляют примерно у 20–30% больных. Применение методики флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) позволяет обнаружить хромосомные изменения в 89% случаев. Частота этих нарушений нарастает при прогрессировании болезни [16]. Стоимость цитогенетического исследования (кариотипирования) клеток костного мозга крови, биоптата опухоли методом дифференциальной окраски хромосом составляет

6 600 руб., а FISH-исследование сортированных CD138⁺ клеток только 1 ДНК-зонда составляет 10 500 руб. При выполнении теста на 4 мутации, определяющие высокий цитогенетический риск и худший прогноз (в соответствии с рекомендациями IMWG), эта стоимость ориентировочно возрастает в 4 раза и становится выше кариотипирования в 6,4 раза [17].

Внедрение новых препаратов в клиническую практику также увеличивает стоимость ведения пациентов с ММ. Так, в 2000 г. общая стоимость ведения пациентов с миеломой составляла \$3263 за 1 пациента в месяц (PPPM – *per patient per month*), в 2014 г. она увеличилась до 14656 \$. Соответственно, стоимость терапии возросла с 10,6% (\$346 PPPM) до 28,5% (\$4176 PPPM). Если брать только пациентов с впервые диагностированной ММ, которые получали лечение в течение года после постановки диагноза, общие расходы на медицинское обслуживание увеличилось с \$3623 до 18 424 (2014) [16].

В ряде зарубежных исследований оценивали экономическую эффективность лечения миеломы [18]. Большая часть проведенных фармакоэкономических исследований представлена для «старых» лекарственных препаратов и схем, которые частично или полностью потеряли актуальность для клиники. Многие исследования, проведенные в Европе, предварительно показали, что применение новых противомиеломных агентов является экономически обоснованным. Между тем из-за разницы курсов валют представляется проблематичным аппроксимация полученных результатов для России, тем более проблемным является попытка обобщить проведенные исследования для РФ.

Из найденных в доступной литературе результатов некоторых российских фармакоэкономических исследований противомиеломных агентов только одно исследование, проведенное в 2018 г. [19], затрагивало клинико-экономическую оценку у пациентов с высоким цитогенетическим риском. Однако расходы на диагностику у пациентов в первой линии в расчет не брались. Изучалась группа пациентов с рецидивом заболевания. Проводилась оценка экономической целесообразности применения иксазомиба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном у пациентов с ММ, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии. Показано, что стоимость дополнительного 1 года качественной жизни у этих пациентов в сравнении с комбинацией леналидомид + дексаметазон для тройной схемы

с иксазомибом ниже, чем для схемы с карфилзомибом: 7,01 и 7,92 млн руб., а в популяции с высоким риском хромосомных aberrаций – 2,07 и 9,08 млн руб. соответственно. Экономия бюджетных средств при внедрении иксазомиба в клиническую практику терапии в течение 3 лет составит 992,09 млн руб. (4,18%). В исследовании также показано, что помимо увеличения стоимости лекарственной терапии при внедрении новых агентов, увеличиваются и затраты на коррекцию побочных эффектов. Так, затраты на коррекцию серьезных нежелательных явлений 3–4-й степени выраженности на фоне приема лекарственных препаратов для терапии ММ при расчете, исходя из допущения о необходимости оказания пациентам в таком состоянии помощи в условиях круглосуточного стационара, составляют от 7 646,22 руб. (инфекции верхних дыхательных путей) до 95 905,39 руб. (новая первичная злокачественность). Расчет затрат производился по 1 законченному случаю лечения на основе клинико-статистических групп [19].

Помимо стоимости лекарственной терапии и расходов на коррекцию нежелательных явлений, свой вклад в общие затраты на лечение 1 пациента с ММ вносят стоимость и затраты на сопутствующую терапию (около 7% от общей стоимости ведения пациента), ведение больных с ММ (госпитализации и посещение специалистов) (около 6%). С учетом постоянно возрастающих расходов на ведение пациентов с множественной миеломой, необходима их оптимизация уже на этапе выбора терапии первой линии. Наиболее рациональным подходом может послужить использование метода FISH для выявления хромосомных аномалий высокого риска и назначения таким пациентам триплетной терапии с использованием новых агентов (карфилзомиба, иксазомиба и др.). Стоит отметить, что в исследовании [19] не проводилась оценка общих затрат на ведение пациента с ММ с учетом стоимости тестирования FISH и выбора терапии первой линии в зависимости от наличия мутаций, обуславливающих высокий риск ММ.

Заключение

Новые методы лечения и улучшение оценки риска прогрессирования заболевания увеличили выживаемость пациентов с миеломой, но также и повысили сложность выбора лечения. Чтобы оптимизировать выбор наиболее подходящей терапии, возможно использование новой стратегии лечения, основанной на определении

молекулярных характеристик заболевания, лучшей стратификации риска, лучшей оценке ответа на лечение.

