

**Лечение  
резистентных и рецидивизирующих  
форм множественной миеломы:  
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ**

**Поп В.П.**

**Главный военный клинический госпиталь**

**им. акад. Н.Н. Бурденко**

**Москва, 2018**

# План

- Механизмы резистентности и клональность
- Эволюция лекарственной терапии
- Возможности новых препаратов
- Перепрофилирование препаратов
- Экспериментальные данные
- Биохимический рецидив: лечить или не лечить?
- Сколько должно быть трансплантаций?
- Поддерживающая терапия: польза или вред?
- Перспективы: тераностика, подбор лечения по чувствительности, персонализированная терапия

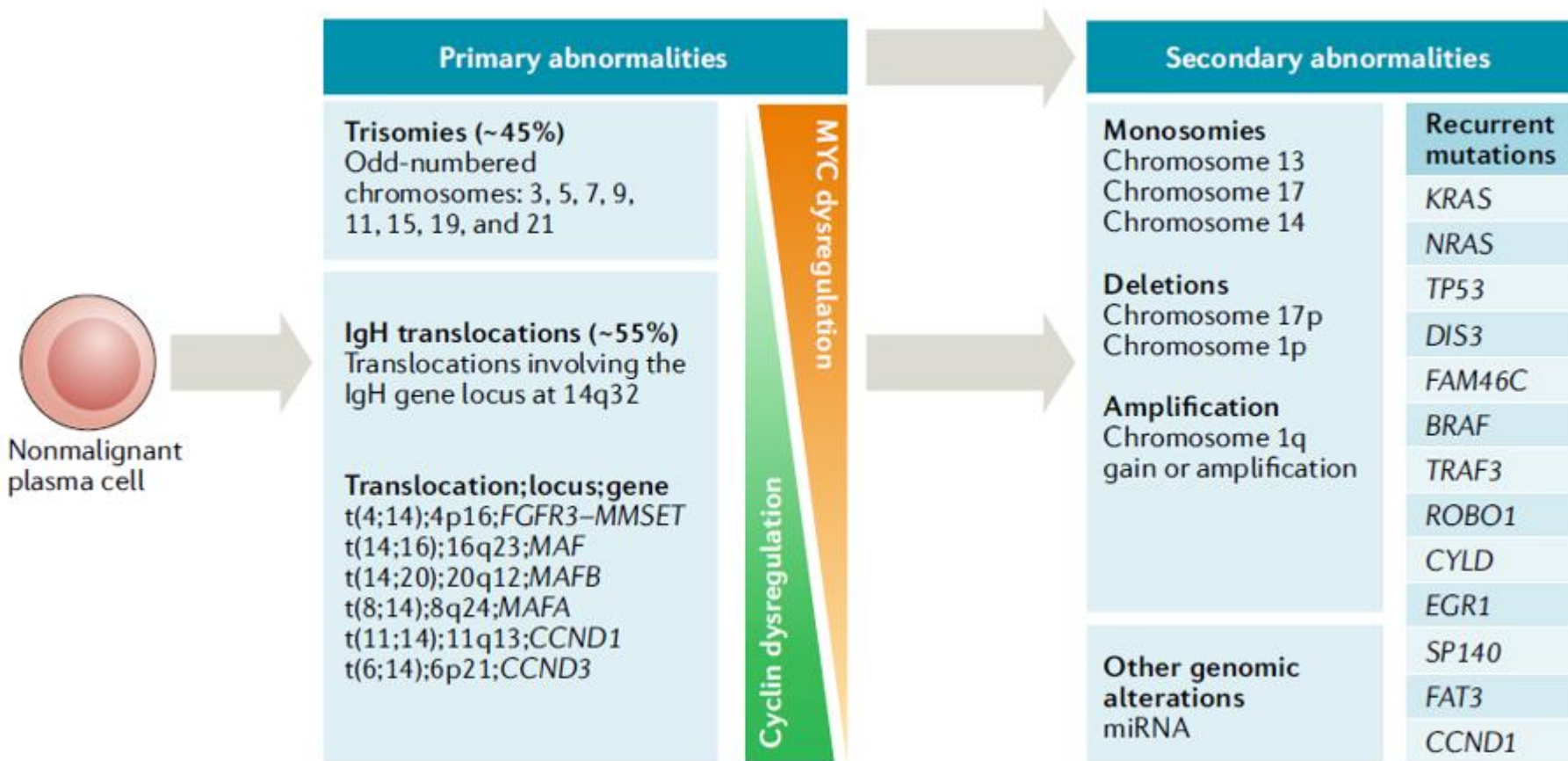
# Уровни резистентности

- Миеломная стволовая опухолевая клетка
- Внутриклеточные «поломки» (цитогенетика)
- Клональная эволюция и селекция химиорезистентных клеток
- Миеломное микроокружение
- Эпигенетическая регуляция
- Особенности фармакокинетики препаратов
- Биотрансформация препаратов в организме
- Комбинации уровней

# Две важные клеточные причины рефрактерности

- Изменения генома и эпигенома (мутации и повреждения) опухолевой клетки
- Гибкие универсальные механизмы, свойственные всем клеткам и ответственные за поддержку клеточного гомеостаза, в частности, за равновесие белкового состава клетки, т.е., за протеостаз:
  - Убиквитин-протеасомная система
  - Аутофагия
  - Ответ на нарушение процесса фолдинга белка (формирование пространственной структуры) – unfolded protein response, UPR

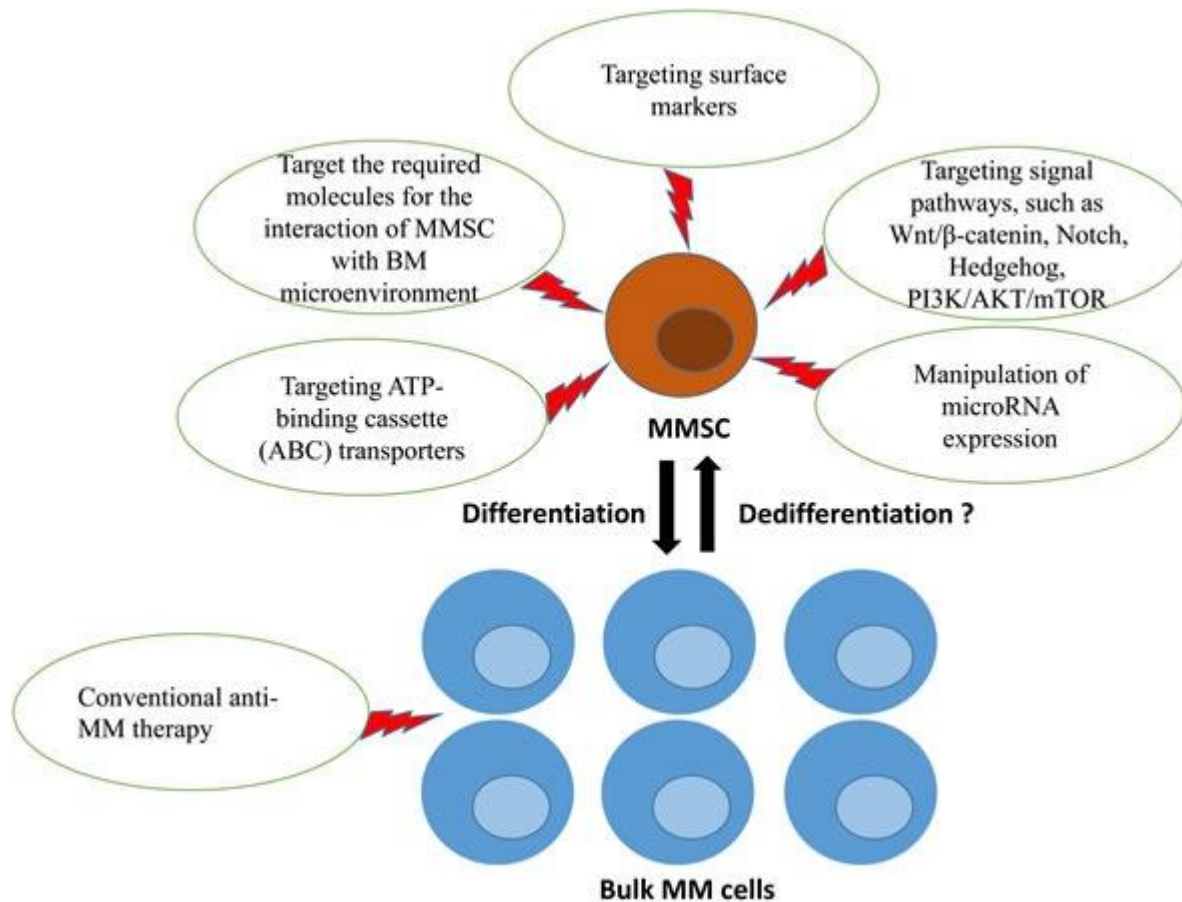
# Первичные и вторичные цитогенетические аномалии при ММ



Kumar SK, Rajkumar SV.

