

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-3-246-255>

Множественная миелома: моделирование сценариев терапии с использованием метода Монте-Карло

А.С. Лучинин¹, **А.А. Семенова**^{1,2},
С.В. Семочкин^{3,4}

¹ ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА», ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027

² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 155522

³ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

⁴ МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2-й Боткинский пр-д, д. 3, Москва, Российская Федерация, 125284

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Разработка информационно-справочной системы для врачей-гематологов по эффективному подбору терапии при множественной миеломе (ММ) через моделирование и прогнозирование ответа на лечение с учетом характеристик, определяющих клинический профиль пациента, на основе анализа данных из открытых научных источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Всего в анализ включено 145 терапевтических опций и 56 217 пациентов с ММ из 311 клинических исследований, результаты которых опубликованы в научной медицинской литературе в период с 2003 по 2024 г. Для моделирования сценариев терапии применяли метод Монте-Карло, с помощью которого вычисляли вероятность достижения очень хорошего частичного ответа и более у пациентов с различными характеристиками, определяющими не только клинический профиль, но и варианты противоопухолевой терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В настоящем исследовании разработано интерактивное онлайн-приложение под названием М-БОТ (доступно на сайте: oncotriage.ru), которое позволяет прогнозировать ответ на лечение при определенных заданных условиях и визуализировать результат в виде ранжирования терапевтических опций через ин-

LYMPHOID TUMORS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-3-246-255>

Multiple Myeloma: Simulation of Therapy Scenarios Using the Monte Carlo Method

A.S. Luchinin¹, **A.A. Semenova**^{1,2},
S.V. Semochkin^{3,4}

¹ Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, 72 Krasnoarmeiskaya ul., Kirov, Russian Federation, 610027

² NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 155522

³ NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova ul., Moscow, Russian Federation, 117997

⁴ PA Gertsen Moscow Oncology Research Institute, branch of the NMRC of Radiology, 3 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

ABSTRACT

AIM. To develop an information and retrieval system for hematologists which would enable effective decision making in multiple myeloma (MM) treatment through simulation and prediction of response to therapy considering a patient's clinical profile-related characteristics and based on the analysis of data from public science sources.

MATERIALS & METHODS. The analysis included 145 therapeutic options and 56,217 MM patients enrolled in 311 clinical studies, the results of which were published in the medical literature from 2003 to 2024. To simulate therapy scenarios, the Monte Carlo method was used for calculating the probability of achieving very good and even better partial response in patients with different characteristics that define not only their clinical profile but also the chemotherapy variants.

RESULTS. This study introduces an interactive online application called M-BOT (available at oncotriage.ru) enabling to predict response to therapy under certain specified conditions and to visualize the result as real-time ranking of therapeutic options via the user interface. Apart from a patient's clinical profile-related characteristics underlying MM treatment decision making, it is possible to select trials by their types and numbers of patients enrolled.

терфейс пользователя в реальном времени. Помимо характеристик, связанных с клиническим профилем пациента, которые учитываются при выборе терапии ММ, имеется возможность отбора исследований по их типу и числу включенных в них пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Рекомендации по лечению, полученные на основе моделирования различных сценариев терапии ММ методом Монте-Карло, позволяют значительно расширить возможности, связанные с быстрым поиском достоверной научной информации, подтверждающей выбор наиболее оптимальной терапевтической опции в конкретной клинической ситуации. В будущем такой подход может служить основой для формирования системы поддержки принятия индивидуальных и консенсусных врачебных решений. Он позволит прогнозировать эффективность многоэтапных стратегий лечения у больных ММ с включением нескольких линий терапии, а также их безопасность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: множественная миелома, лечение, система поддержки принятия врачебных решений, метод Монте-Карло.

Получено: 6 декабря 2023 г.

Принято в печать: 1 июня 2024 г.

Для переписки: Александр Сергеевич Лучинин, канд. мед. наук, ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027; e-mail: glivec@mail.ru

Для цитирования: Лучинин А.С., Семенова А.А., Семочкин С.В. Множественная миелома: моделирование сценариев терапии с использованием метода Монте-Карло. Клиническая онкогематология. 2024;17(3):246–55. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-246-255.

CONCLUSION. The therapy recommendations resulted from simulation of different MM therapy scenarios with the use of the Monte Carlo method considerably extend the potential for rapid retrieval of reliable science information which would confirm the optimal choice of a therapeutic option in the given clinical setting. In future, this approach can be regarded as a basis for building up a support system in individual and consensus decision making. It will allow for predicting the efficacy of multi-stage MM treatment strategies with several therapy lines and their safety as well.

KEYWORDS: multiple myeloma, treatment, clinical decision support system, Monte Carlo method.

Received: December 6, 2023

Accepted: June 1, 2024

For correspondence: Aleksander Sergeevich Luchinin, MD, PhD, 72 Krasnoarmeiskaya ul., Kirov, Russian Federation, 610027; e-mail: glivec@mail.ru

For citation: Luchinin A.S., Semenova A.A., Semochkin S.V. Multiple Myeloma: Simulation of Therapy Scenarios Using the Monte Carlo Method. Clinical oncohematology. 2024;17(3):246–55. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-246-255. (In Russ).

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ), за исключением единичных клинических наблюдений, остается неизлечимым злокачественным опухолевым заболеванием системы крови. Одной из главных причин этого является резистентность к проводимой терапии, которая рано или поздно формируется у каждого пациента. У ряда больных по причине ограниченной эффективности отдельных лекарственных препаратов, а также чрезвычайной биологической гетерогенности опухоли и вовсе не удается достичь приемлемого ответа на противоопухолевое лечение, что укладывается в представления о первичной резистентности ММ [1].

Текущие клинические рекомендации по лечению ММ не предполагают персонализированного подхода [2]. Несмотря на большое число изученных прогностических факторов, влияющих на общую выживаемость (ОВ), к настоящему времени не существует систем для персональной оценки рисков, за которые ошибочно принимаются методы групповой риск-адаптированной стратификации больных (ISS, R-ISS, R2-ISS и др.) [3]. Наиболее неопределенной и трудной

остается ситуация с выбором терапии у пациентов с рецидивами и/или рефрактерным течением ММ.

