

Blood Cancer Journal

Том 10 Номер 53 Май 2020

www.nature.com/bcj

Отдаленные результаты рандомизированного исследования III фазы SWOG S0777: комбинация бортезомиба, леналидомида и дексаметазона по сравнению с комбинацией леналидомида и дексаметазона у пациентов с множественной миеломой, ранее не получавших лечения, которым не планировалось проведение неотложной аутологичной трансплантации стволовых клеток (ауто-ТСК)

Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT)

Brian G. M. Durie, Antje Hoering, Rachael Sexton, Muneer H. Abidi, Joshua Epstein, S. Vincent Rajkumar, Angela Dispenzieri, Stephen P. Kahlanic, Mohan C. Thakuri, Frederic J. Rue, Christopher M. Reynolds, Robert Z. Orlowski и Bart Barlogie

Репринт

Blood Cancer Journal

Том 10 Номер 53 Май 2020

www.nature.com/bcj

Отдаленные результаты рандомизированного исследования III фазы SWOG S0777: комбинация бортезомиба, леналидомида и Дексаметазона по сравнению с комбинацией леналидомида и Дексаметазона у пациентов с множественной миеломой, ранее не получавших лечения, которым не планировалось проведение неотложной аутологичной трансплантации стволовых клеток (ауто-ТСК)

Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT)

Brian G. M. Durie, Antje Hoering, Rachael Sexton, Muneer H. Abidi, Joshua Epstein, S. Vincent Rajkumar, Angela Dispenzieri, Stephen P. Kahlatic, Mohan C. Thakuri, Frederic J. Rue, Christopher M. Reynolds, Robert Z. Orłowski и Bart Barlogie

SPRINGER NATURE

Reprinted from an article originally published in English in Blood Cancer Journal (2020).
© Authors, 2020. All Rights Reserved.

Although great care has been taken in the translation of this publication, Springer Healthcare takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur.

Репринт оригинальной статьи, опубликованной на английском языке в журнале Blood Cancer Journal (2020).
© Авторы, 2020. Все права защищены.

Несмотря на то что содержание данного репринта было тщательно проверено, Springer Healthcare не несет какой-либо ответственности за точность перевода оригинальной публикации на английский язык и за любые ошибки, которые могут возникнуть в переводе.

Издание на русском языке осуществлено ООО «Глобал Репринт Сервис». ООО «Глобал Репринт Сервис» не несет ответственности за любые возможные ошибки в оригинальном тексте или переводе и любые связанные с ними последствия.

СТАТЬЯ

Открытый доступ

Отдаленные результаты рандомизированного исследования III фазы SWOG S0777: комбинация бортезомиба, леналидомида и дексаметазона по сравнению с комбинацией леналидомида и дексаметазона у пациентов с множественной миеломой, ранее не получавших лечения, которым не планировалось проведение неотложной аутологичной трансплантации стволовых клеток (ауто-ТСК)

Brian G. M. Durie¹, Anje Hoering², Rachael Sexton², Muneer H. Abidi³, Joshua Erstein⁴, S. Vincent Rajkumar⁵, Angela Dispenzieri⁵, Stephen P. Kahlani⁶, Mohan S. Thakur⁷, Frederic J. Rey⁸, Christopher M. Reynolds⁹, Robert Z. Orlowski¹⁰ и Vait Vallogie

Тезисы

Рандомизированное исследование III фазы SWOG S0777 было посвящено сравнению комбинационной терапии бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (VRd) с комбинационной терапией леналидомидом и дексаметазоном (Rd). Настоящий обновленный анализ включает пригодные для оценки конечных точек выживаемости данные 460 пациентов: 225 пациентов, соответствующих критериям включения, с пригодными для анализа данными были рандомизированы в группу Rd, а 235 – в группу VRd. Индукционная терапия длительностью 6 месяцев включала шесть 28-дневных циклов Rd и восемь 21-дневных циклов VRd с последующей поддерживающей терапией по схеме Rd у всех пациентов. Медиана наблюдения составила 84 месяца. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 41 месяц в группе VRd и 29 месяцев в группе Rd; стратифицированное отношение рисков (96%-ный доверительный интервал [ДИ] Вальда) – 0,742 (0,594–0,928) при одностороннем стратифицированном логарифмическом ранговом $p = 0,003$. Медиана общей выживаемости (ОВ) в группе VRd до сих пор не достигнута, в то время как в группе Rd она составила 69 месяцев: стратифицированное отношение рисков с учетом возраста в группе VRd отмечены лучшие показатели ВБП и ОВ по сравнению с группой Rd (величины p : 0,013 [ВБП]; 0,033 [ОВ]). Медиана длительности поддерживающей терапии Rd – 17,1 месяца. Добавление бортезомиба к леналидомиду и дексаметазону в схеме индукционной терапии ассоциируется со статистически и клинически значимым улучшением ВБП и ОВ. Таким образом, режим VRd по-прежнему представляет собой оптимальный стандарт лечения независимо от возраста пациентов.

*Адрес для корреспонденции: Brian G. M. Durie (BDurie@meloma.org)

¹Cedars Sinai Cancer Center, Лос-Анджелес, Калифорния, США
²SWOG Statistical Center, Сиэтл, Вашингтон, США

Полная информация об авторах представлена в конце статьи.

Эти авторы внесли равный вклад в работу над статьей: Robert Z. Orlowski, Vait Vallogie.

Vait Vallogie в настоящее время на пенсии.

© Коллектив авторов, 2020 г.



Открытый доступ. Распространение настоящей статьи регулируется положениями некоммерческой лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International, разрешающей использование, обмен данными, адаптацию, распространение и воспроизведение на любых носителях или в любом формате, при условии указания выходных данных и авторов оригинальной публикации, ссылки на лицензию Creative Commons и указания внесенных изменений, при наличии таковых. Изображения или другие материалы третьей стороны включены в лицензию Creative Commons настоящей статьи, если не указано иное. Если материал не включен в лицензию Creative Commons настоящей статьи, и его использование не разрешено нормативными актами или выходит за рамки действующих правил, необходимо получить разрешение непосредственно у правообладателя. Описание лицензии доступно по ссылке <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Введение

Выбор комбинации бортезомиб, леналидомид и дексаметазона (VRd) при разработке дизайна исследования в 2007 г. был обусловлен стремлением получить максимальный ответ у пациентов с миеломной болезнью в первой линии терапии. На тот момент и бортезомиб, и леналидомид были одобрены для лечения рецидивирующей формы миеломной болезни, однако применение этих препаратов у пациентов с множественной миеломой, ранее не получавших лечения, все еще являлось предметом изучения.

Ингибитор протеасом бортезомиб вызывает уменьшение пролиферации и способствует обратному развитию резистентности к химиотерапии¹⁻³. Леналидомид – это иммуномодулирующий препарат, разносторонняя противомиеломная активность которого обусловлена усилением функции иммунной системы, разрывом aberrантной поддержки стромальных клеток, а также прямым противомиеломным действием⁴⁻⁷. И бортезомиб, и леналидомид ингибируют NF-κB, а их комбинация способствует усилению апоптоза^{8,9}. Кроме того, дексаметазон увеличивает противомиеломную активность^{10,11}. Действительно, до проведения настоящего исследования комбинация VRd демонстрировала многообещающую эффективность как при рецидивирующей, так и при впервые выявленной форме заболевания¹²⁻¹⁴.

SWOG S0777 стало первым открытым исследованием III фазы, посвященным сравнительной оценке применения комбинаций VRd и Rd у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой. Результаты исследования, опубликованные в 2017 г., продемонстрировали значительное улучшение ВПТ и ОВ на фоне терапии по схеме VRd¹⁵. Настоящая статья посвящена оценке отдаленных исходов на основании данных, полученных до 15 мая 2018 г.