Nat Rev Clin Oncol. 2018 Apr 23. doi: 10.1038/s41571-018-0018-y. [Epub ahead of print]

# Стволовые опухолевые клетки ММ – важный источник формирования резистентности



# Роль миеломных стволовых клеток в резистентности

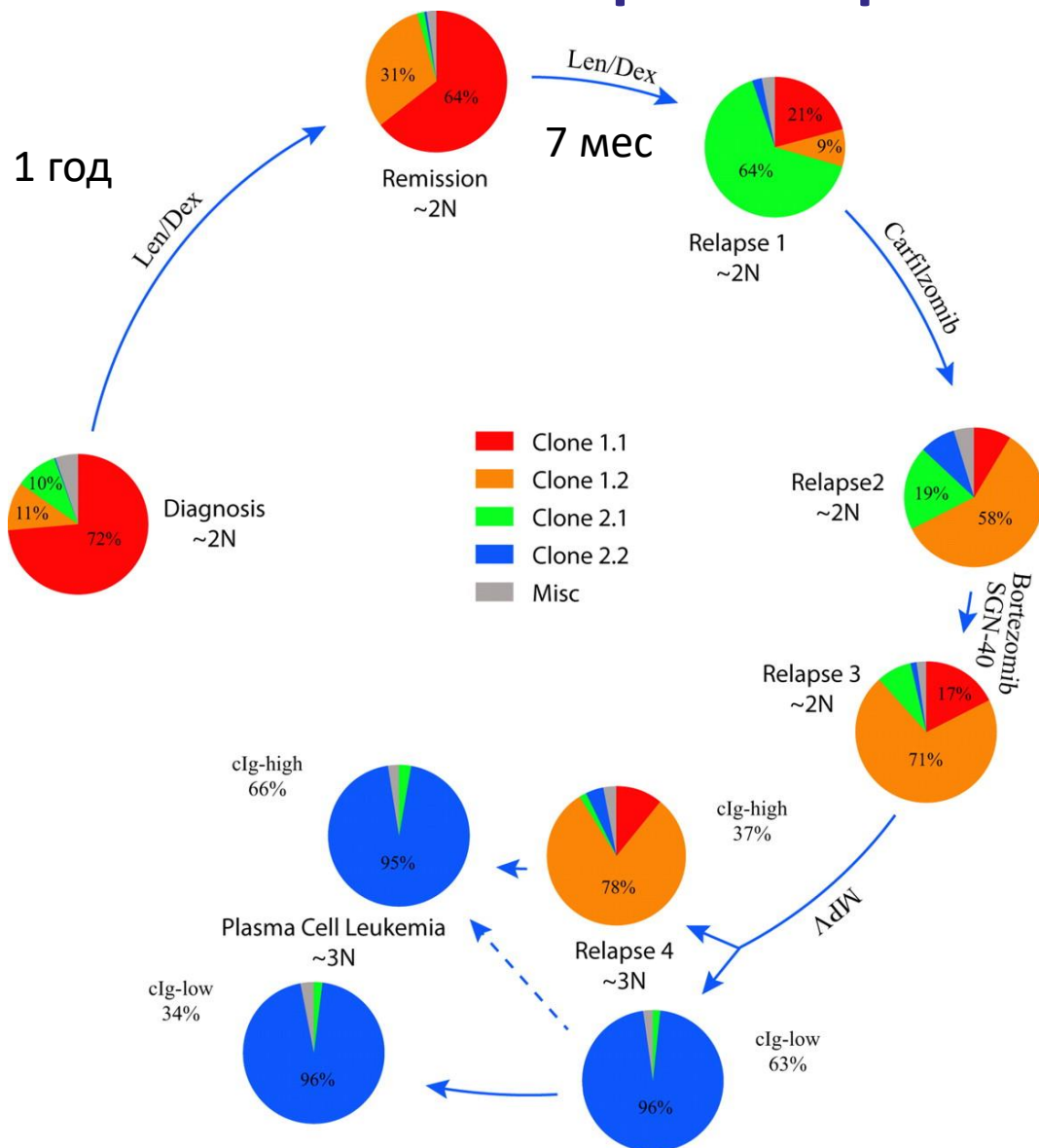
- Постулируется наличие таких клеток, однако несмотря на интенсивные исследования, надежные маркеры для их выявления все еще отсутствуют
- В основе резистентности лежит свойство стволовых миеломных клеток к замедленному делению, как и в обычных стволовых клетках, что и является главным механизмом лекарственной резистентности
- Резистентность в миеломных стволовых клетках реализуется через следующие основные сигнальные пути: Wingless (Wnt), Hedgehog (Hh), Notch, PI3K/Akt/mTOR, NF-κB и особый профиль microRNA

# Модель геномной эволюции при ММ (J.J. Keats et al., 2007)

- Треть пациентов имеют стабильный геном, ассоциируемый с гипердиплоидностью и благоприятным исходом ММ
- У трети отмечается различный клональный ответ (клональные приливы), когда разные субклоны доминируют в разное время
- Остальные имеют линейную клональную эволюцию, когда новые субклоны появляются с течением времени



# Динамика опухолевых клонов у пациента с ММ высокого риска с развитием ПКЛ



Модель клональной гетерогенности, согласно которой почти все ММ-субклоны существуют изначально, а в ходе заболевания и терапии происходит клональная селекция

# Основные механизмы рефрактерности: активное выведение из клетки

- За счет экспрессии Р-гликопротеина, кодируемого геном множественной лекарственной устойчивости (MDR1) происходит активация мембранного эффлюксного АТФ-зависимого насоса клетки (в норме таким образом обеспечивается защита клетки от различных токсинов и ксенобиотиков)
- Так развивается резистентность к терапии VAD, антрациклинам, ингибиторам протеасомы и другим препаратам
- При этом MDR1 не экспрессируется в дебюте ММ, но появляется в процессе терапии
- Новые изучаемые гены-кандидаты, усиливающие работу клеточного насоса: BCRP (breast cancer resistance protein), ABCG4, SLC29A2
- Имеются определенные однонуклидные полиморфизмы (SNPs) генов-транспортеров, которые коррелируют с резистентностью к бортезомибу или карфилзомибу
- Появление этого типа рефрактерности может быть диагностировано при последовательном сканировании с Технецием-99м: уменьшение его накопления в динамике при активной ММ свидетельствует об активации механизмов выведения из клетки

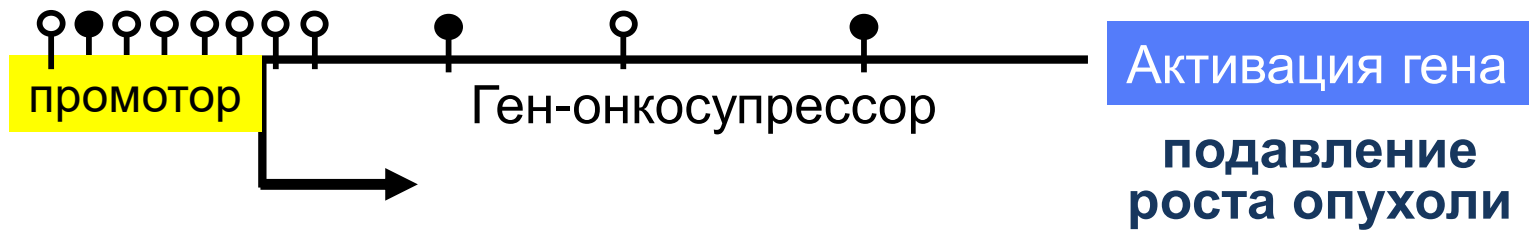
# Роль микроокружения

- Микроокружение ММ: различные компоненты внеклеточного матрикса, включающего коллаген, ламинин и фибронектин, а также клеточное окружение – стволовая клетка костного мозга, остеобласт, остеокласт, Т-клетки, эндотелиальные клетки, которые активно синтезируют множество интерлейкинов, факторов роста и ингибиторов, воздействующие на различные механизмы миеломагенеза («каноническая» ниша для опухолевой клетки ММ)
- Экстрamedуллярная ММ характеризуется другим микроокружением («неканоническая» ниша), что является источником для лекарственной резистентности
- Нарушение коммуникации между ММ-клеткой и микроокружением (напр., активацией сигнального пути SDF-1/CXCR4) приводит к резистентности, связанной с клетками адгезии и супрессорными клетками миелоидного происхождения, в результате чего, в частности, ингибируется Т-клеточная противоопухолевая активность

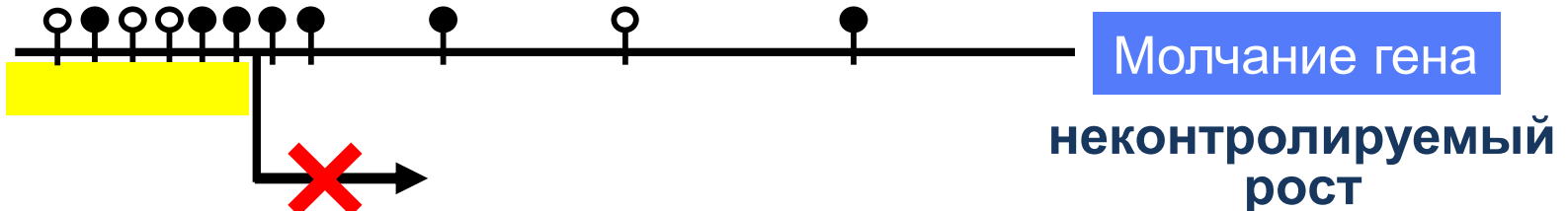
# Роль эпигенетики в патогенезе ММ и лекарственной резистентности

- Эпигенетические механизмы реализуются через метилирование ДНК, модификацию гистона и некодирующие микроРНК как важные факторы, влияющие на инициацию заболевания, прогрессирование, клональную гетерогенность и реакцию на лечение