Современная терапия ММ предполагает использование комбинации лекарственных препаратов разных фармакологических групп, выполнение однократной или тандемной трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), применение консолидирующей и поддерживающей терапии. Она направлена на максимально возможную эрадикацию опухолевых клеток и достижение неопределяемой минимальной остаточной болезни. Например, комбинация бортезомиба, леналидомида и дексаметазона (схема VRd) с последующей высокодозной химиотерапией и аутоТГСК является одним из оптимальных выборов у больных с ММ в первой линии терапии, в т. ч. в группе высокого цитогенетического риска [4]. Многочисленные трехкомпонентные и другие комбинации с добавлением новых ингибиторов протеасом, иммуномодулирующих препаратов следующих поколений, а также моноклональных антител, хотя и дали возможность улучшить результаты лечения, однако пока еще не стали альтернативой первой линии терапии [5, 6]. Следует признать, что ни один из новых подходов с точки зрения выбора препаратов новых поколений не позволяет эффективно

преодолевать неблагоприятное прогностическое влияние сразу по всем факторам высокого риска. Возможно, существенный вклад в изменение парадигмы лечения больных ММ внесут прорывные CAR T-клеточные технологии и биспецифические антитела. Однако они находятся на стадии активного клинического изучения, имеют высокий риск токсичности и пока еще далеки от массового применения [7, 8].

Таким образом, терапия ММ остается недостаточно оптимизированной. Разнообразие доступных вариантов лечения затрудняет рациональный выбор наиболее подходящей опции у конкретного пациента. Рекомендации экспертных сообществ базируются на стратификации пациентов с учетом отдельных клинических и биологических характеристик, таких как возраст, возможность выполнения аутоТГСК, цитогенетические нарушения и резистентность к первичному либо предшествующему лечению [9]. Более достоверного распределения пациентов на «таргетные» группы по результатам, например, геномного секвенирования нового поколения (NGS) не разработано [2]. Таким образом, под достаточно общие критерии выбора оптимальной терапии подпадает большое число различных опций, по которым никогда не было и, скорее всего, не будет сравнительных рандомизированных исследований. Следует особо отметить, что результаты применения одних и тех же схем лечения в разных публикациях могут различаться. Кроме того, весьма показательно, что данные реальной клинической практики, как правило, уступают результатам проспективных исследований [10]. Гипотетическая причина такого положения заключается в гетерогенности популяции больных ММ и случайном характере выборки пациентов в реальной клинической практике.

В качестве перспективного решения обозначенной проблемы видится создание прогностических моделей, основанных на систематическом обзоре результатов как клинических исследований, так и данных реальной клинической практики. Применение современных методов статистического анализа и моделирования позволяет прогнозировать эффективность терапии у больных ММ в зависимости от их клинического профиля на разных этапах течения болезни.

Цель настоящей работы заключается в разработке информационно-справочной системы для врачей-гематологов по эффективному подбору терапии при ММ через моделирование и прогнозирование ответа на лечение с учетом характеристик, определяющих клинический профиль пациента, на основе анализа данных из открытых научных источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данные о терапевтических опциях и их эффективности при лечении больных ММ получены из научных медицинских публикаций, индексированных в национальной медицинской библиотеке США MEDLINE. Кроме того, использовались материалы конференций Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Американского гематологического общества

(ASH). Информация собиралась при поддержке онлайн-сервиса oncotriage.ru — информационно-аналитической и образовательной системы для врачей-гематологов. На сайте аккумулируется информация о методах лечения различных онкогематологических заболеваний с референсными ссылками, что автоматизирует многие рутинные этапы систематического обзора литературы.

Критериями поиска служили диагноз ММ, рандомизированные (РКИ) и нерандомизированные клинические исследования (нРКИ), а также данные реальной клинической практики (РКП) с января 2003 г. по февраль 2024 г. В публикациях сообщалось об эффективности разных методов лечения больных ММ в виде частоты очень хорошего частичного ответа или выше (охЧР+). Из найденных публикаций вручную извлечена информация, необходимая для анализа: название схемы лечения (полное и аббревиатура), число пациентов, тип исследования, частота охЧР+. Терапевтические опции размечались согласно показаниям для их применения: линия терапии (1, 2, 3-я и более), группы риска ММ (высокий, стандартный), наличие t(11;14) (для учета показаний к терапии венетоклаксом), возможность проведения аутоТГСК, общее функциональное состояние пациентов («хрупкость»), возможность применения при значимой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 40 мл/мин/1,73 м²), рефрактерность к бортезомибу, леналидомиду, моноклональным анти-CD38-антителам или их непереносимость. Всего в анализ включено 145 терапевтических опций и 56 217 пациентов с ММ на основании 311 исследований. Среди них было 87 РКИ, 131 нРКИ, 93 РКП.

Для прогнозирования эффективности лечения применяли моделирование различных его сценариев по методу Монте-Карло. Суть метода заключается в описании изучаемого процесса математической моделью с использованием генератора случайных величин. Модель многократно воспроизводится путем вычисления вероятностных характеристик рассматриваемого процесса [11]. Данный способ применяли для расчета априорных вероятностей (частоты) охЧР+ с использованием собранной базы данных по материалам из медицинских публикаций. Выполняли последовательное моделирование вероятности охЧР+ на случайных выборках, полученных методом ресэмплинга. Всего для каждой из схем лечения создавалось 1000 моделей, отражающих возможность достижения охЧР+ у пациентов с различным клиническим профилем ММ. Генерация случайных выборок проводилась из числа пациентов, изначально включенных в каждое исследование. Априорная вероятность охЧР+ соответствовала извлеченной из референсного источника. За доверительный интервал частоты охЧР+ принимались значения, соответствующие 2,5 и 97,5 процентиля, т. е. 95 % всех симулированных ответов на терапию. Итоговая вероятность ответа на лечение соответствовала 50 процентилям (медиана).

Чтобы создать критерий ранжирования, учитывающий ширину доверительного интервала (ДИ) для каждого варианта лечения, использовали условную меру (ранг), которая «наказывает» за широкие интервалы неопределенности при небольшом размере

выборки пациентов в исследовании. Ранг вычисляли по формуле: $P \times k - (\theta_{\max} - \theta_{\min})$, где $\theta_{\max} - \theta_{\min}$ — разница между максимальной и минимальной границей 95% ДИ; P — вероятность охЧР+; k — параметр настройки, который определяет вес, придаваемый прогнозируемому значению вероятности охЧР+, по умолчанию равен 2. Параметр настройки k можно отрегулировать, чтобы придать больший или меньший вес расчетному значению вероятности охЧР+.

Принцип выбора схем лечения в рекомендательной системе обычно базируется на их ранжировании по расчетной вероятности достижения охЧР+. Простое использование абсолютного показателя частоты охЧР+ недопустимо в связи с тем, что в разных исследованиях этот показатель получен на различных по размеру выборках (диапазон 9–1326, медиана 80). Кроме того, для одной и той же терапевтической опции значения частоты охЧР+ могут существенно колебаться.