Методы

Пациенты и дизайн исследования

Рандомизированное открытое исследование III фазы SWOG S0777 было выполнено Юго-Западной онкологической группой (Southwest Oncology Group; SWOG) и институтами, входящими в состав Национальной сети клинических исследований (National Clinical Trials Network; NCTN), перечисленных в приложении. В исследовании включали пациентов в возрасте ≥ 18 лет с впервые диагностированной миеломой. К ключевым критериям включения относились: наличие критериев СКАВ (С [calcium elevation]) – гиперкальциемия; R [renal impairment] – нарушение функции почек; A [anemia] – анемия; B [bone involvement] – остеолеструкция) и заболевание, поддающееся количественной оценке¹⁶. Пациентов с бессимптомным течением заболевания не привлекали к участию в исследовании. Допустимым показателем соматического статуса по критериям Восточной объединенной группы по онкологии (Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG) являлся показатель 0–3 балла¹⁷. Допустимыми лабораторными показателями считали следующие: гемоглобин ≥ 90 г/л;

абсолютное число нейтрофилов $\geq 1 \times 10^3$ клеток/мм³; число тромбоцитов $\geq 80\,000$ /мм³. К основным критериям исключения относились: клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин; ПЛ/PLV функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association, NYHA) или недавно перенесенный инфаркт миокарда; острый вирусный гепатит В, С, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) или другая неконтролируемая инфекция; наличие злокачественного заболевания до регистрации исследования или включения в исследование; неконтролируемый сахарный диабет. Протокол исследования был одобрен институциональными этическими комитетами всех центров – участников исследования. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, идентификационный номер NCT00644228.

Рандомизация

Пациентов рандомизировали (1:1) в группы стартовой терапии бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (VRd) или леналидомидом и дексаметазоном (Rd). С целью обеспечения сбалансированности распределения в терапевтические группы в зависимости от факторов стратификации был использован динамический алгоритм распределения. Разработанный Rossok и Simon. Стратификацию рандомизации осуществляли в зависимости от стадии по Международной системе стадирования (International Staging System, ISS [I, II или III]) и трансплантационной трансплантации (да или нет)¹⁸. Пациентов в центрах – участниках NCTN рандомизировали при регистрации. Процедуры рандомизации были разработаны и осуществлялись статистиками SWOG и центра управления данными. Сведения о терапевтических вмешательствах не маскировали.

Процедуры

Пациенты получали терапию по схеме VRd в ходе восьми 21-дневных циклов; бортезомиб назначали внутривенно в дозе 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни в комбинации с леналидомидом перорально в дозе 25 мг 1 раз в сутки в 1–14-й дни и дексаметазоном 20 мг перорально в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни цикла. Лечение по схеме Rd пациенты получали в ходе шести 28-дневных циклов; леналидомид назначали перорально в дозе 25 мг 1 раз в сутки в 1–21-й дни в комбинации с дексаметазоном перорально в дозе 40 мг в 1, 8, 15 и 22-й дни цикла. Общая доза леналидомид для индукционной терапии была сбалансирована для каждой группы (VRd: общая доза леналидомид 2800 мг; Rd: общая доза 3150 мг). В группе VRd пациентам назначали профилактическое лечение вируса простого герпеса. Все пациенты получали аспирин перорально в дозе 325 мг 1 раз в сутки с целью снижения риска тромбоэмболических осложнений. По завершении индукции все пациенты получали поддерживающую терапию леналидомидом перорально в дозе 25 мг 1 раз в сутки в течение 21 дня в сочетании с дексаметазоном перорально в дозе 40 мг 1 раз

в сутки в 1, 8, 15 и 22-й дни каждого 28-дневного цикла. У пациентов, которым в дальнейшем планировалось выполнение трансплантации, проводили забор стволовых клеток. По необходимости дозы корректировали с использованием скользящей шкалы коррекции в соответствии с протоколом; поддерживающую терапию проводили до появления признаков прогрессирования заболевания, токсических эффектов или отзыва согласия пациентом.

Оцениваемые параметры

Первичной конечной точкой являлась ВПП от момента randomизации. Вторичные конечные точки включали ОВ, частоту общего ответа (ЧОО; частичный ответ или лучше), безопасность и забор образцов с целью проведения дальнейших трансципционных исследований. Сбор и анализ данных проводила команда статистического центра SWOG в соответствии со стандартным протоколом выполнения процедуры Объединенной группы SWOG. Ответ на лечение и прогрессирование заболевания оценивали централизованно в ветвях с единичными международными критериями ответа для множественной миеломы¹⁹. Статус заболевания оценивали по окончании каждого цикла. После прекращения лечения в связи с развитием токсических эффектов, выявлением признаков прогрессирования заболевания или отзывом согласия пациентом наблюдение за статусом заболевания осуществляли 1 раз в 6 месяцев, до наступления летального исхода или в течение максимум 6 лет от момента первоначальной randomизации. При включении в исследование выполняли анализ образцов клеток костного мозга методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Предварительный

анализ доступных данных 316 пациентов свидетельствовал о том, что 33% участников относились к группе высокого риска, поскольку они имели хотя бы один признак высокого риска, а именно – транслокации t(4;14), t(14;16) или делеции хромосомы 17 (del(17)). Анализ данных FISH из каждого центра – участника исследования будет выполнен в дальнейшем в качестве компонента оценки данных настоящего исследования с целью подтверждения таких сведений, как число и доля клеток, а также возможности одновременного наличия признаков высокого, промежуточного и низкого риска. Для каждого типа теста FISH использовали стандартные пороговые значения в процентах (обычно 5%, диапазон 1,5–7,5%). Данные о нежелательных явлениях (НЯ) оценивали 1 раз в 3 месяца в течение всего периода лечения, а также по окончании индукционной и в ходе поддерживающей терапии. Исходально степень тяжести всех НЯ оценивали в соответствии с Общими терминологическими критериями для нежелательных явлений Национального института изучения рака (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), версия 3.0. Начиная с 6 апреля 2011 г. степень тяжести серьезных НЯ определяли в соответствии со CTCAE, версия 4.0. Неослепленные данные безопасности дважды в год изучал независимый комитет мониторинга данных и безопасности.

Статистический анализ

Размер выборки был основан на предположении, что скорость набора пациентов, удовлетворяющих критериям включения в исследование, составит 110 человек в год (440 пациентов, удовлетворяющих критериям включения, за 4 года), медиана

Таблица 1. Характеристики пациентов в терапевтических группах

Фактор	Все пациенты	Rd	VRd	P
Возраст ≥ 65 лет	197/460 (43%)	106/225 (47%)	91/235 (39%)	0,074
Женский пол	191/460 (42%)	105/225 (47%)	86/235 (37%)	0,030
Соматический статус > 1 балла по классификации SWOG	53/441 (12%)	29/216 (13%)	24/225 (11%)	0,384
Sb2m $\geq 3,5$ мг/л	284/458 (62%)	143/224 (64%)	141/234 (60%)	0,442
C-реактивный белок ≥ 8 мг/л	125/443 (28%)	65/219 (30%)	60/224 (27%)	0,527
Креатинин ≥ 2 мг/дл	21/460 (5%)	10/225 (4%)	11/235 (5%)	1,000
Лактатдегидрогеназа ≥ 190 ЕД/л	163/454 (36%)	81/223 (36%)	82/231 (35%)	0,922
Альбумин < 3,5 г/дл	196/458 (43%)	97/223 (43%)	99/235 (42%)	0,778
Hb < 10 г/дл	147/460 (32%)	70/225 (31%)	77/235 (33%)	0,764
Число тромбоцитов < 150×10^9 /л	80/460 (17%)	45/225 (20%)	35/235 (15%)	0,176
III стадия по ISS	155/460 (34%)	78/225 (35%)	77/235 (33%)	0,694
Запланированная трансплантация	315/460 (68%)	153/225 (68%)	162/235 (69%)	0,841

n/N (%): n – число с фактором, N – число с валидными данными для фактора.

ND – нет валидных данных для фактора.

Величины P рассчитывали с использованием точного критерия Фишера.

Величины P отражают сравнения между группами, а не значения для общей популяции.