## Нормальные клетки

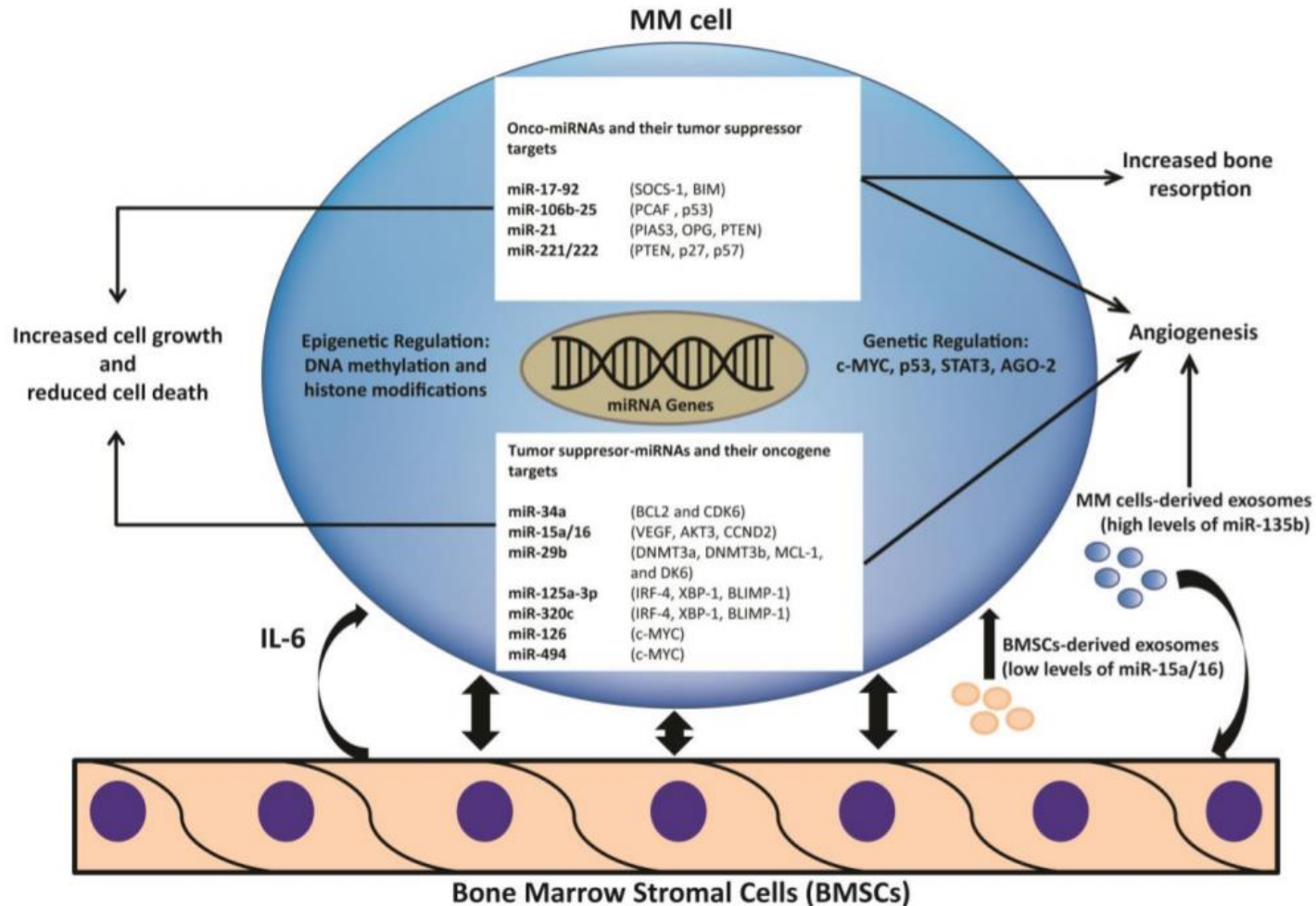


## Опухолевые клетки



Гиперметилирование промоторной области некоторых генов-онкосупрессоров приводит к прекращению экспрессии этих генов и пролиферации опухолевых клеток

# МикроРНК способствуют росту ММ-клетки посредством регуляции множества онкогенных сигнальных путей



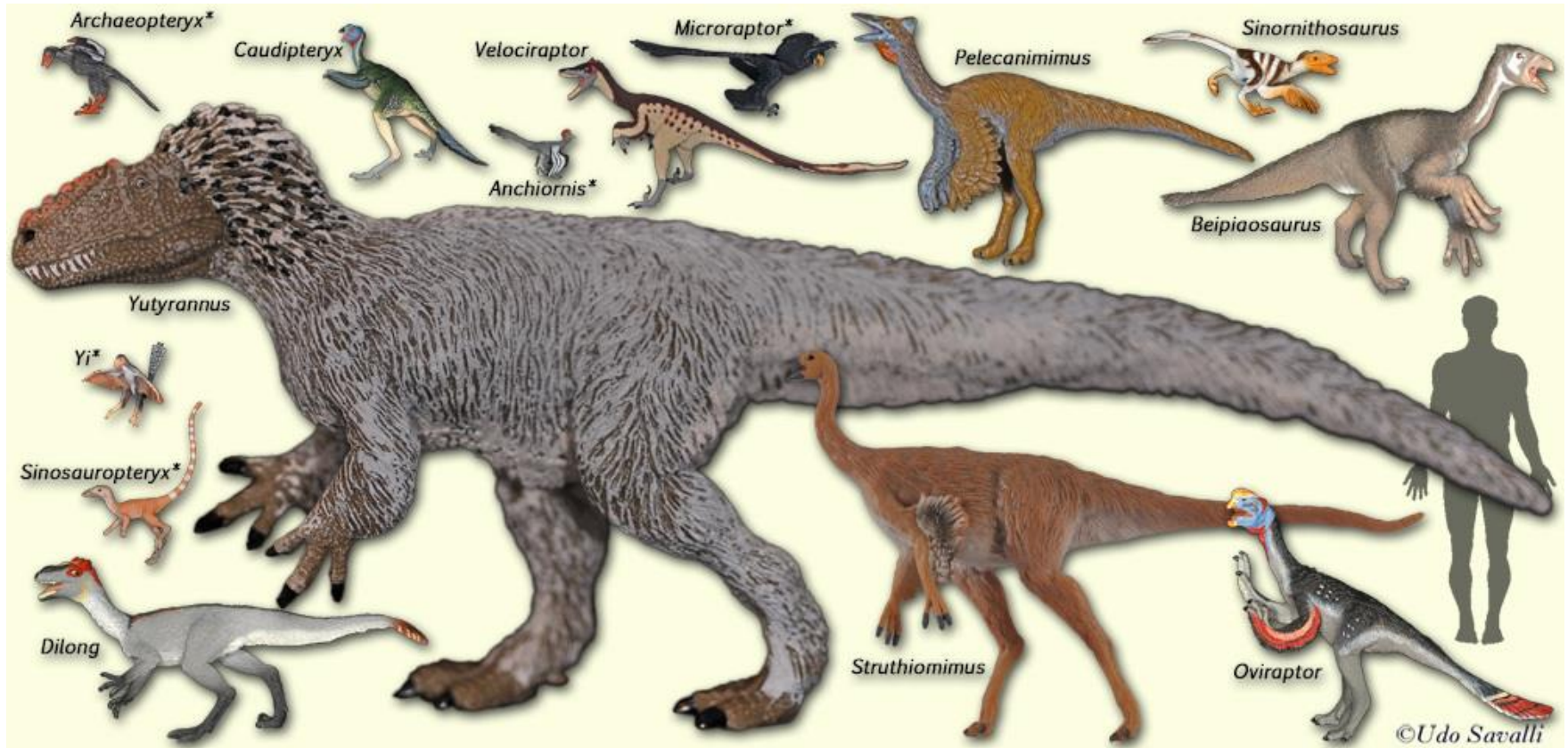
# Микро-РНК, вовлеченные в лекарственную резистентность

- TS-miRNA – Tumor suppressor micro-RNA (miR-29b, miR-27a) – супрессорно воздействуют на онкогены
- OncomiRs (miR-21 или miR-221/222) – ингибируют тумор-супрессорные гены, оказывают онкогенное действие
- Epi-miRNAs (miR-29s) – влияют на эпигенетические регуляторы (DNMTs, HDACs), восстанавливают aberrантные эпигенетические нарушения, реактивируя онкосупрессорные сигнальные пути
- Терапевтическая модуляция нарушений микроРНК состоит в восстановлении функций TS-miRNA (замена поврежденных с помощью вирусного вектора, miRNA-миметиками), ингибировании OncomiRs (малые молекулы, редактирование генома, antimir) и активации Epi-miRNAs

# Клинико-биологические сущности плазмноклеточных заболеваний

ИНДОЛЕНТНЫЕ	АГРЕССИВНЫЕ	ВЫСОКОАГРЕССИВНЫЕ
Вялотекущая ММ низкого риска	ММ промежуточного и стандартного риска, вялотекущая ММ ультравысокого риска	Плазмноклеточный лейкоз
MGUS: не-IgM MGUS, IgM MGUS, MGUS с вовлечением легких цепей иммуноглобулинов	Вялотекущая ММ высокого риска	ММ высокого риска
Би- и триклональная гаммапатия (напр., IgGκ + IgGλ + IgAκ)	MGRS	Рецидивирующая и рефрактерная ММ
	Системный AL-амилоидоз	
	Экстрamedуллярная ММ с мягкотканными плазмоцитомами	
	POEMS-синдром	

# Эволюция ММ: «переходные» формы (клоны) как источник рефрактерности





# Войны клонов

- Преобладающий клон может меняться со временем, особенно на фоне терапии
- Эффективная терапия не только элиминирует доминантный клон, но также способствует клональной селекции существующих неактивных клонов
- Рецидив развивается при вытеснении ранее доминантного клона новым клоном, который мог приобрести дополнительные мутации и получить преимущества в росте и выживании
- В ходе эволюции ММ отмечается пространственная неоднородность с диссеминацией более приспособленных к выживанию новых клонов взамен менее приспособленных прежних клонов