Оценка методологического уровня каждого из включенных исследований путем изучения рисков систематических ошибок (риски смещения или риски предвзятости), которая используется в мета-анализах, не проводилась. Тем не менее в созданном нами интерактивном веб-приложении предусмотрен функционал фильтрации исследований по их виду (РКИ/нРКИ/РКП) и числу включенных пациентов для настройки и контроля доказательного уровня рекомендаций.

В рамках допущения транзитивности, что любой из пациентов с равной вероятностью мог стать участником любого из исследований, делалось допущение о том, что вероятность достижения охЧР+ связана только с его клиническим профилем, а также видом проводимой терапии и не зависит от других факторов (например, страны и календарного периода лечения больного). Результаты лечения, полученные

в различных клинических исследованиях, являются независимыми друг от друга событиями. Кроме того, в абсолютном большинстве клинических исследований используются схожие формальные критерии включения и исключения для набора пациентов. На этом основании считалось, что цитогенетические или молекулярно-генетические нарушения, связанные с неблагоприятным прогнозом течения ММ, распределяются среди больных ММ случайно в соответствии с априорными вероятностями их обнаружения в популяции. Только в 12 исследованиях критерием включения был высокий цитогенетический риск у больных ММ, который повлиял на частоту охЧР+. Это учитывалось в качестве условия выбора схемы лечения в создаваемой авторами информационно-справочной системе [12–16]. Такое же допущение правомерно в отношении возрастного распределения и стадии заболевания по любой из существующих классификаций.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с использованием программного обеспечения R (версия 4.1.2; <https://www.R-project.org>) и RStudio. Разработка онлайн-приложения выполнена с помощью библиотеки Shiny, которая позволяет создавать интерактивные веб-приложения непосредственно с помощью языка программирования R.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами выполнено 1000 симуляций вероятности достижения охЧР+ для каждой из 145 терапевтических опций с целью получить вероятностное распределение ожидаемых показателей ответа в популяции пациентов с заданным клиническим профилем.

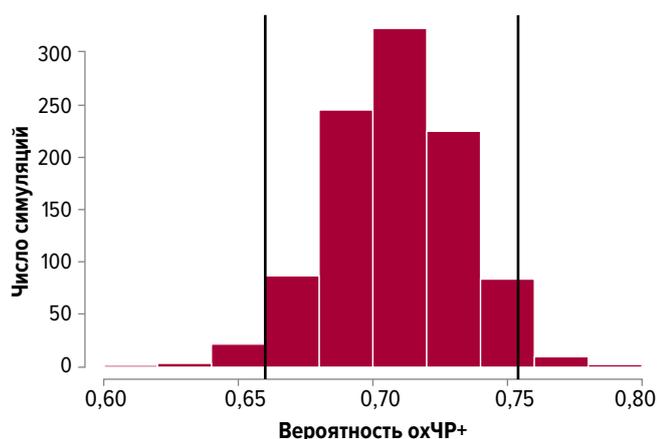


Рис. 1. Результат моделирования по методу Монте-Карло для расчета вероятности охЧР+ при лечении пациентов с ММ по схеме даратумумаб + бортезомиб + мелфалан + преднизолон (Dara-VMP) в первой линии терапии ($n = 350$; 1000 симуляций). Черными линиями показаны 95% ДИ

Fig. 1. The result of the Monte Carlo simulation for calculating the probability of VGPR+ in MM therapy with daratumumab + bortezomib + melphalan + prednisolone (Dara-VMP) as first-line treatment ($n = 350$; 1000 simulations). Black lines show 95% CI

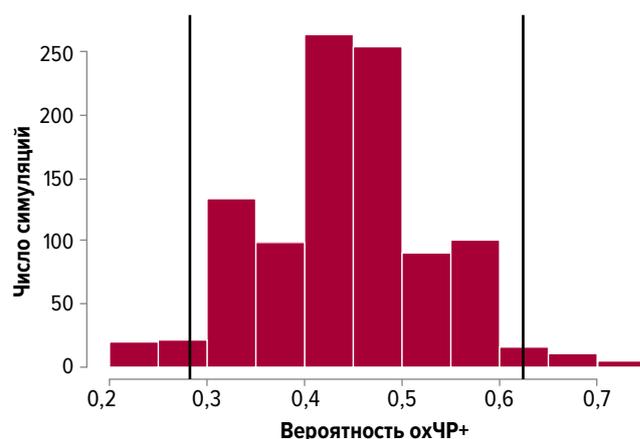


Рис. 2. Результат моделирования по методу Монте-Карло для расчета вероятности охЧР+ при лечении пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ММ (линия терапии 3+) по схеме даратумумаб + циклофосфамид + цисплатин + этопозид (Dara-DCEP) ($n = 32$; 1000 симуляций). Черными линиями показаны 95% ДИ

Fig. 2. The result of the Monte Carlo simulation for calculating the probability of VGPR+ in relapsed/refractory MM (3+ line treatment) with daratumumab + cyclophosphamide + cisplatin + etoposide (Dara-DCEP) ($n = 32$; 1000 simulations). Black lines show 95% CI