ВЫП в контрольной группе составит около 3 лет при экспоненциальном характере распределения ВЫП, а период дополнительного наблюдения – приблизительно 2,5 года. Исследование было спланировано для выявления отношения рисков (ОР), равного 1,5, при ~ 87%-ной мощности и общем уровне $\alpha = 0,05$. Таким образом, при выполнении промежуточного анализа для оценки первичной конечной точки ВЫП использовали односторонний уровень значимости 0,02. Для оценки первичной конечной точки применили групповой последовательный дизайн с двумя запланированными промежуточными анализами по достижении 1/3 и 2/3 общего числа событий. Для α -защитной функции использовали метод Хейблитта-Петто (Haybittle-Peto) с односторонним уровнем $\alpha = 0,0025$ для каждого промежуточного анализа^{20,21}. В окончательном анализе односторонний стратифицированный логарифмический ранговый тест выполняли при уровне значимости 0,02 для общего одностороннего уровня $\alpha = 0,025^2$. Для сравнения ВЫП и ОВ между терапевтическими группами использовали логарифмический ранговый критерий, стратифициро-

ванный в соответствии с факторами, использованными для рандомизации^{19,23}. ОР рассчитывали в модели пропорциональных рисков Кокса²⁴. Многофакторный анализ выполняли на не стратифицированной, а скорее скорректированной с учетом факторов стратификации модели с целью проверки предположения о взаимосвязи факторов стратификации с исходами. Для оценки предположений о пропорциональных рисках использовали тест Колмогорова-Смирнова. Ни для одной из независимых переменных данных о нарушении пропорциональных рисков получено не было. Для построения критериев выживаемости использовали метод Каплана-Мейера²³. Для сравнения частоты общего ответа между группами применили стратифицированный тест Кокрейна-Мантеля-Гензели^{25,26}. Отношения шансов (ОШ) и соответствующие 95%-ные ДИ рассчитывали по методу Мантеля-Гензели. Общую длительность ответа рассчитывали по методу Каплана-Мейера. Все анализы первичной и вторичных конечных точек были предусмотрены протоколом. Анализ проводили в популяции intention-to-treat, по есть всех пациентов,

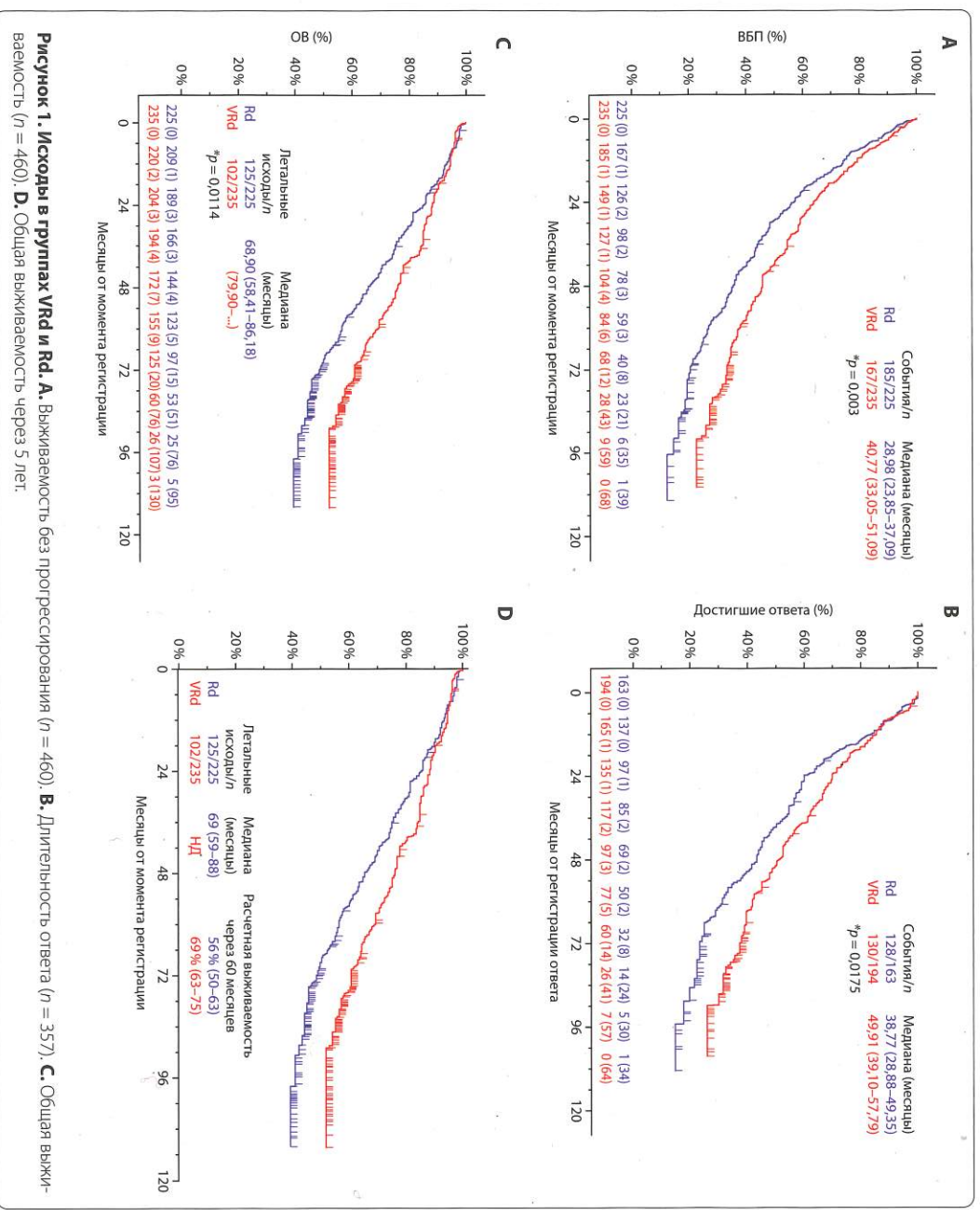


Рисунок 1. Исходы в группах VRd и Rd. А. Выживаемость без прогрессирования ($n = 460$). **В.** Длительность ответа ($n = 357$). **С.** Общая выживаемость ($n = 460$). **Д.** Общая выживаемость через 5 лет.

удовлетворявших критериям включения. Пациентов с пропущенными данными, представляющими интерес, исключали из многофакторного анализа. Все анализы выполняли с использованием программного обеспечения SAS (версия 4). Для сравнения исходных значений параметров применяли точный критерий Фишера. Анализ безопасности включал всех пациентов, удовлетворявших критериям включения, получивших хотя бы одну дозу исследуемых препаратов, данные которых позволяли оценить токсические эффекты.

Роль источников финансирования

В соответствии с проектом исследование проходило при поддержке спонсора. Финансирование получала непосредственно SWOG, а не авторы. Спонсор исследования не принимал участия и не оказывал влияния на сбор, анализ и интерпретацию данных, а также не участвовал в написании статьи.

Таблица 2. Подтвержденный наилучший ответ у пациентов с пригодными для оценки данными

	VRd* (n = 215)	Rd* (n = 207)
Полный ответ	24,2% (52)	12,1% (25)
Очень хороший частичный ответ (ОХЧО)	50,7% (109)	41,1% (85)
Как минимум ОХЧО	74,9% (161)	53,2% (110)
Частичный ответ	15,3% (33)	25,6% (53)
Частота общего ответа	90,2% (194)	78,8% (163)
Стабилизация заболевания	7,0% (15)	16,4% (34)
Прогрессирование	2,8% (6)	4,8% (10)
Заболевания или смерть		

VRd – группа бортезомиба, леналидомида и дексаметазона; Rd – группа леналидомида и дексаметазона.

*Стратифицированные анализы Кокрейна-Мантеля-Гензеля, выполненные как SWOG, так и независимым экспертным комитетом, указывали на улучшение ответа в группе VRd (ОШ 0,528; $P = 0,006$ [ПТ]; ОШ 0,38; $P = 0,001$ [анализ чувствительности]).

Ответственный автор обладал полным доступом ко всем данным исследования и несет окончательную ответственность за решение о предоставлении статьи к публикации.

Результаты

В период с апреля 2008 г. по февраль 2012 г. 525 пациентов в 139 центрах SWOG и NCTN, участвующих в исследовании, были рандомизированы в группы VRd (264 пациента) и Rd (261 пациент). Как сообщалось ранее, исходные характеристики между терапевтическими группами были сбалансированы (таблица 1). В группу Rd была рандомизирована несколько большая доля женщин и пациентов в возрасте ≥ 65 лет.