# Стратификация риска активной ММ при рецидиве: mSMART 3.0

## Высокий риск

- Рецидив <12 мес. после трансплантации или в течение 1-го года от диагноза
- FISH
  - Del(17p)
  - t(4;14)
  - 1q+
  - t(14;16)
  - t(14;20)
- Высокий индекс метки плазмоцита
- Профиль экспрессии генов
  - Высокий риск

## Стандартный риск

Все остальные,  
включая:

- Трисомии
- t(11;14)
- t(6;14)

# Рефрактерность к различным препаратам: основные механизмы

- К алкилирующим агентам: экспрессия гена MAGE-A
- К глюкокортикостероидам: мутации глюкокортикоидного рецептора (NR3C1, RASD1)
- К ингибиторам протеасомы: мутация  $\beta$ 5-субъединицы протеасомы (PSMB5), метаболические нарушения (активация синтеза серина), +1q21, низкая экспрессия TJP-1 протеина (через путь EGFR/JAK1/STAT3)
- К иммуномодуляторам: мутация цереблona
- К иммунотерапии: активация комплемент-ингибиторных белков (CD55 и CD59) , участвующих в комплемент-зависимой цитотоксичности, приводит к резистентности к анти-CD38 антителу – даратумумабу
- К ингибиторам оси PD-L1/PD-1: мутация  $\beta$ <sub>2</sub>-микроглобулина – предотвращает распознавание миеломных клеток опухолеспецифичными CD8+ Т-лимфоцитами
- К терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CART): ускользания мишени для воздействия

# Пример: механизмы резистентности к ингибиторам протеасомы

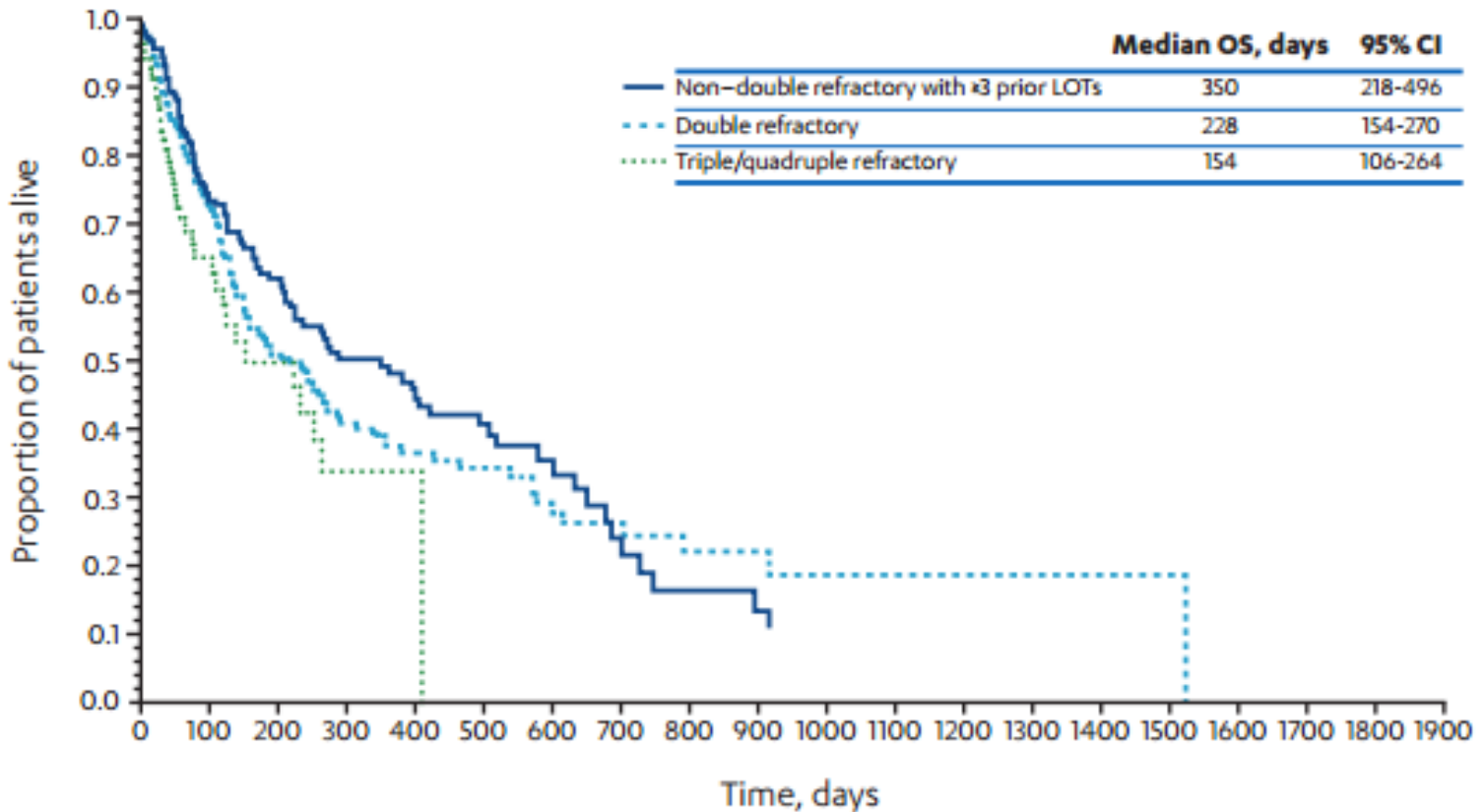
- Точечная мутация PSMB5 протеасомы (часть протеасомы, с которой взаимодействует бортезомиб)
- Полиморфизм PSMB8 протеасомы
- Нарушения в экспрессии субъединиц протеасомы и ее каталитической активности
- Низкая экспрессия Tight junction protein (TJP)-1 - ухудшение эффективности ингибиторов протеасом
- Нарушение активности других белков, участвующих в деградации внутриклеточных опухолевых протеинов (Xbr1), а также активному выведению препаратов из клетки (Pgp)
- Аутофагия
- Гиперэкспрессия MARCKS-белков (Membrane protein myristoylated alanine-rich C-kinase substrate)
- Микроокружение

Niewerth D., et al. Drug Resist Updat. 2015 Jan;18:18-35.  
Zhang X-D., et al., Cancer Cell. 2016; 29(5): 639-652

# Двойная, тройная, quadro- и пента-рефрактерность

- Двойная рефрактерность (ДР): чаще всего к бортезомибу и леналидомиду
- При ДР отмечается плохой прогноз с медианой ОВ и БПВ в 9 мес. и 5 мес., соответственно (S. Kumar и соавт., 2012)
- Выделено понятие тройной и quadroрефрактерности (S. Usmani и соавт., 2015): помимо ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов изучались мелфалан, циклофосфамид и дексаметазон
- Из 500 рефрактерных пациентов двойная рефрактерность отмечена у 51%, тройная – у 12% и quadroрефрактерность – у 2%
- Выявлено также наличие пента-рефрактерности...

# Выживаемость при двойной, тройной/квadrорекфрактерности



OS, overall survival; LOT, line of therapy; PI, proteasome inhibitor; IMiD, immunomodulatory drug; CI, confidence interval.