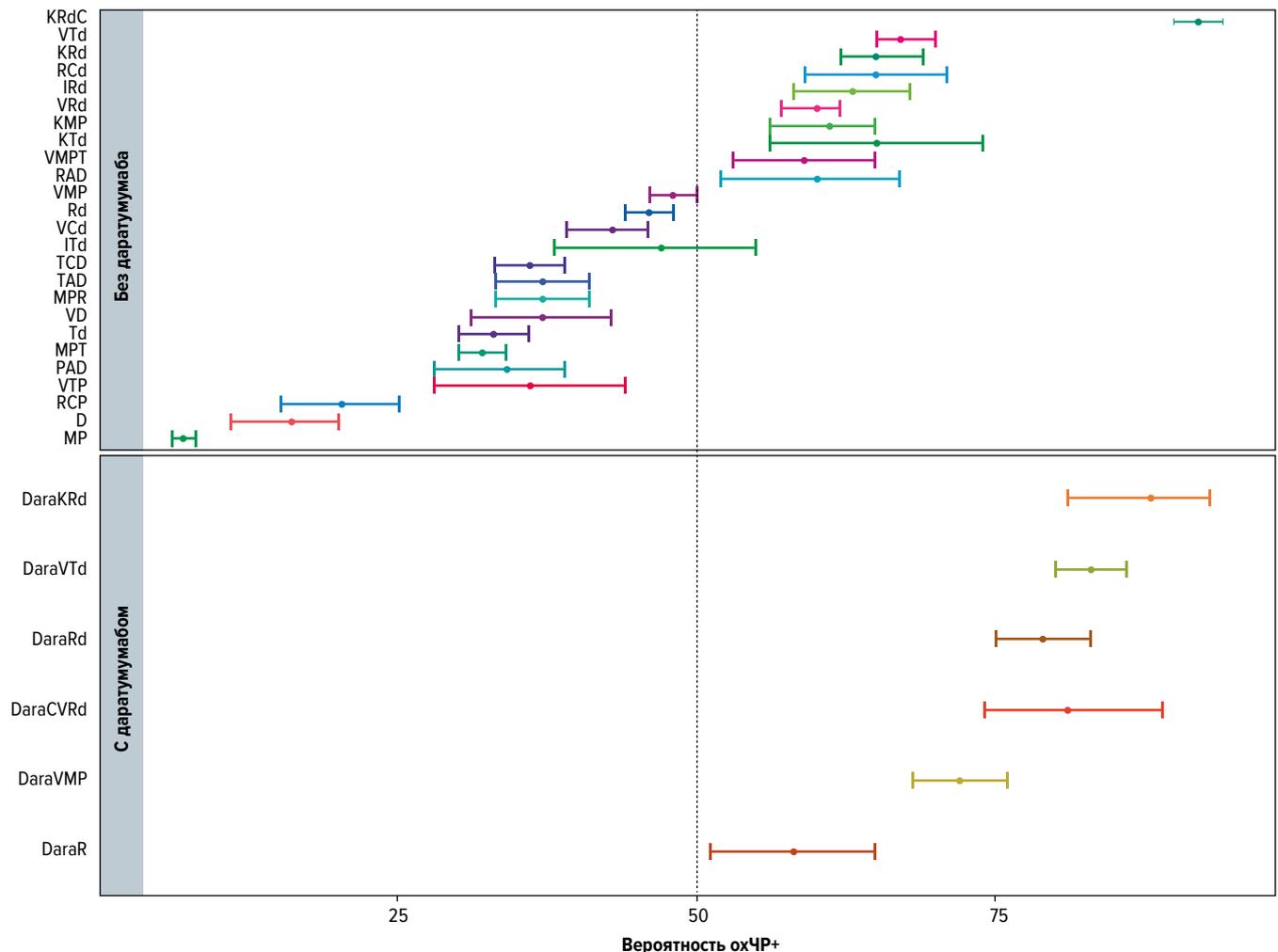


Рис. 3. Моделирование по методу Монте-Карло для расчета вероятности охЧР+ при лечении пациентов с впервые диагностированной ММ по схемам, включающим даратумумаб или без такового, с ранжированием по прогнозируемой эффективности

А — доксорубин; С — циклофосфамид; d(D) — дексаметазон; Dara — даратумумаб; I — иксазомиб; К — карфилзомиб; М — мелфалан; Р — преднизолон; R — леналидомид; Т — талидомид; V — бортезомиб.

Fig. 3. The Monte Carlo simulation for calculating the probability of VGPR+ in the therapy of newly diagnosed MM with and without daratumumab, with ranking by predicted efficacy

A — doxorubicin; C — cyclophosphamide; d(D) — dexamethasone; Dara — daratumumab; I — ixazomib; K — carfilzomib; M — melphalan; P — prednisolone; R — lenalidomide; T — thalidomide; V — bortezomib.

Примеры моделей для разных категорий пациентов с расчетом 95% ДИ представлены на рис. 1 и 2. Результаты, продемонстрированные на диаграммах, отображают диапазон и центральную тенденцию вероятной частоты ответа. Например, при использовании схемы Dara-VMP в первой линии терапии частота охЧР+ в 95 % случаев будет варьировать примерно от 66 до 76 % (см. рис. 1). Этот анализ дает реалистичную оценку ожидаемого эффекта при использовании конкретной терапевтической опции в первой линии у пациентов — не кандидатов на проведение аутоТГСК.

При моделировании вероятности достижения охЧР+ величина интервала неопределенности увеличивается обратно пропорционально размеру изначальной выборки. При выборке в 350 пациентов 95% ДИ составил 66–76 % (размах 10 %), при выборке 32 пациента — 28,0–62,5 % (размах 34,5 %). Чем больше интервал неопределенности, тем выше вероятность того, что частота ответа на лечение в реальной клинической практике не будет соответствовать результатам клинического исследования.

Это является важным фактором в принятии решения о выборе метода лечения наряду с прогнозированием вероятной частоты противоопухолевого ответа.

Нами выполнено моделирование сценариев ответа на первую линию лечения для каждой терапевтической опции на примере исследований с числом пациентов 100 и более с впервые диагностированной ММ. Схемы лечения ранжировали по значению показателя R, результат графически отображен на рис. 3.

По результатам моделирования можно утверждать, что терапевтические опции с включением даратумумаба в целом превосходят схемы без включения моноклональных анти-CD38-антител по эффективности в первой линии у больных ММ. Прогнозируемая частота охЧР+ при всех схемах лечения, включающих даратумумаб, превышает 50 %.

Таким образом, описанный метод позволяет рассчитывать и выбирать наиболее эффективную стратегию лечения у больного ММ на протяжении нескольких этапов в условиях меняющегося клинического профиля. Для практического использования

нами создано интерактивное онлайн-приложение, которое позволяет прогнозировать ответ на лечение при определенных заданных условиях и визуализировать результат в виде ранжирования терапевтических опций через интерфейс пользователя в реальном времени (см. рис. 4–6). Помимо характеристик, связанных с клиническим профилем пациента, в приложении имеется возможность выбора исследований по их типу и по числу включенных в них пациентов. Приложение М-БОТ доступно на сайте: oncotriage.ru.

Принцип работы приложения продемонстрирован на примере реального клинического наблюдения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка, 57 лет, ММ с секрецией IgG типа κ, стадия II по R-ISS, стандартный цитогенетический риск, кандидат на аутоТГСК. Больная получила лечение согласно стандартной рутинной практике гематологического центра. Выполнено сравнение проведенного лечения с рекомендацией, полученной с помощью разработанного нами приложения М-БОТ. Дополнительным фильтром для отображаемого результата служило присутствие схемы лечения в действующих клинических рекомендациях Минздрава РФ (2020), а также наличие подтверждающего РКИ.

Пациентке проведена первая линия индукционной терапии по схеме бортезомиб + доксорубин + дексаметазон (PAD), 4 цикла (вариант № 5 клинических рекомендаций; рис. 4), достигнута оХЧР. Далее выполнена тандемная аутоТГСК с режимом кондиционирования мелфаланом 200 мг/м² в/в капельно. После аутоТГСК в течение 1 года пациентка получала поддерживающую терапию бортезомибом. Следует особо подчеркнуть, что рекомендации системы М-БОТ

по выбору первой линии терапии совпали с решением, принятым в реальной клинической практике. Однако интерактивное онлайн-приложение М-БОТ смоделировало и другие более эффективные сценарии терапии первой линии в рамках клинических рекомендаций Минздрава РФ (см. рис. 4).