В основу настоящего долгосрочного анализа легли первоенные данные, полученные до 15 мая 2018 г. Полные сведения о профиле исследования с распределением пациентов представлены в приложении 1. В группе VRd данные 235 пациентов были признаны соответствующими критериям включения и пригодными для анализа эффективности, данные 222 участников были пригодны для оценки токсических эффектов, данные 207 – для оценки ответа. На момент анализа 53 пациента (12% пациентов, соответствующих критериям включения) продолжали поддерживать вазоцую терапию. Медиана периода наблюдения составила 84 месяца. Медиана длительности поддерживающей терапии – 17,1 месяца.

Медиана ВПГ составила 41 месяц в группе VRd и 29 месяцев в группе Rd: стратифицированное ОР (96%-ный ДИ Вальда) 0,742 (0,594–0,928), односторонний стратифицированный логарифмический ранговый $P = 0,003$ (рисунк 1A). Длительность ответа составила 50 месяцев в группе VRd против 39 месяцев в группе Rd ($P = 0,0175$; см. рисунок 1B). Медиана ОВ в группе VRd до сих пор не достигнута, в то время как в группе Rd она составила 69 месяцев: стратифицированное

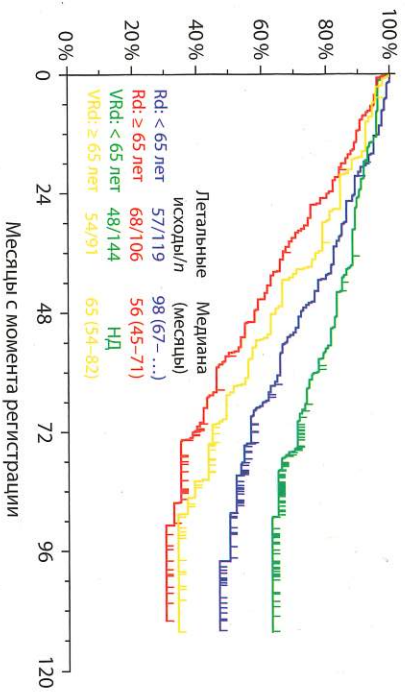
Таблица 3. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость после коррекции по возрасту в многофакторном анализе

Переменная	n/N (%)	ВПГ		ОВ		
		ОР (95 %-ный ДИ)	P	ОР (95 %-ный ДИ)	P	
Факторы	Группа VRd	235/460 (51%)	0,77 (0,62–0,95)	0,013	0,75 (0,58–0,98)	0,033
	III стадия по ISS	155/460 (34%)	1,34 (1,01–1,77)	0,041	1,98 (1,38–2,86)	< 0,001
	II стадия по ISS	179/460 (39%)	1,12 (0,86–1,47)	0,398	1,36 (0,95–1,97)	0,096
	Трансплантация запланирована	315/460 (68%)	0,95 (0,74–1,23)	0,714	0,73 (0,54–0,99)	0,043
	Возраст ≥ 65 лет	197/460 (43%)	1,27 (1,00–1,61)	0,048	1,63 (1,21–2,19)	0,001

ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; P из показателя теста χ^2 в регрессии Кокса.

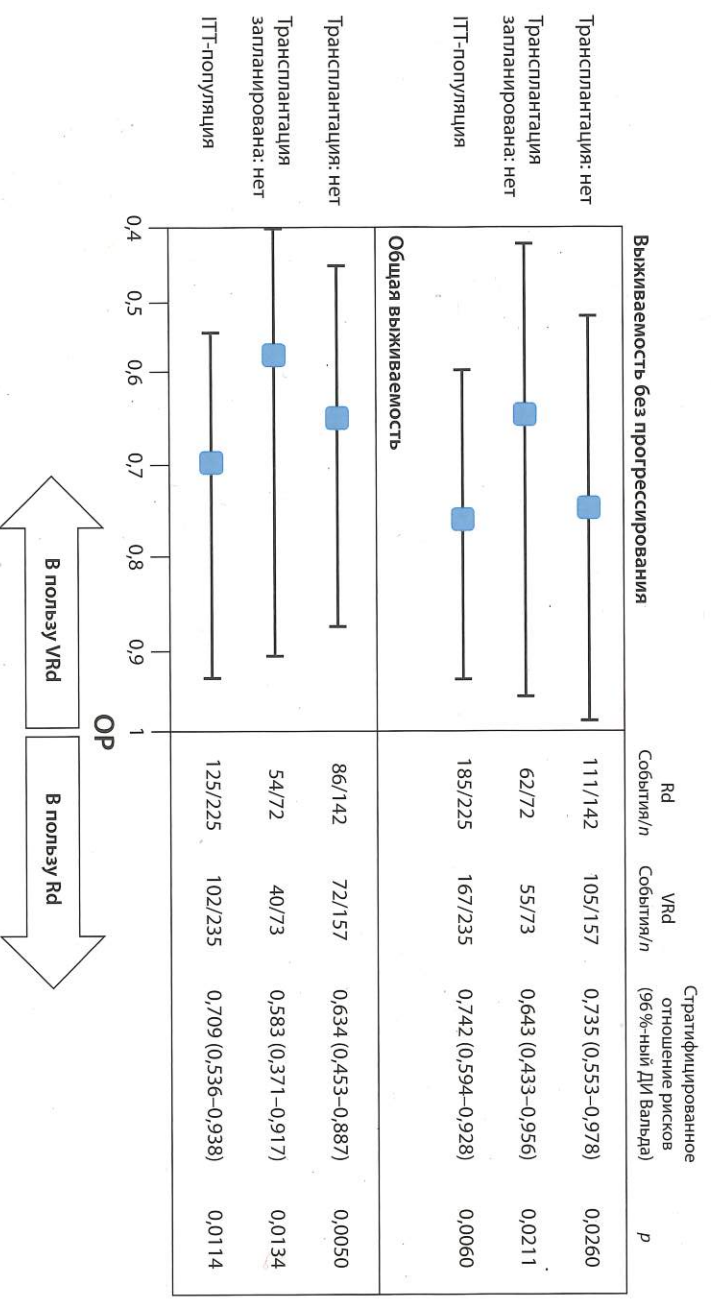
Таблица 4. Влияние возраста на исходы

да	Общая выживаемость в зависимости от возраста
----	--



Возраст < 65 лет: ОР 0,640 (0,421-0,973);
 стратифицированный двусторонний $p = 0,028$
 Возраст ≥ 65 лет: ОР 0,769 (0,520-1,138);
 стратифицированный двусторонний $p = 0,168$

4b. Иллюстрация некоторых данных лестничных графиков (форест-плот): данные пациентов, которым не была выполнена трансплантация, и участников, которым не планировалось выполнение трансплантации



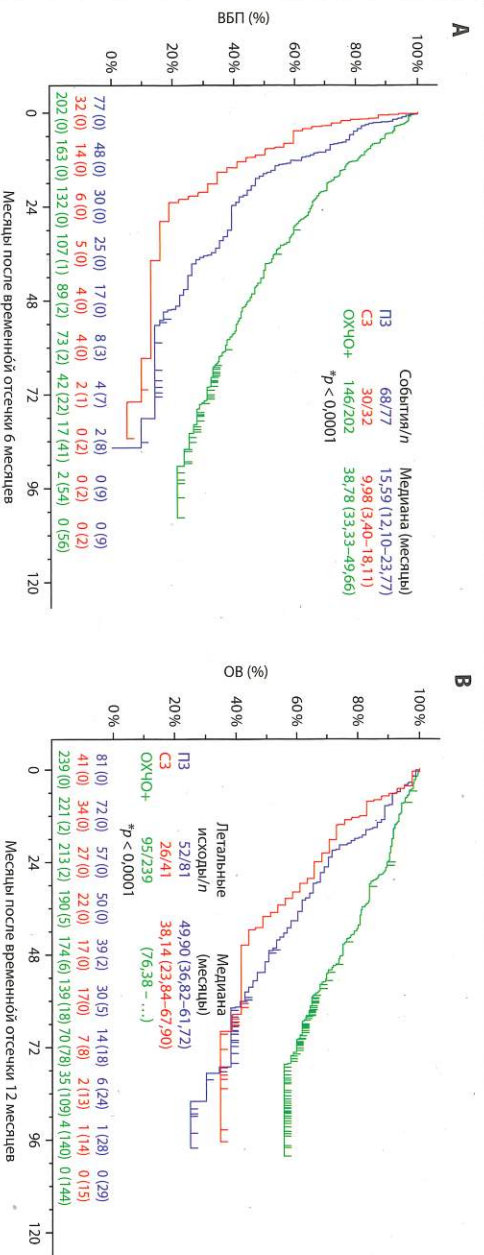


Рисунок 2. Исходы в заранее определенных временных точках. А. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от наилучшего ответа через 6 месяцев. **В.** Общая выживаемость в зависимости от наилучшего ответа через 12 месяцев. OXCH+ – очень хорошей частичный ответ; P3 – прогрессирование заболевания; C3 – стабилизация заболевания.