# Нерациональный выбор терапии – тоже источник резистентности

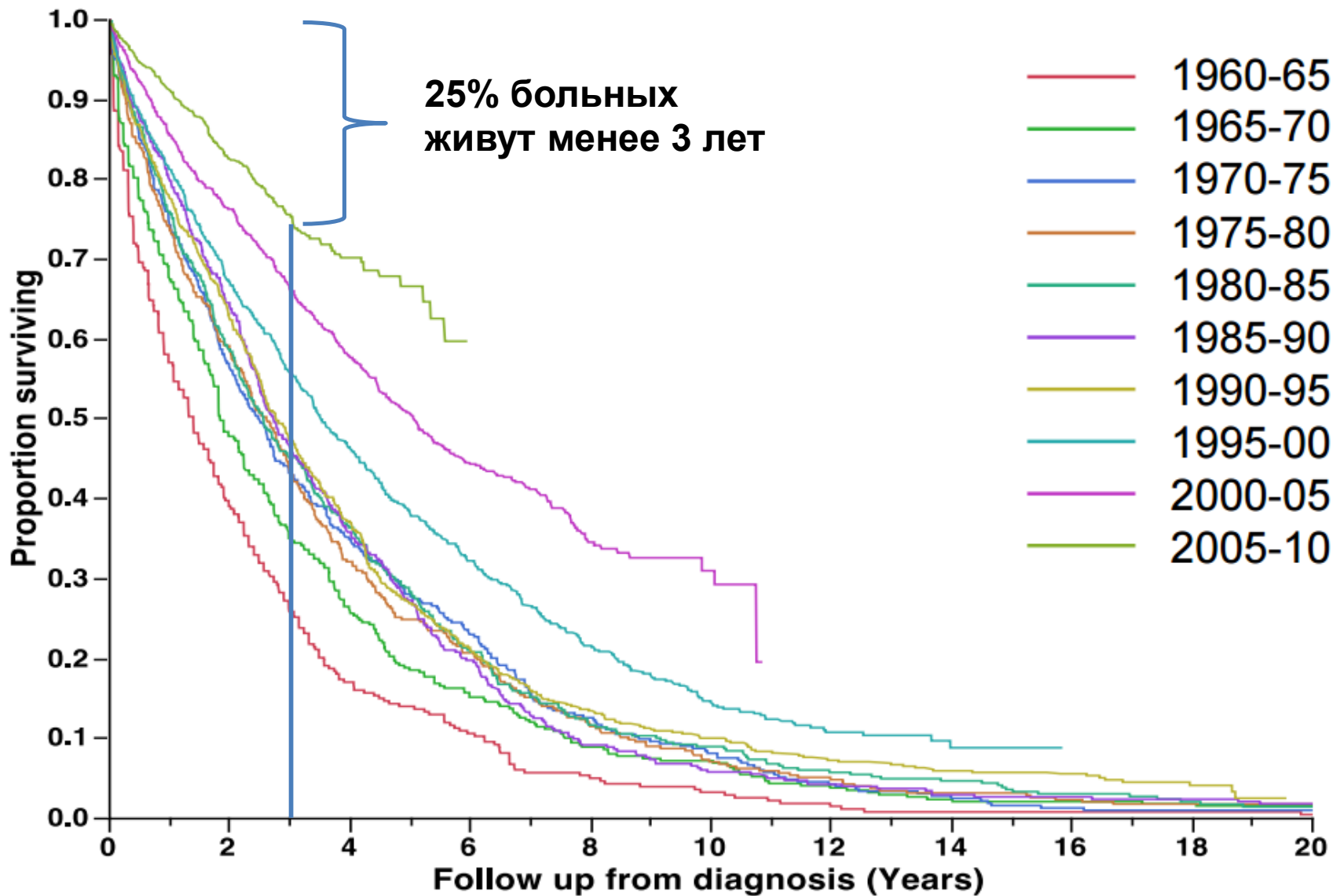
- **Связанный с заболеванием:**
  - Длительность ответа на первичную терапию, токсичность
  - Эффект от повторного лечения теми же препаратами
  - Высокий vs низкий риск ММ
  - Влияние цитогенетических аномалий, мутаций cereblona, гиперэкспрессий TJP-1
  - Биохимический или клинический рецидив
  - Коморбидность
- **Связанный с лечением:**
  - Воздействие предшествующей терапии (рефрактерность/рецидив)
  - Токсичность режима (комбинация или монотерапия)
  - Путь назначения (пероральный, в/в)
- **Связанный с пациентом** (предпочтение и удобства приема)

# Ответы на лечение: даже небольшое количество опухолевых клеток может стать источником для рецидива

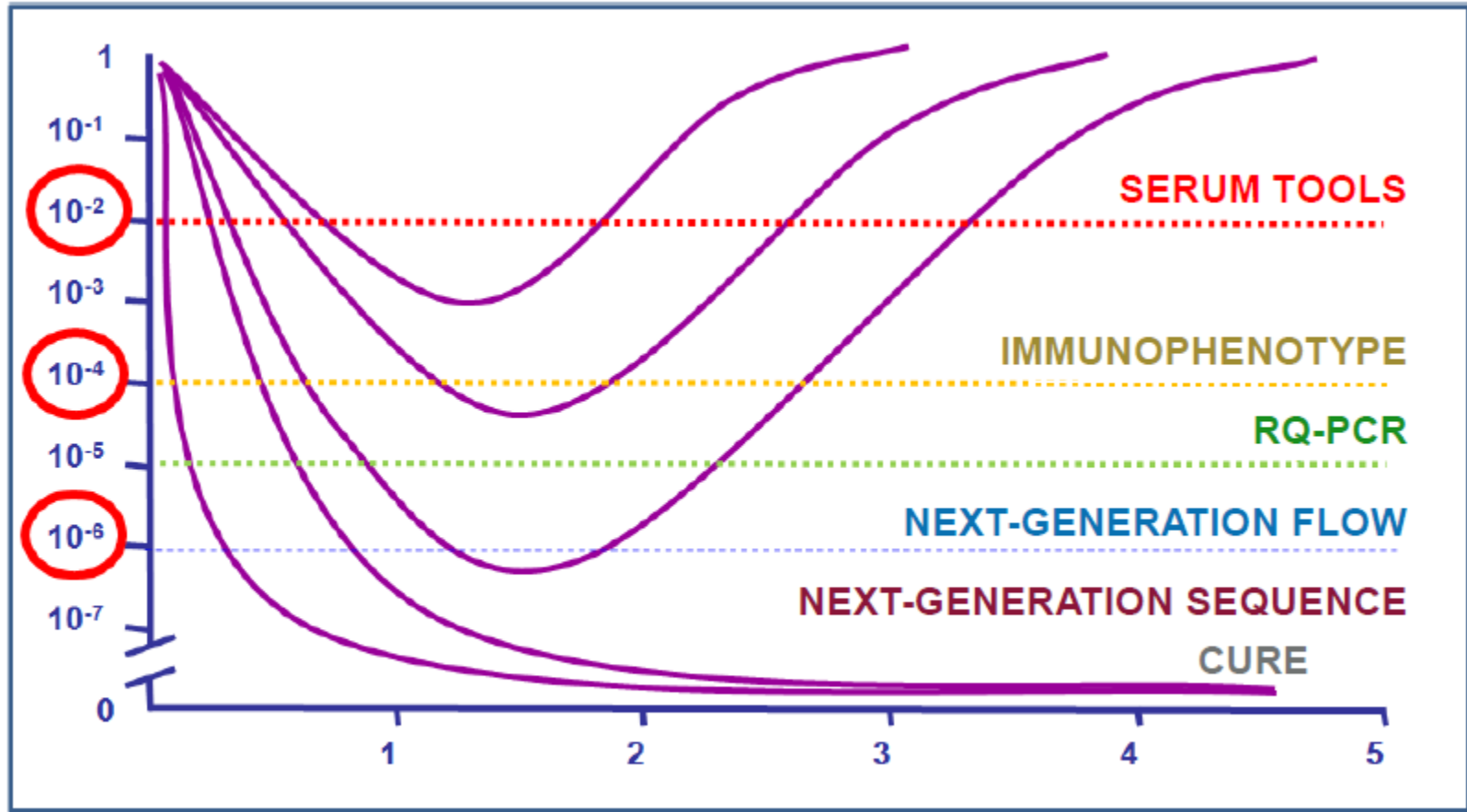




# Выживаемость при ММ



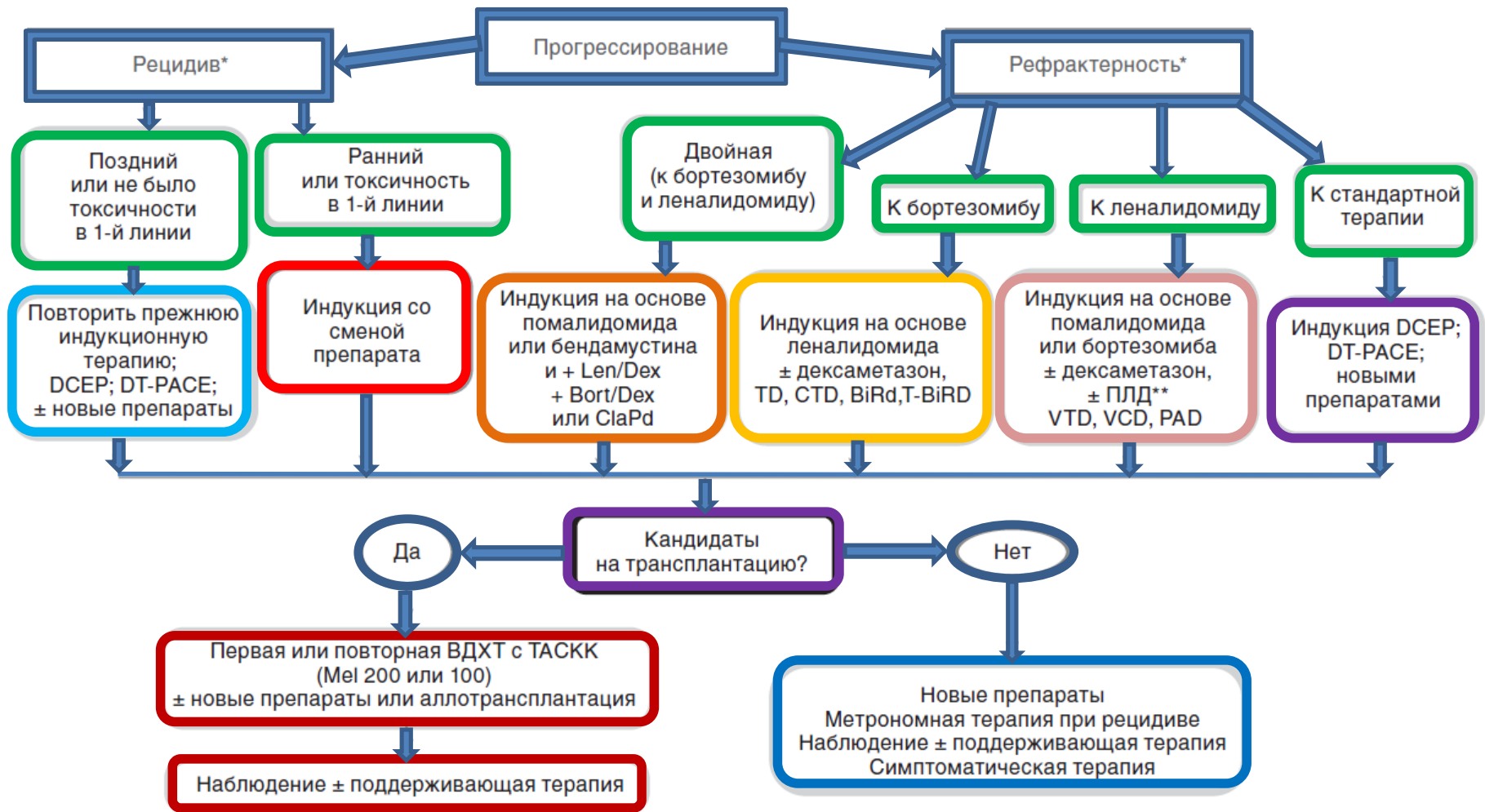
# Чувствительность лабораторных методик для выявления МРБ при ММ