Спустя 4 года зафиксировано прогрессирование заболевания с повышением уровня М-протеина до 26 г/л. Больная оставалась соматически сохранной, новых симптомов и нарушений высокого цитогенетического риска не отмечено. Диагностирован поздний рецидив ММ без признаков рефрактерности к предшествующему лечению. При планировании второй линии терапии учитывали, что пациентка не является кандидатом на аутоТГСК (рис. 5).

В качестве второй линии назначена терапия по схеме иксазомиб + леналидомид + дексаметазон (вариант № 4 клинических рекомендаций; см. рис. 5), проведено 6 циклов, достигнут частичный ответ. Продолжено наблюдение без поддерживающей терапии. Согласно приложению М-БОТ, назначенная терапия присутствует в числе рекомендованных опций, но не является наиболее оптимальной.

Через год констатировано очередное прогрессирование заболевания (М-протеин 24 г/л, увеличение количества литических очагов в костях по данным КТ), цитогенетические нарушения высокого риска не определялись.

Пациентка включена в клиническое исследование с назначением терапии по схеме изатуксимаб + карфилзомиб + дексаметазон (вариант № 1 клинических рекомендаций; рис. 6). После 5 циклов терапии достигнут полный ответ. Карфилзомиб отменен после 3 циклов лечения из-за кардиологической токсичности (нарушение сердечного ритма), дексаметазон — через 19 циклов (нарушение толерантности

The screenshot displays the M-BOT application interface, divided into two main sections: 'Заполните профиль пациента' (Fill in patient profile) and 'Мои рекомендации по лечению:' (My treatment recommendations).

Заполните профиль пациента:

- High risk: YES NO
- t(11;14): YES NO
- 'Хрупкость': YES NO
- XPN 3+: YES NO
- High risk: YES NO (Candidate for autologous ASCT)

Выберите линию терапии:

Radio buttons for 1, 2, and 3+ lines of therapy. Option 1 is selected.

Рефрактерность | Непереносимость | Недоступность:

- Bortezomib: YES NO
- Ixazomib: YES NO
- Anti-BCMA MoAb: YES NO
- Lenalidomide: YES NO
- Carfilzomib: YES NO
- CAR T-therapy: YES NO
- Anti-CD38 MoAb: YES NO
- Pomalidomide: YES NO
- Bisphosphonate MoAb: YES NO

ОБЯЗАТЕЛЬНО: Схема лечения есть в клинических рекомендациях Минздрава РФ

Не рассматривать исследования с числом пациентов менее: Slider from 10 to 400.

Искать информацию в*: RCT CT RWE

*RCT - рандомизированные клинические исследования, CT - нерандомизированные исследования, RWE - реальная клиническая практика

Найти лечение (button)

Мои рекомендации по лечению:

ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ

Вариант №1: Бортезомиб + Леналидомид + Дексаметазон
 Вероятность ОХЧО или выше: 74 [70-78]%. Медиана PFS: не достигнута (аутоТГСК). На основании числа исследований - 3. MRD: 20%. Источник: [PubMed](#)
 ВЕРОЯТНОСТЬ РАННЕЙ ПРОГРЕССИИ - 0.58%

Вариант №2: Леналидомид + Циклофосфан + Дексаметазон
 Вероятность ОХЧО или выше: 65 [40-71]%. Медиана PFS: 36 мес. На основании числа исследований - 1. MRD: NA%. Источник: [PubMed](#)
 ВЕРОЯТНОСТЬ РАННЕЙ ПРОГРЕССИИ - 0.98%

Вариант №3: Бортезомиб + Циклофосфан + Дексаметазон
 Вероятность ОХЧО или выше: 45 [40-50]%. Медиана PFS: нет данных. На основании числа исследований - 2. MRD: NA%. Источник: [PubMed](#)
 ВЕРОЯТНОСТЬ РАННЕЙ ПРОГРЕССИИ - 3.18%

Вариант №4: Бортезомиб + Дексаметазон
 Вероятность ОХЧО или выше: 37 [31-44]%. Медиана PFS: 33 мес. На основании числа исследований - 2. MRD: NA%. Источник: [PubMed](#)
 ВЕРОЯТНОСТЬ РАННЕЙ ПРОГРЕССИИ - 5.02%

Вариант №5: Бортезомиб + Доксирубицин + Дексаметазон
 Вероятность ОХЧО или выше: 34 [28-39]%. Медиана PFS: нет данных. На основании числа исследований - 1. MRD: NA%. Источник: [PubMed](#)
 ВЕРОЯТНОСТЬ РАННЕЙ ПРОГРЕССИИ - 5.95%

КОНСОЛИДАЦИЯ РЕМИССИИ
 На этапе консолидации рекомендуется аутоТГСК режим кондиционирования - Мелфалан 200 мг/м². Информацию о других режимах кондиционирования и ссылки на публикации вы сможете найти на [oncotriage.ru](#)

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ
 Рекомендуется поддерживающая терапия леналидомидом 10-15 мг в сутки не менее 2-3 лет или до неприемлемой токсичности.

Рис. 4. Интерфейс онлайн-приложения М-БОТ. Клинический профиль пациентки с ММ и рекомендации по первой линии терапии

Fig. 4. Interface of the online application M-BOT. Clinical profile of a female MM patient and recommendations on first-line treatment

Заполните профиль пациента

Высокий риск НЕТ

"Хрупкость" НЕТ

Выберите линию терапии:
 1 2 3+

Рефрактерность | Непереносимость | Недоступность:

Бортезомиб НЕТ

Иксазомиб НЕТ

Анти-BCMA МоАб НЕТ

t(11;14) НЕТ

ХПН 3В+ НЕТ

Леналидомид НЕТ

Карфилзомиб НЕТ

CAR T-терапия НЕТ

Кандидат на аутоТГСК НЕТ

Анти-CD38 МоАб НЕТ

Помалидомид НЕТ

Биспециф. МоАб НЕТ

ОБЯЗАТЕЛЬНО Схема лечения есть в клинических рекомендациях Минздрава РФ

Не рассматривать исследования с числом пациентов менее:

Искать информацию в*: RCT CT RWE

*RCT - рандомизированные клинические исследования, CT - нерандомизированные исследования, RWE - реальная клиническая практика

Найти лечение

Мои рекомендации по лечению:

ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ

Вариант №1: Даратумумаб + Леналидомид + Дексаметазон
 Вероятность ОХЧО или выше: 80 [75-84]%. Медиана PFS: 44.5 мес. На основании числа исследований - 1. MRD: 30%. Источник: [PubMed](#)
 ВЕРОЯТНОСТЬ РАННЕЙ ПРОГРЕССИИ - 3.36%.