ОР (95%-ный ДИ Вальда) 0,709 (0,543–0,926), величина одностороннего стратифицированного логарифмического рангового $p = 0,0114$ (см. рисунок 1С). По данным первичного анализа¹⁵, медиана ОВ в группе Vrd была равна 75 месяцам. После обновления данных в ходе наблюдения и накопления событий в настоящее время расчетная величина медианы не достигнута. При более длительном наблюдении и обновлении данных медиана ОВ в группе Vrd превышает 84 месяца. Число событий в группе Vrd изменилось с 76/242 в первом анализе до 102/235 в настоящем анализе. Поскольку в настоящем (втором) анализе длительность ОВ у 133 ныне живых пациентов, получавших Vrd, намного больше, истинная медиана до сих пор не достигнута. Расчетный показатель ОВ через 5 лет составил 69% в группе Vrd и 56% в группе Rd (см. рисунок 1D).

Глубину наилучшего ответа оценивали с включением новых последовательных данных и дополнительных результатов анализа костного мозга. ЧОО, при анализе которой пациентов с непригодными для оценки данными считали не ответившими на лечение, составила 82,9% в группе Vrd против 72,5% в группе Rd ($p = 0,006$ для различий ответа с использованием стратифицированного анализа Кокрейна–Мантеля–Тензелля). Анализ чувствительности, включающий только пациентов с пригодными для оценки данными, продемонстрировал сходные результаты: ЧОО составила 90,2% в группе Vrd и 78,8% в группе Rd при частоте достижения как минимум очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) среди пациентов с пригодными для оценки данными, равной 74,9% в группе Vrd и 53,2% в группе Rd (выделено жирным шрифтом; таблица 2).

Влияние лечения в пределах подгрупп, представляющих интерес, включая запланированную трансплантацию, выполненную трансплантацию и возраст, оценивали с использо-

ванием методики многофакторной регрессии с коррекцией по возрасту (таблица 3). В многофакторном регрессионном анализе влияние лечения сохранялось независимо от возраста и запланированной трансплантации. Эти различия достигли статистической значимости у пациентов в возрасте < 65 лет и > 75 лет (односторонние стратифицированные логарифмические ранговые $p = 0,0138$ и $0,0132$ соответственно) (таблица 4а). О пользе режима Vrd также свидетельствовало стратифицированый логарифмический ранговый $p = 0,0138$). Кроме того, для оценки исходов у пожилых пациентов были построены лестничные графики (форест-плот). Некоторые результаты у пациентов, которым проведение трансплантации не планировалось и/или которым трансплантация не была выполнена, представлены в таблице 4б. Оценка ВП и ОВ показала значимые дополнительные преимущества терапии по схеме Vrd по сравнению с Rd у пациентов с подтвержденными данными об отсутствии трансплантации, а также у участников, которым не планировалось выполнение трансплантации, и среди пациентов в возрасте < 65 лет (см. стратифицированные ОР и величины p , расцененные как статистически значимые при уровне $< 0,03$).

Также в ходе анализа были изучены другие параметры, включая ВП в зависимости от наилучшего ответа через 6 месяцев после контрольной точки 6 месяцев (рисунок 2А) и ОВ в зависимости от наилучшего ответа через 12 месяцев после контрольной точки 12 месяцев (см. рисунок 2В). График ВП на рисунке 2А свидетельствует о намного более длительной ВП у пациентов, достигших как минимум ОХЧО (медиана > 38 месяцев по сравнению с 10–16 месяцами в других категориях: $p < 0,001$), и о существенно более длительной ОВ через 12 месяцев у пациентов, достигших как минимум ОХЧО

Таблица 5. Нежелательные явления, как минимум возможно обусловленные лечением исследуемыми препаратами, классифицированные по категориям

Нежелательное явление	Ревлимида/дексаметазон (n = 222)					Велкаде/ревлимида/дексаметазон (n = 234)				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Аллергия/иммунология	12 (5%)	5 (2%)				10 (4%)	4 (2%)	2 (< 1%)		
Нарушения слуха и зрения органа слуха	1 (< 1%)	16 (7%)				1 (< 1%)	8 (3%)			
Заболевания крови/костного мозга	22 (10%)	53 (24%)	68 (31%)	39 (18%)		27 (12%)	52 (22%)	70 (30%)	44 (19%)	
Нарушения ритма сердца	5 (2%)	4 (2%)	4 (2%)			10 (4%)	3 (1%)	3 (1%)		
Заболевания сердца в целом	13 (6%)	9 (4%)	8 (4%)			15 (6%)	17 (7%)	21 (9%)		
Нарушения коагуляции	1 (< 1%)		3 (1%)					5 (2%)		
Конституциональные симптомы	61 (27%)	77 (35%)	38 (17%)			60 (26%)	84 (36%)	51 (22%)		
Летальный исход					1 (< 1%)					2 (< 1%)
Дерматология/заболевания кожи	60 (27%)	23 (10%)	9 (4%)			50 (21%)	41 (18%)	7 (3%)	1 (< 1%)	
Заболевания эндокринной системы	11 (5%)	8 (4%)				7 (3%)	12 (5%)			
Заболевания органов желудочно-кишечного тракта	77 (35%)	71 (32%)	19 (9%)			64 (27%)	79 (34%)	51 (22%)	2 (< 1%)	1 (< 1%)
Кровотечения/кровоточения	13 (6%)	2 (< 1%)				9 (4%)	3 (1%)	8 (3%)		
Заболевания печени/поджелудочной железы			2 (< 1%)							
Инфекции	1 (< 1%)	31 (14%)	27 (12%)	4 (2%)		1 (< 1%)	33 (14%)	34 (15%)	7 (3%)	1 (< 1%)
Заболевания лимфатической системы	58 (26%)	19 (9%)	1 (< 1%)			73 (31%)	26 (11%)	4 (2%)		
Нарушения обмена веществ/отклонения лабораторных показателей	56 (25%)	58 (26%)	51 (23%)	13 (6%)		50 (21%)	58 (25%)	57 (24%)	8 (3%)	
Заболевания костно-мышечной системы/мягких тканей	25 (11%)	25 (11%)	16 (7%)	1 (< 1%)		15 (6%)	31 (13%)	24 (10%)		
Заболевания нервной системы	78 (35%)	44 (20%)	21 (9%)	3 (1%)	1 (< 1%)	42 (18%)	70 (30%)	77 (33%)	4 (2%)	
Заболевания органа зрения/нарушения зрения	21 (9%)	8 (4%)	11 (5%)			39 (17%)	17 (7%)	6 (3%)		
Болевой синдром	44 (20%)	29 (13%)	10 (5%)			55 (24%)	43 (18%)	28 (12%)		
Заболевания легких/верхних дыхательных путей	42 (19%)	27 (12%)	9 (4%)	1 (< 1%)		56 (24%)	17 (7%)	15 (6%)	5 (2%)	
Заболевания почек/мочевыводящих путей	3 (1%)	2 (< 1%)	9 (4%)	1 (< 1%)		10 (4%)	3 (1%)	6 (3%)		
Вторичные злокачественные заболевания			5 (2%)	1 (< 1%)				5 (2%)	2 (< 1%)	
Нарушения сексуальной/репродуктивной функции	1 (< 1%)	1 (< 1%)	1 (< 1%)			3 (1%)	1 (< 1%)			
Синдромы			2 (< 1%)			1 (< 1%)	2 (< 1%)	4 (2%)		
Заболевания сосудов	7 (3%)	15 (7%)	6 (3%)			1 (< 1%)	9 (4%)	20 (9%)	4 (2%)	

(медиана > 76 месяцев по сравнению с 38–50 месяцами для других категорий; $p < 0,0001$; см. рисунок 2B).