# Подходы к терапии РРММ

- При рецидиве максимальную пользу могут обеспечить комбинации нескольких препаратов в сочетании с новыми агентами таргетного действия (помалидомид, карфилзомиб, иксазомид, даратумумаб и др.)
  - Тройные комбинации (триплеты – 2 препарата из разных классов + стероиды) с, как минимум, 1 агентом из другого класса, не использовавшемся в прежней терапии; триплеты предпочтительнее дуплетов
  - Даже минимальный ответ имеет клиническое значение при рецидиве
- Поскольку не существует излечивающей терапии, целесообразно испытать все возможные варианты
  - однако нет данных об оптимальной последовательности режимов терапии

# Алгоритм лечения РРММ



## Примечание.

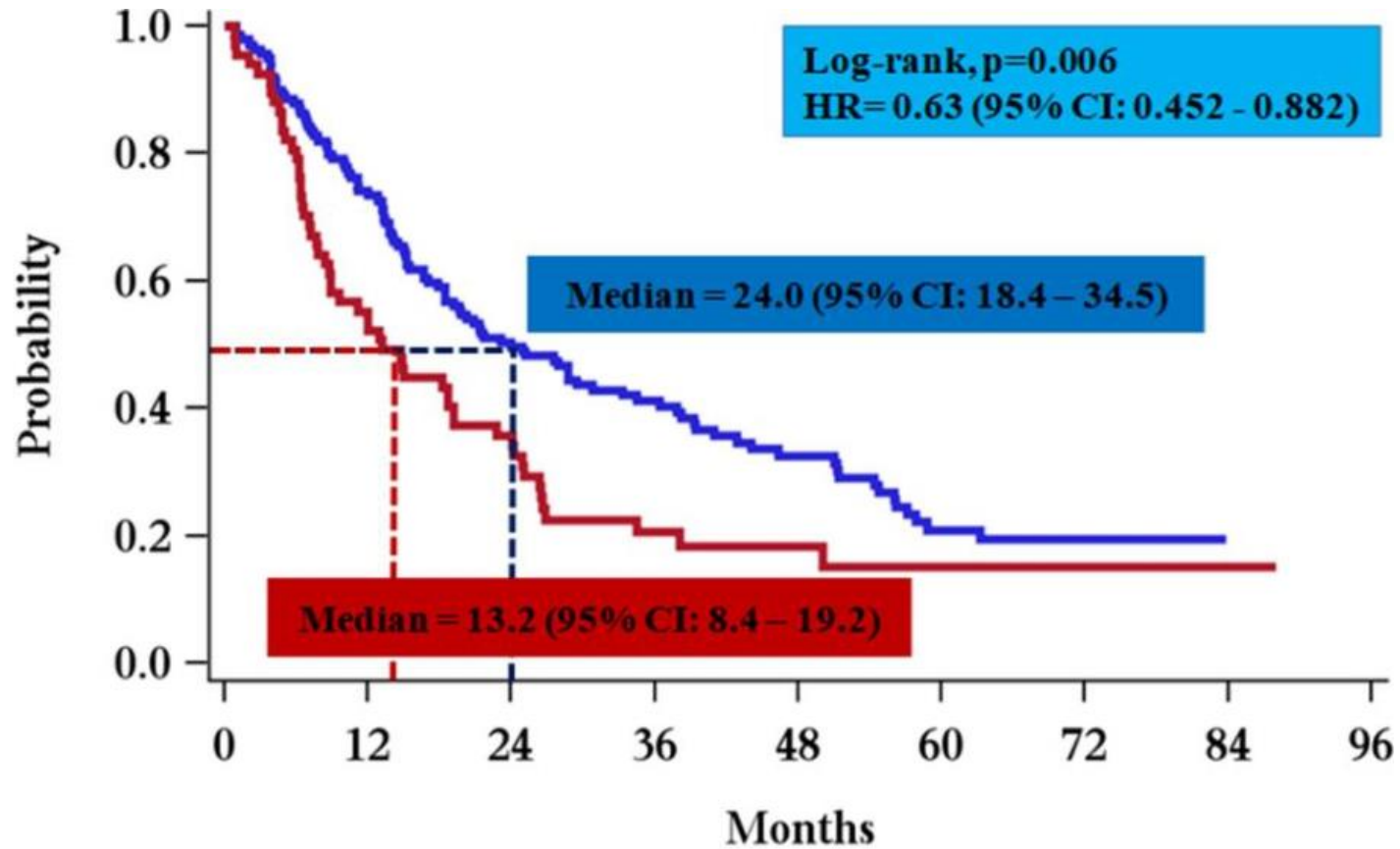
\* Оценка сопутствующих заболеваний, ослабленности; коррекция доз при необходимости. \*\* ПЛД – пегилированный липосомальный доксорубин.

Сокращения: ВДХТ с TACKK – высокодозная терапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеточных кроветворных клеток; Mel200 или 100 – доза мелфалана 200 или 100 мг/м<sup>2</sup>.

# Нужно ли лечить биохимический рецидив ММ?

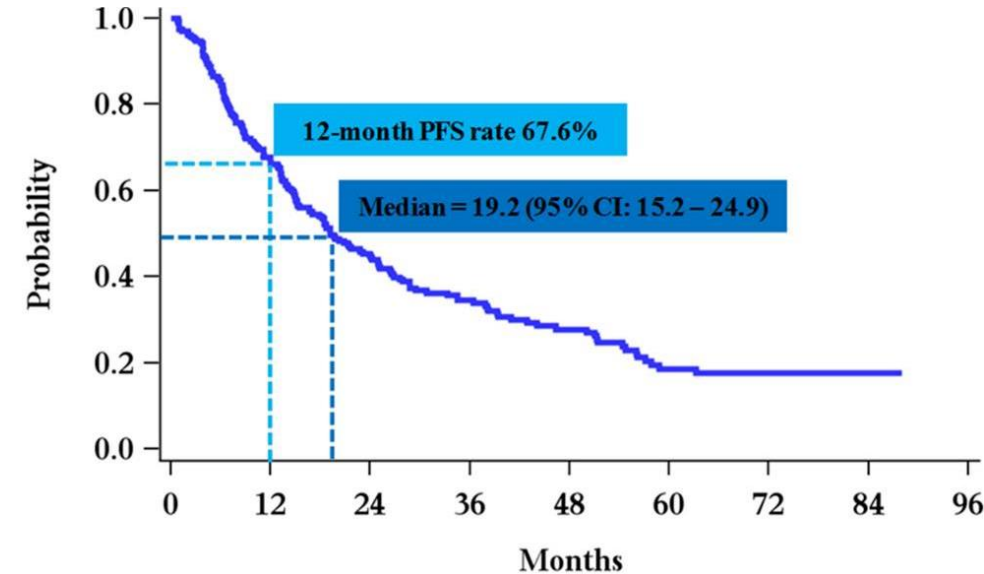
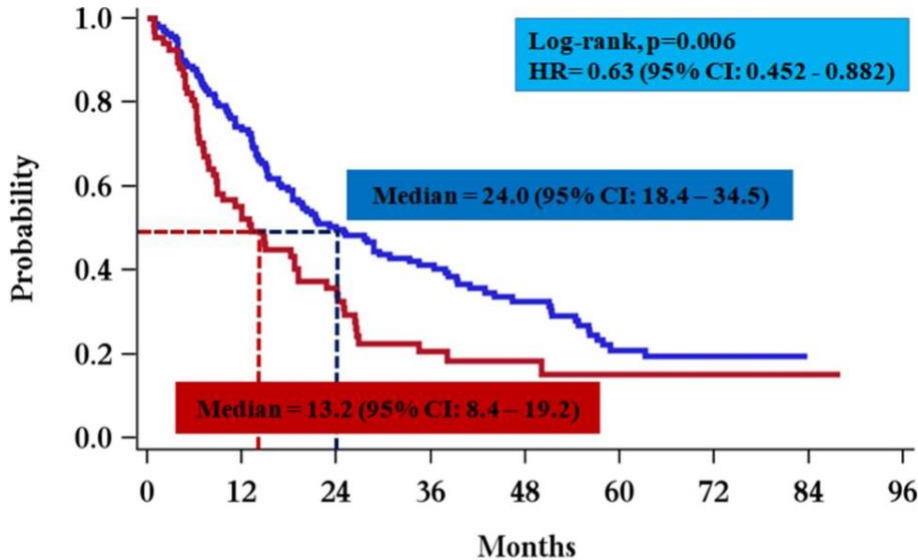
- Греция: данные о лечении пациентов с ММ в рутинной клинической практике (18 больниц)
- 1-я линия: 63,3% с бортезомибом, 34,8% с иммуномодуляторами; ауто-ТГСК – 25,1%, консолидация после ТГСК – 50%; поддерживающая терапия после ТГСК – 26,9%
- Результаты 1-й линии: строгий ПО – 19,8%, ОХЧО 26,6%, ЧО – 34,3%, ОО – 80,7%; медиана ВБП – 19,2 мес.
- 2-я линия: Len/Dex для 207 пациентов назначалась в 2009-2014 гг.: в биохимическом рецидиве – 67,5%, в клиническом рецидиве – 32,5%
- Период “watch-and-wait” для пациентов в б/х рецидиве: 1 мес. у 78 больных (56,1%), 1–2 мес. – у 29 (20,9%), 2–3мес. – у 12 (8,6%) и > 3 мес. – у 20 (14,4%)