Вариант №2: Даратумумаб + Бортезомиб + Дексаметазон
 Вероятность ОХЧО или выше: 65 [60-70]%. Медиана PFS: 15.75 мес. На основании числа исследований - 2. MRD: NA%. Источник: [PubMed](#)
 ВЕРОЯТНОСТЬ РАННЕЙ ПРОГРЕССИИ - 7.85%.

Вариант №3: Карфилзомиб + Дексаметазон
 Вероятность ОХЧО или выше: 55 [52-58]%. Медиана PFS: 17.65 мес. На основании числа исследований - 4. MRD: 9%. Источник: [PubMed](#)
 ВЕРОЯТНОСТЬ РАННЕЙ ПРОГРЕССИИ - 13.4%.

Вариант №4: Иксазомиб + Леналидомид + Дексаметазон
 Вероятность ОХЧО или выше: 44 [40-49]%. Медиана PFS: 13.65 мес. На основании числа исследований - 2. MRD: NA%. Источник: [PubMed](#)
 ВЕРОЯТНОСТЬ РАННЕЙ ПРОГРЕССИИ - 22.98%.

Вариант №5: Карфилзомиб + Леналидомид + Дексаметазон
 Вероятность ОХЧО или выше: 40 [35-45]%. Медиана PFS: 28.6 мес. На основании числа исследований - 1. MRD: NA%. Источник: [PubMed](#)
 ВЕРОЯТНОСТЬ РАННЕЙ ПРОГРЕССИИ - 27.47%.

КОНСОЛИДАЦИЯ РЕМИССИИ

Отдельного этапа консолидации нет.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Рекомендуется продолженная таргетная терапия до прогрессии или непереносимости. В случае неприемлемой токсичности, связанной с одним препаратом, остальные не отменяются. Гормональные препараты следует отменить через 1 год. Дополнительную информацию вы сможете найти на [oncotriage.ru](#).

Рис. 5. Интерфейс онлайн-приложения М-БОТ. Клинический профиль пациентки с ММ и рекомендации по второй линии терапии

Fig. 5. Interface of the online application M-BOT. Clinical profile of a female MM patient and recommendations on second-line treatment

Заполните профиль пациента

Высокий риск НЕТ

"Хрупкость" НЕТ

Выберите линию терапии:
 1 2 3+

Рефрактерность | Непереносимость | Недоступность:

Бортезомиб НЕТ

Иксазомиб НЕТ

Анти-BCMA МоАб НЕТ

t(11;14) НЕТ

ХПН 3В+ НЕТ

ДА Леналидомид

Карфилзомиб НЕТ

CAR T-терапия НЕТ

Кандидат на аутоТГСК НЕТ

Анти-CD38 МоАб НЕТ

Помалидомид НЕТ

Биспециф. МоАб НЕТ

Схема лечения есть в клинических рекомендациях Минздрава РФ НЕ ОБЯЗАТЕЛЬНО

Не рассматривать исследования с числом пациентов менее:

Искать информацию в*: RCT CT RWE

*RCT - рандомизированные клинические исследования, CT - нерандомизированные исследования, RWE - реальная клиническая практика

Найти лечение

Мои рекомендации по лечению:

ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ

Вариант №1: Изагуксимаб + Карфилзомиб + Дексаметазон
 Вероятность ОХЧО или выше: 73 [66-79]%. Медиана PFS: не достигнута. На основании числа исследований - 1. MRD: 30%. Источник: [PubMed](#)
 ВЕРОЯТНОСТЬ РАННЕЙ ПРОГРЕССИИ - 31.18%.

Вариант №2: Даратумумаб + Карфилзомиб + Дексаметазон
 Вероятность ОХЧО или выше: 69 [64-74]%. Медиана PFS: не достигнута. На основании числа исследований - 1. MRD: 30%. Источник: [PubMed](#)
 ВЕРОЯТНОСТЬ РАННЕЙ ПРОГРЕССИИ - 36.52%.

Вариант №3: Даратумумаб + Бортезомиб + Дексаметазон
 Вероятность ОХЧО или выше: 65 [60-70]%. Медиана PFS: 15.75 мес. На основании числа исследований - 2. MRD: NA%. Источник: [PubMed](#)
 ВЕРОЯТНОСТЬ РАННЕЙ ПРОГРЕССИИ - 42.21%.

Вариант №4: Идекабтаген викалейцел
 Вероятность ОХЧО или выше: 60 [54-66]%. Медиана PFS: 13.3 мес. На основании числа исследований - 1. MRD: 22%. Источник: [PubMed](#)-[ASH23](#)
 ВЕРОЯТНОСТЬ РАННЕЙ ПРОГРЕССИИ - 49.6%.

Вариант №5: Карфилзомиб + Дексаметазон
 Вероятность ОХЧО или выше: 55 [52-58]%. Медиана PFS: 17.65 мес. На основании числа исследований - 4. MRD: 9%. Источник: [PubMed](#)
 ВЕРОЯТНОСТЬ РАННЕЙ ПРОГРЕССИИ - 57.01%.

КОНСОЛИДАЦИЯ РЕМИССИИ

Отдельного этапа консолидации нет.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Рекомендуется продолженная таргетная терапия до прогрессии или непереносимости. В случае неприемлемой токсичности, связанной с одним препаратом, остальные не отменяются. Гормональные препараты следует отменить через 1 год. Дополнительную информацию вы сможете найти на [oncotriage.ru](#).

Рис. 6. Интерфейс онлайн-приложения М-БОТ. Клинический профиль пациентки с ММ и рекомендации при выборе третьей линии терапии

ПРИМЕЧАНИЕ. При выборе новой линии лечения учитывали терапевтические опции, отсутствующие в клинических рекомендациях Минздрава РФ.

Fig. 6. Interface of the online application M-BOT. Clinical profile of a female MM patient and recommendations on third-line treatment decision making

NOTE. Decision making on a new line treatment was based on the therapeutic options not available in the Clinical Guidelines of the Ministry of Health of Russia.

к глюкозе, прогрессирование артериальной гипертензии). Пациентка продолжает получать изатуксимаб в монорежиме (72 цикла по 28 дней с двумя введениями препарата каждый день на протяжении 5 лет). Сохраняется полный ответ без тяжелых нежелательных явлений.

Таким образом, рекомендации приложения М-БОТ, которые базируются на описанном выше методе Монте-Карло, могут помочь врачу-гематологу сделать наиболее оптимальный выбор из всего многообразия существующих терапевтических опций при ММ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из актуальных задач современной онкогематологии является разработка персонализированного и риск-адаптированного подходов к лечению опухолевых заболеваний системы крови. Адаптированная к риску терапия означает использование различных лечебных программ с учетом группы риска пациента, который, как правило, не является строго индивидуальным. Тем не менее этот подход все чаще используется в лечении ММ. Он позволяет подобрать лечение с учетом некоторых характеристик конкретного пациента, отличающих его от общей популяции. Персонализированный же подход основан на индивидуальных генетических особенностях больных и связан с прецизионной терапией, которая при ММ пока не разработана.