Вопросы стоимости цитогенетических исследований перед назначением пациенту с множественной миеломой терапии первой линии и дальнейшему прогнозу заболевания не являются изученными. В доступной литературе (ни зарубежной, ни российской) не найден клинико-экономический анализ исследований целесообразности проведения цитогенетических обследований у больных с ММ в первой линии терапии и выбора противоопухолевой терапии на основе наличия мутаций, обуславливающих высокий цитогенетический риск. Это требует дальнейшего изучения, в том числе с использованием методов фармакоэкономического анализа.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература/References

- Cowan A.J., Allen C., Barac A. et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol.* 2018; 4 (9): 1221–7. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.2128
- Bianchi G., Anderson K.C. Understanding biology to tackle the disease: Multiple myeloma from bench to bedside, and back. *CA Cancer J. Clin.* 2014; 64 (6): 422–44. DOI: 10.3322/caac.21252.
- Morgan G.J., Johnson D.C., Weinhold N. et al. Inherited genetic susceptibility to multiple myeloma. *Leukemia.* 2014; 28 (3): 518–24. DOI: 10.1038/leu.2013.344.
- Kumar S.K., Dispenzieri A., Lacy M.Q., et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia.* 2014; 28 (5): 1122–8. DOI:10.1038/leu.2013.313
- Rajan A.M., Rajkumar S.V. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J.* 2015; 5 (10): e365. DOI:10.1038/bcj.2015.92
- Corre J., Munshi N., Avet-Loiseau H. Genetics of multiple myeloma: another heterogeneity level? *Blood.* 2015; 125 (12): 1870–6. DOI:10.1182/blood-2014-10-567370
- Walker B.A., Wardell C.P., Murison A. et al. APOBEC family mutational signatures are associated with poor prognosis translocations in multiple myeloma. *Nat. Commun.* 2015; 6: 6997. DOI:10.1038/ncomms7997
- Sonneveld P., Avet-Loiseau H., Lonial S. et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood.* 2016; 127 (24): 2955–962. DOI: 10.1182/blood-2016-01-631200
- Walker B.A., Boyle E.M., Wardell C.P. et al. Mutational Spectrum, Copy Number Changes, and Outcome: Results of a Sequencing Study of Patients With Newly Diagnosed Myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (33): 3911–20. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.1503
- Van de Donk N.W., Mutis T., Poddighe P.J. et al. Diagnosis, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Int. J. Lab. Hematol.* 2016; 38 (1): 110–22. DOI: 10.1111/ijlh.12504
- Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S. et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (26): 2863–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267
- Bergsagel P.L., Mateos M.V., Gutierrez N.C. et al. Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. *Blood.* 2013; 121 (6): 884–92. DOI:10.1182/blood-2012-05-432203
- Durie B.G.M., Hoering A., Abidi M.H. et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389 (10068): 519–27. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31594-X
- Mateos M.V., Dimopoulos M.A., Cavo M. et al. ALCYONE Trial Investigators. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (6): 518–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1714678
- Avet-Loiseau H., Facon T. Front-line therapies for elderly patients with transplant-ineligible multiple myeloma and high-risk cytogenetics in the era of novel agents. *Leukemia.* 2018; 32 (6): 1267–76. DOI: 10.1038/s41375-018-0098-9
- Rajkumar S.V., Harousseau J.L. Next-generation multiple myeloma treatment: a pharmacoeconomic perspective. *Blood.* 2016; 128 (24): 2757–64. DOI: 10.1182/blood-2016-09-692947
- Прайс. Платные медицинские услуги. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.blood.ru> (дата обращения 9.01.2021) [Price. Paid services. National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia. [Electronic resource]. Access mode: <http://www.blood.ru> (circulation date 9.01.2021) (in Russian)].
- Fonseca R., Hinkel J. Value and Cost of Myeloma Therapy-We Can Afford It. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* 2018; 38: 647–55. DOI: 10.1200/EDBK_200869
- Пядушкина Е.А., Боярская Т.В. Клинико-экономический анализ применения иксазомиба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2018; 1 (31). [Pyadushkina E.A., Boyarskaya T.V. Clinical and economic analysis of the use of ixazomib in combination with lenalidomide and dexamethasone in adult patients with recurrent or refractory multiple myeloma. *Meditinskiye tekhnologii. Otsenka i vybor.* 2018; 1 (31) (in Russian)]

Поступила 24 января 2021 г.

Received 24 January 2021

Принята к публикации 31 мая 2021 г.

Accepted 31 May 2021