# Нужно ли лечить биохимический рецидив ММ?



— Biochemical relapse	139	103	70	47	31	17	6	0
— Clinical relapse	67	37	22	9	6	4	1	0

# Нужно ли лечить биохимический рецидив ММ?



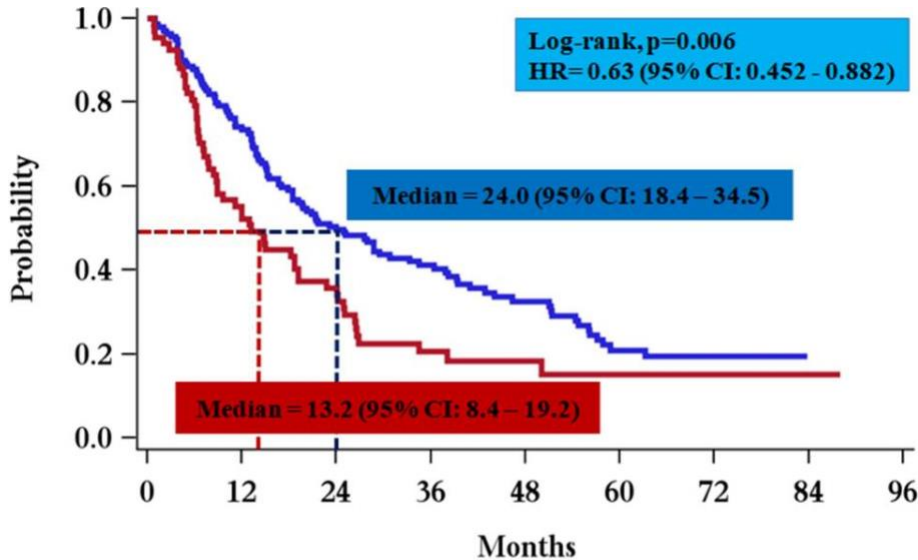
Biochemical relapse	139	103	70	47	31	17	6	0
Clinical relapse	67	37	22	9	6	4	1	0

Patients at risk	207	140	92	56	37	21	10	1	0
------------------	-----	-----	----	----	----	----	----	---	---

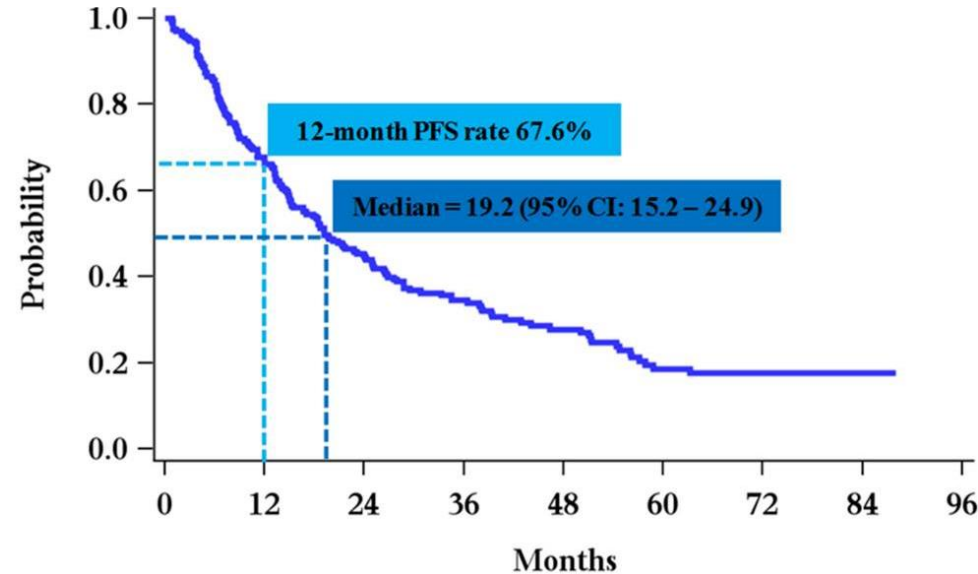
**ВБП с начала 2-й линии  
в б/х или клиническом рецидиве**

**ВБП с начала 2-й линии  
для всех пациентов**

# Нужно ли лечить биохимический рецидив ММ?



Biochemical relapse	139	103	70	47	31	17	6	0
Clinical relapse	67	37	22	9	6	4	1	0



Patients at risk	207	140	92	56	37	21	10	1	0
------------------	-----	-----	----	----	----	----	----	---	---

**ВБП с начала 2-й линии  
в б/х или клиническом рецидиве**

**ВБП с начала 2-й линии  
для всех пациентов**

**Реальные данные о комбинации Len/Dex при 2-й линии терапии ММ продемонстрировали, что лечение биохимического рецидива («лечение анализов») является значимым прогностическим фактором выживаемости без прогрессирования**



# Подходы к терапии РРММ-2

- Адъювантная терапия может улучшить ответ в связи с дополнительным противоопухолевым действием (сенситизация ММ-резистентных клеток, в т.ч. за счет эпигенетической модификации)
- Пациентов следует лечить до наилучшего ответа, принимая во внимание потенциальные осложнения
- Оптимизация поддерживающей терапии
- В связи с появлением новых эффективных препаратов пациентам целесообразно участвовать в клинических исследованиях
- Воздействие на стволовую опухолевую клетку ММ
- Использование аутологичных Т-клеток с химерным антигенным рецептором (ХАР Т-клетки), направленно действующих против опухолевого антигена

# Множественные уровни резистентности предполагают необходимость дополнительного противоопухолевого воздействия

- Адъювантная терапия усиливает эффективность противомиеломных препаратов, особенно в случае РРММ
- Препараты различных механизмов действия (перепрофилирование показаний, drug repurposing or repositioning), добавляемые к схеме химиотерапии:
  - Кларитромицин
  - Метформин
  - Авастин, циклоспорин, статины, вальпроевая кислота
- Основные результаты: исследования программ BiRD, ClaPD подтвердили противоопухолевую эффективность кларитромицина, идут клинические исследования с метформином; остальные – многообещающие результаты успешной терапии в отдельных клинических случаях, но полноценных исследований еще нет

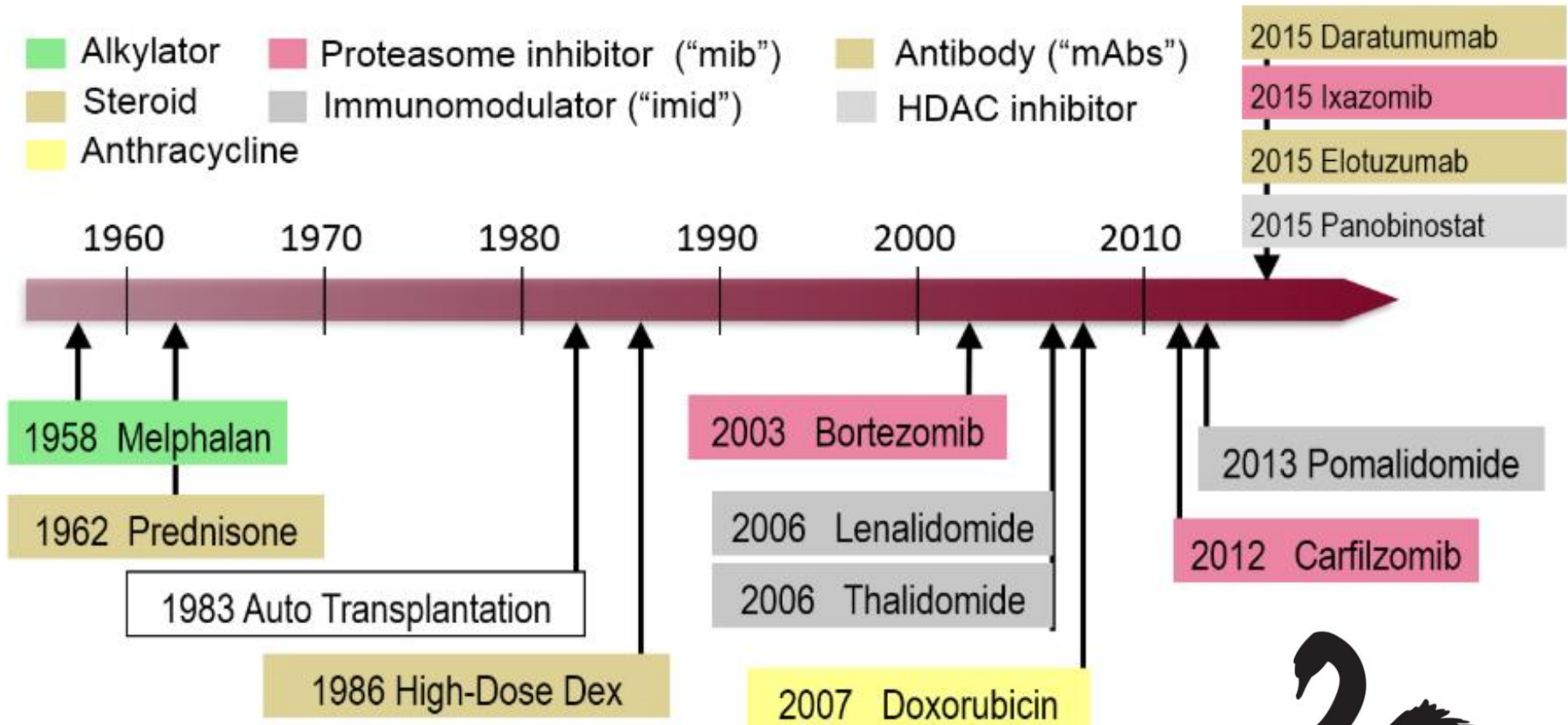
# Пример: длительная стабилизация куркумином рефрактерного течения MM