Существует несколько факторов, которые принимаются во внимание при определении подходящей терапии с учетом рисков для пациента с ММ. Они могут включать возраст, общее состояние здоровья, а также цитогенетические характеристики опухоли. Например, пациенты с высоким цитогенетическим риском могут с большей вероятностью получить пользу от более интенсивных методов лечения, таких как тандемная аутоТГСК. В то же время у пациентов с низким риском может применяться менее агрессивная терапия при сохранении удовлетворительных результатов лечения [17].

Помимо учета профиля рисков у пациента лечащий врач также принимает во внимание его предпочтения и потенциальные побочные эффекты лечения. Цель риск-адаптированной терапии заключается в достижении наилучшего возможного результата для пациента путем сведения к минимуму рисков неблагоприятных последствий. В целом терапия с учетом рисков является важным подходом, поскольку позволяет стратифицировать больных ММ на соответствующие группы и оптимизировать лечение.

Выбор наиболее эффективного варианта терапии ММ может быть сложным процессом, а оптимальное решение может зависеть от целого ряда факторов. Одной из основных проблем при выборе наиболее эффективного варианта лечения ММ является большое количество переменных, которые необходимо принимать во внимание, а также необычайное разнообразие терапевтических опций. Еще одна проблема при выборе наиболее эффективного варианта терапии ММ — отсутствие строгого консенсуса относительно оптимальной опции при том или ином

клиническом профиле больного. В разных клинических руководствах рекомендации могут отличаться друг от друга.

В настоящем исследовании предложено решение по выбору оптимальной схемы лечения у больного ММ на этапе индукции ремиссии с учетом его клинического профиля. На выбор терапии влияют характеристики пациента, схемы предшествующего лечения и результаты оценки сравнительной эффективности планируемых схем по критерию достижения охЧР+. Эти данные опубликованы в научной медицинской литературе по результатам РКИ/нРКИ/РКП. Именно для этой цели мы применяли алгоритм моделирования сценариев терапии ММ с использованием статистического метода Монте-Карло.

Моделирование по методу Монте-Карло — это статистический метод, позволяющий использовать случайные выборки и компьютерные симуляции для анализа и прогнозирования результатов работы сложных систем. В медицине моделирование Монте-Карло может использоваться в принятии клинических решений, планировании лечения и оценке рисков. Например, этот метод может применяться с целью сравнить относительную эффективность подходов к лечению или определить вероятность разных исходов при использовании различных схем терапии. Исследования в данной области в отношении ММ в мире практически отсутствуют.

Современная риск-адаптированная терапия ММ несовершенна, поскольку статус (клинический профиль) пациента определяется большим числом характеристик, а также из-за необычайного разнообразия схем лечения. Одним из решений может стать поиск закономерностей между разнообразием арсенала лекарственных препаратов, доступных для лечения больных ММ, и различными характеристиками, определяющими клинико-лабораторный профиль самих пациентов. В этом контексте большое значение приобретает формирование крупных регистров данных в условиях реальной клинической практики, применение современных высокотехнологичных методов статистического анализа и машинного обучения (МО). Многочисленные профили экспрессии генов также полезны при выявлении новых групп высокого риска, однако эти модели оказались малоприменимыми в рутинной клинической практике. Их применение, как правило, ограничивается клиническими исследованиями [18, 19]. В научной литературе существуют немногочисленные публикации, в которых сообщается об использовании указанных выше принципов. Стратегия персонализированной терапии на основе данных реальной клинической практики применялась в исследовании Relating Clinical Outcomes in Multiple Myeloma to Personal Assessment of Genetic Profile (CoMMPass) [20]. Базируясь на клинических, статистических и генетических данных, полученных в ходе исследования, ученые создали модель МО с целью персонализации прогнозов в отношении ОВ и выбора оптимальной комбинированной терапии ММ. Качество прогноза ответа на лечение, полученного с помощью этой модели, не зависело от возраста пациентов, проведения аутоТГСК и группы цитогенетического риска. Модель построили с использованием алго-

ритма «случайного леса» с включением 50 различных параметров (таких, как возраст пациента, стадия по ISS, сывороточный β 2-микроглобулин, вид терапии первой линии и экспрессия 46 генов). Эффективность прогноза в отношении ОВ на обучающей и валидационной выборках оказалась удовлетворительной (с-индекс 0,818 и 0,780). В ретроспективном анализе модель позволила выделить пациентов, которые получили наилучшую комбинацию лекарственных препаратов в зависимости от профиля экспрессии генов, что значительно снижало вероятность летального исхода. Тенденция сохранялась у пациентов с высоким риском по данным цитогенетического анализа.

Интерес к применению современных технологий, включая искусственный интеллект, для персонального прогноза ответа на лечение или развития резистентности к препаратам в последние годы только усиливается [21]. Так, фармацевтическая компания «Янссен» (подразделение компании «Джонсон и Джонсон») представила собственное решение для врачей-гематологов под названием «Анализ эффективности лечения множественной миеломы». Этот анализ в виде веб-приложения представлен для врачей на сайте: janssenmedicalcloud.ru. Цель проекта — предоставить специалистам в области гематологии доступ к доказательным данным эффективности различных режимов лечения для разнообразных групп пациентов, определяемых комбинацией клинически значимых входных параметров. В основе решения лежат технологии МО и анализ опубликованных данных по результатам клинических исследований. Сведения реальной клинической практики получены из базы Multiple Myeloma European Therapy Monitor Platform, которая содержит ретроспективные анонимные данные 6074 пациентов (16 690 совокупных линий терапии) из 8 европейских стран (Австрии, Бельгии, Швейцарии, Германии, Испании, Франции, Греции, Великобритании) за период с января 2016 г. по февраль 2019 г. Сведения о сравнительной эффективности режимов терапии получены из исследований, опубликованных в 2014–2019 гг. Для выбора наиболее эффективной схемы лечения ММ использовался метод мультиномиального сетевого метаанализа с расчетом показателей отношения рисков [22].