В ходе исследования был проведен анализ исходов, связанных с наличием или отсутствием признаков высокого риска по данным FISH (результаты не представлены). При выявлении тенденции к достижению лучшей ВПР и ОВ в группе Vrd у пациентов с t(4;14) и/или del(17) различия не достигли статистической значимости, главным образом

в связи с ограниченным числом пациентов с доступными данными. Медиана длительности поддерживающей терапии леналидомидом и дексаметазоном составила 17,1 месяца для обеих групп. К сожалению, время до начала следующей линии лечения в настоящем исследовании не оценивали.

Ня, развившиеся в ходе лечения, классифицируемые в соответствии с Общими терминологическими критериями (4.0), и отдельные токсические эффекты были в целом

сбалансированы между группами Vrd и Rd (таблица 5). К более распространенным гематологическим НЯ относились лимфопения, тромбоцитопения, анемия, нейтропения и лейкопения. Среди негематологических НЯ чаще всего регистрировались конституциональные симптомы, инфекционные осложнения, нарушения обмена веществ и заболевания нервной системы. Частота токсических эффектов со стороны нервной системы ≥ 3 -й степени тяжести была значительно выше в группе Vrd по сравнению с группой Rd (34,6 против 11,3%; $p < 0,0001$) (см. таблицу 4). Число вторичных злокачественных заболеваний составило 19/235 (8%) в группе Vrd и 16/225 (7%) в группе Rd. Перечень вторичных злокачественных заболеваний представлен в приложении 2.

Обсуждение

Добавление бортезомиба к схеме индукционной терапии лениалидомидом и декаметазоном у пациентов с mielomной болезнью, ранее не получавших лечения, сопровождается статистически и клинически значимым улучшением ВП и ОВ в течение периода наблюдения, равного 7 годам. Схема Vrd характеризуется приемлемым профилем безопасности и переносимости и по-прежнему представляет собой оптимальный стандарт лечения, независимо от возраста пациента и того факта, планируется ли ему проведение трансплантации.

Как и предшествующий анализ, долгосрочное наблюдение показало стойкость преимуществ схемы Vrd по сравнению с Rd. Медиана ВП в группе Vrd составила 41 месяц по сравнению с 29 месяцами в группе Rd (односторонний стратифицированный логарифмический ранговый $p = 0,003$; см. рисунок 1A). Медиана ОВ не была достигнута (> 84 месяцев) по сравнению с 69 месяцами в группе Rd (односторонний стратифицированный логарифмический ранговый $p = 0,014$; см. рисунок 1C). Эти дополнительные преимущества схемы Vrd связаны с большей глубиной достигнутого ответа. На фоне Vrd 74,9% пациентов достигли как минимум ОХЧО по сравнению с 53,2% участников, получавших лечение по схеме Rd (см. таблицу 2). Применение Vrd сопровождалось явными преимуществами в каждой из трех различных возрастных категорий при увеличении медианы более чем на 10 месяцев во всех возрастных группах. Кроме того, улучшение ОВ отмечалось у пациентов как старше, так и моложе 65 лет. Следует особо отметить, что $> 55\%$ пациентов, получающих Vrd, продолжают жить через 7 лет (медиана наблюдения 84 месяца).

В рамках публикации первичных данных¹⁵ были всесторонне рассмотрены преимущества комбинационной терапии ингибитором протеасом и иммуномодулирующим препаратом с учетом предшествующих результатов²⁷⁻³⁰. Примечательно, что положительное влияние индукционной терапии по схеме Vrd продолжительностью 6 месяцев сохранялось и по истечении 7 лет наблюдения. Еще более значимым представляется тот факт, что неврологические токсические эффекты ≥ 3 -й степени тяжести на фоне индукции по схеме Vrd развились при внутривенном введении бортезомиба

2 раза в неделю. Можно предположить, что использование облегченного варианта режима Vrd и любые попытки увеличить количество циклов Vrd, включая подкожное введение бортезомиба, могут способствовать дальнейшему улучшению исходов у максимального числа пациентов в возрасте как моложе, так и старше 65 лет. Что касается поддерживающей терапии после индукции, то включение в схему лечения декаметазона также представляет собой компромисс, позволяющий продолжить текущую терапию.

Как было указано ранее, медиана длительности поддерживающей терапии составила 17,1 месяца. Этот показатель меньше медианных значений (2, 2,5 и 3 года), полученных в исследованиях, включенных в метаанализ поддерживающей терапии лениалидомидом после аутологичной трансплантации стволовых клеток (ауто-ТСК) у пациентов с впервые диагностированной множественной mielomой³¹. Таким образом, несмотря на отличные результаты исследования S0777, можно предположить, что более длительная поддерживающая терапия обладает дополнительными преимуществами.

Как было указано ранее, частота вторичных злокачественных заболеваний, связанных с лечением, составила 8% в группе Vrd и 7% в группе Rd. Из 19 и 16 случаев злокачественных заболеваний три случая в каждой группе составили злокачественные заболевания крови (перечень злокачественных заболеваний см. в приложении 2). Эти абсолютные числа и доли меньше аналогичных показателей, зарегистрированных в исследовании медианы наблюдения 79,5 месяца (против 84 месяцев в исследовании S0777) у пациентов, получавших поддерживающую терапию лениалидомидом после трансплантации. У этой категории пациентов совокупная частота вторичных злокачественных заболеваний составила 5,3% для злокачественных гематологических заболеваний и 5,8% для солидных опухолей, то есть всего 11,1%. Следует отметить, что в исследовании S0777 не изучалась терапия меланомой, а длительность поддерживающей терапии была меньше.

Сравнения результатов различных исследований характеристик некоторых органных систем, тем не менее интересно сравнить исходы, достигнутые в исследовании S0777 на фоне терапии Vrd и Rd, с результатами, полученными в исследованиях IEM 2009 и MAdA^{32,33}. В исследовании IEM 2009 пациенты, получавшие индукционную терапию по схеме Vrd, были рандомизированы в группы предупреждающей или отсроченной ауто-ТСК, а частота достижения как минимум ОХЧО составила 77% (по сравнению с 74,9% в исследовании S0777) при медиане ВП 36 месяцев (против 41 месяца в исследовании S0777). В более позднем исследовании MAdA, результаты которого были представлены в виде тезисов на последнем конгрессе Американского общества гематологов (American Society of Hematology, ASH)³⁴ с последующей публикацией³⁴, комбинацию даратумумаба с Rd сравнивали с Rd в первой линии лечения у пациентов, которым не была выполнена трансплантация. В этом исследовании частота достижения как минимум ОХЧО составила 79,3% (несколько выше, чем при терапии Vrd), а медиана ВП хотя и не была

Достигнута, но оказалась сопоставимой с результатами исследования S0777 и FEM 2009. При сравнительной оценке результатов Vrd и Data Rd (применялся в исследовании MADA) в первой линии терапии необходимо дополнительно принимать во внимание два аспекта: продолжались ли использование даратумумаба в качестве поддерживающей терапии в исследовании MADA (по сравнению с отсутствием бортезомиба в схеме поддерживающей терапии в исследовании S0777) и неутонченное воздействие схемы Data Rd у пациентов высокого риска. Р. Кароот и У. Райкпат предложили провести прямое сравнение режимов Vrd и Data Rd для уточнения их относительных характеристик²⁵. В исследовании MADA выполнение трансплантации было невозможно у всех пациентов (в то время исследование S0777 насчитывало лишь несколько таких участников), а в исследовании FEM 2009 трансплантация была показана всем пациентам. Несмотря на эти различия, ясно, что применение даратумумаба может способствовать достижению превосходящих результатов в первой линии терапии.

Исследование SWOG S0777 характеризуется некоторыми ограничениями, описанными и рассмотренными в предыдущей публикации¹⁵. Необходимо вновь подчеркнуть: применение бортезомиба внутривенно 2 раза в неделю сопровождается развитием нейропатии, что в свою очередь приводит к раннему прекращению индукционной терапии Vrd. Возможно, наиболее полезно в этом контексте сравнить результаты исследования S0777 и недавно опубликованного испанского исследования III фазы RETNEMA/SEM 2012²⁶. В исследовании RETNEMA доза интенсивности бортезомиба была снижена до двух подкожных инъекций в неделю в течение 2 недель в ходе 28-дневного цикла. Это позволило выполнить все запланированные шесть циклов индукционной терапии с достижением наилучших показателей ответа и оцениваемых параметров, в том числе у пациентов с признаками высокого цитогенетического риска. Ограничением исследования S0777 является отсутствие достаточного объема цитогенетических данных для изучения эффективности у пациентов высокого риска.

Таким образом, добавление бортезомиба к леналидомиду и дексаметазону в качестве индукционной терапии у пациентов с миеломной болезнью, ранее не получавших лечения, ассоциируется со статистически и клинически значимым улучшением ВПЧ и ОВ в течение периода наблюдения, равного 7 годам. Режим Vrd обладает приемлемым профилем безопасности и переносимости и по-прежнему представляет собой оптимальный стандарт лечения, независимо от возраста пациентов.

Благодарности

Финансирование настоящего проекта осуществлялось с использованием Грантов Национального института здоровья (НИИ)/Национального института изучения рака (National Cancer Institute) NCI/NCI (гранты: CA180888, CA180819, CA180821, CA180820); грантов NIH/NCI/Вебсайта программы исследований в онкологии NCI (NCI Comphility Oncology Research Program, NCOOP) (гранты: CA189858, CA189971, CA189808, CA189821, CA189829, CA189804, CA189953, CA189830, CA189957, CA189853, CA189872, CA189856, CA189860, CA139519,

CA189854, CA189952, CA189825); наследованных грантов NIH/NCI (грантов: CA04919, CA22433, CA58723, CA68183, CA335996, CA73590, CA12644, CA46282, CA13612, CA37961, CA16385, CA45450, CA46113). Частично исследование финансировалось компаниями Millennium Pharmaceuticals, The Takeda Oncology Company и компанией Celgene Corporation, предоставившей исследуемый препарат в соответствии с договором с NCI о совместных исследованиях.

Сведения об авторах

¹Cedars Sinai Cancer Center, Лос-Анджелес, Калифорния, США. ²SWOG Statistical Center, Вашингтон, США. ³Michigan State University/Spectrum Health Cancer Center, Гранд-Рэпидс, Мичиган, США. ⁴Mueller Institute, University of Arkansas for Medical Sciences, Литтл-Рок, Арканзас, США. ⁵Division of Hematology, Mayo Clinic Rochester, Миннесота, США. ⁶Sanford NSORP of the North Central Plains/Southeast Regional Cancer Center, Сиу-Сити, Айова, США. ⁷Cancer Care Western NC, Эшвилл, Северная Каролина, США. ⁸Department of Hematology and Medical Oncology, Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, Кливленд, Огайо, США. ⁹Michigan Cancer Research Consortium NSORP, St. Joseph Mercy Hospital, Энн-Арбор, Мичиган, США. ¹⁰Department of Urology and Myeloma, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Хьюстон, Техас, США.

Вклад авторов в работу над статьей

АН, МНА, СВР, JE, RS, ВВ, и АД разработали дизайн исследования; SPR, MCT, EJR, и SMR контролировали процесс включения пациентов; АН, МНА, и RS выполняли сбор данных; АН, RS, RZO, ВВ, и АД осуществили анализ данных. Все авторы участвовали в интерпретации данных, написании второго чернового варианта статьи и утверждения окончательного варианта рукописи. В.Г.М.Д. создал первый черновой вариант, а также осуществил общее руководство и поддержку на всех этапах работы.

Сведения о конфликте интересов

В.Г.М.Д.: Johnson & Johnson; консультационные услуги; Celgene; консультационные услуги; М.Н.А.: Millennium; финансирование исследования; J.E.: University of Arkansas for Medical Sciences; сотрудник; E.J.R.: Takeda/Millennium; финансирование исследования; Novartis; финансирование исследования; Celgene; финансирование исследования; R.Z.O.: BioTherX; Инс. членство в совете директоров или экспертных советах; Larssen Pharmaceuticals; членство в совете директоров или экспертных советах; Selgene; консультационные услуги; финансирование исследований; Bristol-Myers Squibb; консультационные услуги; финансирование исследований; Millennium Pharmaceuticals; консультационные услуги; финансирование исследований; Ascuton; членство в совете директоров или экспертных советах; Genenetch; консультационные услуги; Forta Therapeutics; консультационные услуги; Атау BioPharma; консультационные услуги; финансирование исследований; В.В.: Dana Farber Cancer Institute; другое: финансовая поддержка поездок; Международный семинар по макроглобулинемии Вальденстрема (International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia); другое: финансовая поддержка поездок; Всемирный конгресс по нерешенным проблемам гематологии (ComtessMed World Congress on Solvotwezes in Hematology); другое: финансовая поддержка поездок; Европейская школа гематологии – Международная конференция по проблемам множественной миеломы (European School of Hematology – International Conference on Multiple Myeloma); другое: финансовая поддержка поездок; Selgene; консультационные услуги; финансирование исследования; Millennium Pharmaceuticals; консультационные услуги; финансирование исследования; Millipenn; консультационные услуги; финансирование исследования; Myeloma Health, LLC; патенты и роялти; совладелец патентов и патентных заявок по применению GEP в лечении рака, лицензированных Myeloma Health, LLC; фонда исследований множественной миеломы (Multiple Myeloma Research Foundation); другое: финансовая поддержка поездок.