В настоящем исследовании в качестве альтернативного подхода разработано приложение М-БОТ, позволяющее ранжировать терапевтические опции в зависимости от их эффективности, подтвержденной результатами научных исследований, а также анализа клинического профиля пациента. Преимущество разработки заключается в отсутствии предвзятости получаемых результатов, учете особенностей клинического и лабораторного профиля пациента, а также постоянно обновляемой базе медицинских публикаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами созданы уникальное в своем роде интерактивное онлайн-приложение и обновляемая база данных с результатами опубликованных научных исследований и реферальными ссылками, с помощью которых врач-гематолог может проводить подбор те-

рапии для пациентов с ММ на различных этапах противоопухолевого лечения. Рекомендации по лечению, получаемые на основании моделирования методом Монте-Карло, согласуются с решениями врачей в реальной практике, но позволяют значительно расширить возможности, связанные с быстрым поиском достоверной научной информации. В будущем такой подход может стать основной системой поддержки принятия индивидуальных и коллегиальных врачебных решений, позволит прогнозировать эффективность многоэтапных стратегий лечения больных ММ с включением нескольких линий терапии, а также их безопасность. Кроме того, предложенное решение может использоваться экспертными группами при разработке новых клинических рекомендаций по лечению ММ.

УВЕДОМЛЕНИЯ/ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. The authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

Концепция и дизайн: А.С. Лучинин.

Сбор и обработка данных: А.С. Лучинин, С.В. Семочкин.

Анализ и интерпретация данных: А.С. Лучинин.

Подготовка рукописи: А.А. Семенова, С.В. Семочкин.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

Conception and design: A.S. Luchinin.

Data collection and processing: A.S. Luchinin, S.V. Semochkin.

Data analysis and interpretation: A.S. Luchinin.

Manuscript writing: A.A. Semenova, S.V. Semochkin.

Final approval of manuscript: all authors.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От пациентки получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from the patient.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

A.C. Лучинин — <https://orcid.org/0009-0006-0020-3168>

A.A. Семенова — <https://orcid.org/0000-0003-4951-3053>

C.B. Семочкин — <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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):4691–45. doi: 10.1182/blood-2010-10-299487.
2. Andreozzi F, Dragani M, Quivoron C, et al. Precision Medicine Approach Based on Molecular Alterations for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Results from the MM-EP1 Study. *Cancers*. 2023;15(5):1508. doi: 10.3390/cancers15051508.
3. Hanbali A, Hassanein M, Rasheed W, et al. The Evolution of Prognostic Factors in Multiple Myeloma. *Adv Hematol*. 2017;2017:4812637. doi: 10.1155/2017/4812637.
4. Joseph NS, Kaufman JL, Dhodapkar MV, et al. Long-Term Follow-Up Results of Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy and Risk-Adapted Maintenance Approach in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1928–37. doi: 10.1200/JCO.19.02515.
5. 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.
6. Avet-Loiseau H, Bahls NJ, Chng W-J, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood*. 2017;130(24):2610–8. doi: 10.1182/blood-2017-06-791228.
7. Hosen N. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2020;111(4):530–4. doi: 10.1007/s12185-020-02827-8.
8. Khanam R, Ashruf OS, Waqar SHB, et al. The Role of Bispecific Antibodies in Relapsed Refractory Multiple Myeloma: A Systematic Review. *Antibodies (Basel, Switzerland)*. 2023;12(2):38. doi: 10.3390/antib12020038.
9. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 2020;10(9):1–10. doi: 10.1038/s41408-020-00359-2.
10. Bergin K, McQuilten Z, Moore E, et al. Myeloma in the Real World: What Is Really Happening? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(3):133–144.e1. doi: 10.1016/j.clml.2016.12.002.
11. Jeon M, Kaufman C, Rabe-Hesketh S. Monte Carlo local likelihood approximation. *Biostatistics (Oxford, England)*. 2019;20(1):164–79. doi: 10.1093/biostatistics/kxx070.
12. Kaiser MF, Hall A, Walker K, et al. Depth of response and minimal residual disease status in ultra high-risk multiple myeloma and plasma cell leukemia treated with daratumumab, bortezomib, lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (Dara-CVRd): Results of the UK optimum/MUKnine trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):8001. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8001.
13. Yashar D, Spektor TM, Martinez D, et al. A phase 2 trial of the efficacy and safety of elotuzumab in combination with pomalidomide, carfilzomib and dexamethasone for high-risk relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(4):975–83. doi: 10.1080/10428194.2021.2005044.
14. Leypoldt LB, Besemer B, Asemussen AM, et al. Isatuximab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (Isa-KRd) in front-line treatment of high-risk multiple myeloma: interim analysis of the GMMG-CONCEPT trial. *Leukemia*. 2022;36(3):885–8. doi: 10.1038/s41375-021-01431-x.
15. Zhou X, Ruckdeschel A, Peter J, et al. Salvage therapy with “Dara-KDT-P(A) CE” in heavily pretreated, high-risk, proliferative, relapsed/refractory multiple myeloma. *Hematol Oncol*. 2022;40(2):202–11. doi: 10.1002/hon.2949.
16. Weisel K. Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (Isa-KRd) in Patients with High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Planned Interim Analysis of the GMMG-Concept Trial (Internet). *ASH*; 2022. Available from: <https://www.myeloma.org/videos/isatuximab-carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone-isa-krd-patients-high-risk-newly-diagnosed> (accessed 03.04.2024).
17. Mai EK, Benner A, Bertsch U, et al. Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. *Br J Haematol*. 2016;173(5):731–41. doi: 10.1111/bjh.13994.
18. Mosquera Orgueira A, Gonzalez Perez MS, Diaz Arias JA, et al. Survival prediction and treatment optimization of multiple myeloma patients using machine-learning models based on clinical and gene expression data. *Leukemia*. 2021;35(10):2924–35. doi: 10.1038/s41375-021-01286-2.
19. Zheng B, Yi K, Zhang Y, et al. Multi-omics analysis of multiple myeloma patients with differential response to first-line treatment. *Clin Exp Med*. 2023;23(7):3833–46. doi: 10.1007/s10238-023-01148-4.
20. Settino M, Arbitrio M, Scionti F, et al. MMRF-CoMMpass Data Integration and Analysis for Identifying Prognostic Markers. In: *Computational Science – ICCS 2020* Springer; 2020. pp. 564–71. doi: 10.1007/978-3-030-50420-5_42.
21. Лучинин А.С. Искусственный интеллект в гематологии. *Клиническая онкогематология*. 2022;15(1):16–27. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-16-27. [Luchinin A.S. Artificial Intelligence in Hematology. *Clinical oncohematology*. 2022;15(1):16–27. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-16-27. (In Russ)]
22. van Beurden-Tan CHY, Sonneveld P, Groot CAU. Multinomial network meta-analysis using response rates: relapsed/refractory multiple myeloma treatment rankings differ depending on the choice of outcome. *BMC Cancer*. 2022;22(1):591. doi: 10.1186/s12885-022-09571-8.