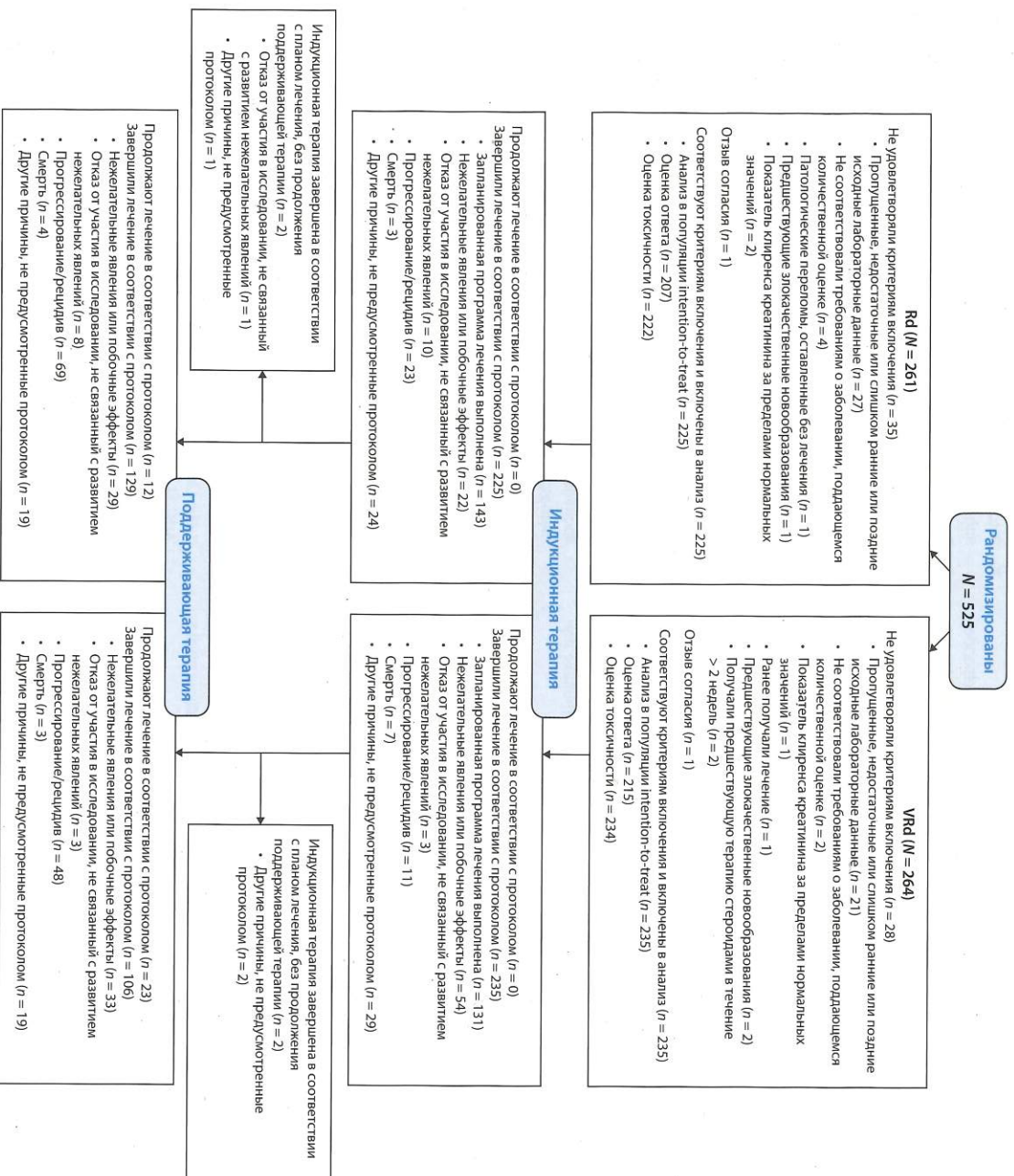
Примечание издателя

Издательство Springer Nature заявляет о нейтралитете в случае юридических претензий, связанных с опубликованными материалами и их принадлежностью к учреждениям.

Статья получена: 22 ноября 2019 г. Исправленный вариант получен: 21 февраля 2020 г. Принята в печать: 12 марта 2020 г.

Опубликована онлайн: 11 мая 2020 г.

Приложение 1. Профиль исследования бортезомиба в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном (VRd)



* Пациенты с валидным согласием и рандомизированные.

Приложение 2. Перечень вторичных злокачественных заболеваний

VRd	VRd	VRd	VRd
1. МДС	1. МДС	9. Опухоль забрюшинного пространства	9. Рак матки
2. МДС	2. Миелоидный лейкоз	10. Аденокарцинома прямой кишки	10. Аденокарцинома легкого
3. Острый лимфолейкоз	3. 2 ^o плазмочелюстной лейкоз	11. Рак эндометрия	11. Рак предстательной железы
Солитарные опухоли	1. Метастатический плоскоклеточный рак шеи	12. Рак предстательной железы	12. Рак поджелудочной железы
2. Меланома	2. Первичный немелкоклеточный рак шеи	13. Вазиальноклеточный рак кожи латеральной поверхности левой голени	13. Меланома (нижняя часть левого бедра)
3. Рак предстательной железы	3. Базальноклеточный рак кожи лба	14. Базальноклеточный рак кожи правого плеча	
4. Рак мочевого пузыря	4. Базальноклеточный рак	15. Аденокарцинома толстой кишки, 1-4-статия	
5. Аденокарцинома легкого	5. Базальноклеточный рак	16. Плоскоклеточный рак кожи	
6. Рак предстательной железы	6. Плоскоклеточный рак (ивеаа шека)		
7. Поражение левой части кожи лба, левой латеральной области щеки	7. Правое бедро		
8. Рак легкого	8. Почечноклеточный рак левой почки		
	Итого		Итого
	19		16

Список литературы

1. Anonymous Revlimid® (lenalidomide) [prescribing information]. (Celgene Corporation, Summit, 2017).
2. Lu, G. et al. The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins. *Science* **343**, 305–309 (2014).
3. Lopez-Girona, A. et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia* **26**, 2326–2335 (2012).
4. Richardson, P. et al. Lenalidomide in multiple myeloma: an evidence-based review of its role in therapy. *Care Evid.* **4**, 215–245 (2010).
5. Anonymous Velcade [package insert]. (Millenium Pharmaceuticals, Cambridge, MA, 2017).
6. Hideshima, T. et al. Molecular mechanisms mediating antimyeloma activity of proteasome inhibitor PS-341. *Blood* **101**, 1530–1534 (2003).
7. Kota, V. et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J. Hematol. Oncol.* **2**, 36 (2009).
8. Mitsiades, N. et al. Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood* **99**, 4525–4530 (2002).
9. Hideshima, T. et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res.* **61**, 3071–3076 (2001).
10. Rajkumar, S. V. et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* **106**, 4050–4053 (2005).
11. Dimopoulos, M. A. et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* **23**, 2147–2152 (2009).
12. Dimopoulos, M. A. et al. Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma. *Haematologica* **100**, 100–106 (2015).
13. Richardson, P. G. et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood* **123**, 1461–1469 (2014).
14. Richardson, P. G. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* **116**, 679–686 (2010).
15. Durie, B. G. 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* **389**, 519–527 (2017).
16. Durie, B. G. et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol. J.* **4**, 379–398 (2003).
17. Oken, M. M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* **5**, 649–655 (1982).
18. Giepp, P. R. et al. International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* **23**, 3412–3420 (2005).
19. Durie, B. G. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* **20**, 1467–1473 (2006).
20. Peto, R. et al. Design and analysis of randomised clinical trials requiring prolonged observation of each patient: I. Introduction and design. *Br. J. Cancer* **34**, 585–612 (1976).
21. Haybittle, J. L. Repeated assessment of results in clinical trials of cancer treatment. *Br. J. Radiol.* **44**, 793–797 (1971).
22. Mantel, N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother. Rep.* **50**, 163–170 (1966).
23. Cox, D. R. Regression models and life tables (with discussion). *J. R. Stat. Soc. B* **34**, 187–220 (1972).
24. Kaplan, E. L. & Meier, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.* **53**, 457–481 (1958).
25. Agresti, Alan. Categorical Data Analysis, 2nd edn (John Wiley & Sons, New York, 2002).
26. Cochran, W. G. Some methods for strengthening the common tests. *Biometrics* **10**, 417–451 (1954).
27. Mantel, N. & Haenszel, W. Statistical aspects of analysis of data from retrospective studies of disease. *J. Natl. Cancer Inst.* **22**, 719–748 (1959).
28. Cavo, M. et al. GIMEMA Italian Myeloma Network. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* **376**, 2075–2085 (2010).
29. Moreau, P. et al. Bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTD) is superior to bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) prior to autologous stem cell transplantation for patients with de novo multiple myeloma: results of the prospective IFM 2013-2014 (ASH Annual Meeting Abstracts 2015, abstract 393). American Society of Hematology website. <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper81103.html>. Accessed 10 Nov 2015.
30. Jakubowiak, A. J. et al. A phase ½ study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as frontline treatment for multiple myeloma. *Blood* **116**, 679–686 (2010).
31. McCarthy, P. L. et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* **35**, 3279–3289 (2017).
32. Attal, M. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *New Engl. J. Med.* **376**, 1311–1320 (2017).
33. Facon, T. et al. Phase 3 Randomized study of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant (MMA4). ASH 2018. Abstract LBA-2.
34. Facon, T. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N. Engl. J. Med.* **380**, 2104–2115 (2019).
35. Kapoor, P. & Rajkumar, V. MAA under the microscope—bringing trial design into focus. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **16**, 339–340 (2019).
36. Rosinol, L. et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood* **134**, 1337–1345 (2019).

Celgene |  Bristol Myers Squibb™
Company

Распространение репринта статьи на территории Российской Федерации
осуществлено при поддержке представительства корпорации
«Селджен Интернэшнл Холдингз Корпорэйшн» (США).

2003RU2009364-01