- Ж., 57 лет, MGUS (2007 г.), через 15 мес. – MM, ISS=3; М-протеин 49 г/л, белок Бенс Джонса 1 г/сут., гемоглобин 97 г/л
- 1 цикл CTD, М-протеин 34 г/л, но терапия была плохо переносимой, отменена, проведено 3 цикла VD; прогрессирование (М-протеин 49 г/л)
- Начато лечение RD, 6 циклов, с редукцией доз из-за нейтропении, М-протеин – 34 г/л
- Попытка собрать ГСК с циклофосфамидом и плериксафором была unsuccessful, в КМ – 50% плазмоцитов
- Возобновлена терапия CTD (с уменьшением дозы талидомида), 17 циклов; М-протеин стал 13 г/л (ЧР). Повторные две попытки собрать ГСК были неудачными, М-протеин повысился до 24 г/л
- Пациентка самостоятельно начала принимать Куркумин по 8 г ежедневно (с биоперином для улучшения абсорбции)
- М-протеин снизился до 13 г/л и находится около этого уровня в течение 60 мес. приема куркумина с нормальными показателями крови и без прогрессирования остеодеструкций; цитогенетика и FISH – в норме (в дебюте не проводились)

# Метрономная терапия для предлеченных больных с ММ

- Постоянное назначение цитотоксических препаратов в низких дозах может ингибировать опухолевую прогрессию путем нарушения ангиогенеза без увеличения токсичности
- X. Papanikolaou et al. (2013) опубликовали результаты метрономной терапии 186 тяжело предлеченных (от 1 до 51 видов терапии, медиана – 14) больных с ММ (проведено от 1 до 5 циклов)
- Состав программы – **VTD + Доксорубицин+Цисплатин (метро-16)**:
  - **Бортезомиб**: 1,0 или 1,3 мг/м<sup>2</sup> в дни 1, 4, 7, 10, 13, 16; **Талидомид**: 200 мг ежедневно 16 дней; **Дексаметазон**: 12, 20 или 40 мг в дни 1, 4, 7, 10, 13, 16;
  - **Доксорубицин**: 1-3 мг/м<sup>2</sup> постоянной 24-ч в/в инфузией 16 дней; **Цисплатин**: 1,0-3 мг/м<sup>2</sup> (в зависимости от функции почек) постоянной 24-ч в/в инфузией 16 дней, с или без добавления ингибитора m-TOR рапамицина: 3 мг в день 1, затем 1 мг в дни 2–16 (в зависимости от функции почек)
- Результаты: ПО – 6%, ОХЧО – 7%, ЧО – 36%, мин. ответ – 16%; ОВ после терапии – 11,2 мес.
- «Открыта» новая «ветка метро» (S. Thanendrarajan et al., 2015): 28-дневная схема аналогичная программа (**метро-28**); ПО – 21%, ОХЧО – 50%, ЧО – 29%; длительность ЧО – 6 мес. после терапии – 11,2 мес.
- Мы талидомид заменили леналидомидом

# Хронология анти-ММ препаратов



# Терапевтический спектр при ММ: текущие опции

Иммуно-модуляторы	Ингибиторы протеасомы	Антрациклины	Алкиляторы	Стероиды	Ингибиторы деацетилазы	Моноклональные антитела
Талидомид (PO)	Бортезомиб (IV/SC)	Доксорубицин (IV)	Циклофосфамид (IV, PO)	Дексаметазон (IV, PO)	Панобиностат (PO)	Элотузумаб (IV)
Леналидомид (PO)	Карфилзомиб (IV)	Липосомальный доксорубицин (IV)	Бендамустин (IV)	Преднизолон (PO)		Даратумумаб (IV)
Помалидомид (PO)	Иксазомиб (PO)		Мелфалан (PO)			

- Сопроводительная терапия должна начинаться с момента диагностики:
  - Модификаторы костной ткани (золедроновая кислота, памидронат и денозумаб)
  - Антибиотики, противовирусные (ацикловир/валцикловир), бисептол
  - Паллиативная помощь (активный контроль симптомов, особенно боли)

# Перспективные агенты для клинических исследований при ММ

Агенты	Механизм действия	Фаза исследования
Пембролизумаб	Anti-PD-1 MAb	III
Ибрутиниб	Tyrosine kinase inhibitor	III
Опрозомиб	Proteasome inhibitor	III
Филанесиб	Kinesin spindle protein inhibitor	II
Селинексор	XPO1 inhibitor	II
MOR202	Anti-CD38 MAb HuCAL	I/II
Индатуксимаба равтанзин	CD138 MAb ADC	I/II
Риколинонат	HDAC inhibitor	I/II
Дурвалумаб	Anti-PD-L1 MAb	I/II
Изатуксимаб	Anti-CD38 MAb	Ib
Венетоклак	Selective BCL-2 inhibitor	I
bb2121	CAR T-cell	II

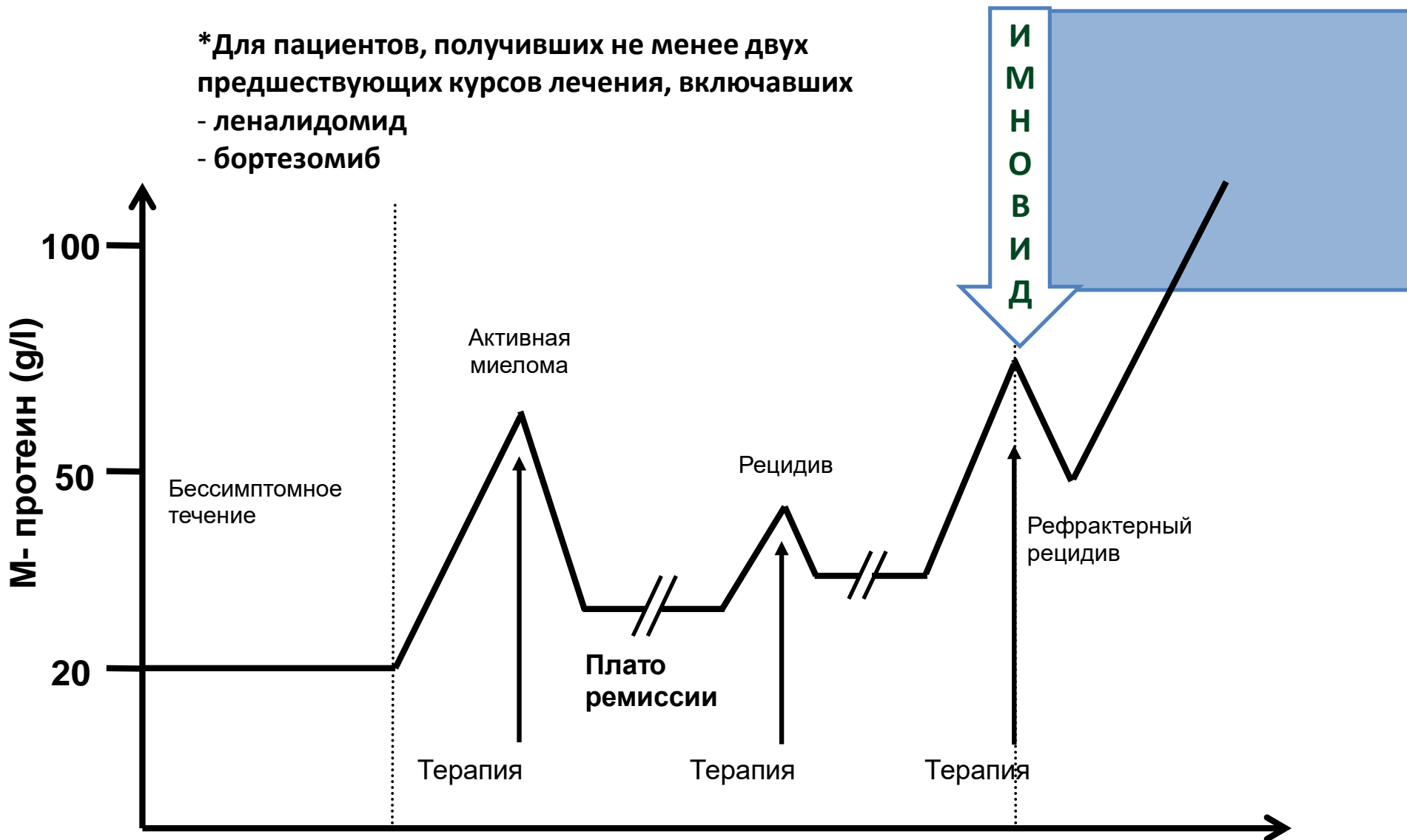
# Эффективность новых препаратов зависит от хромосомных нарушений

Лечебный подход, обеспечивающий успех	Нарушение
Бортезомиб	t(4;14)
Помалидомид	Del(17p)
Карфилзомиб	t(4;14)
Помалидомид+Карфилзомиб	Del p53
Тандемная аутотрансплантация	t(4;14)

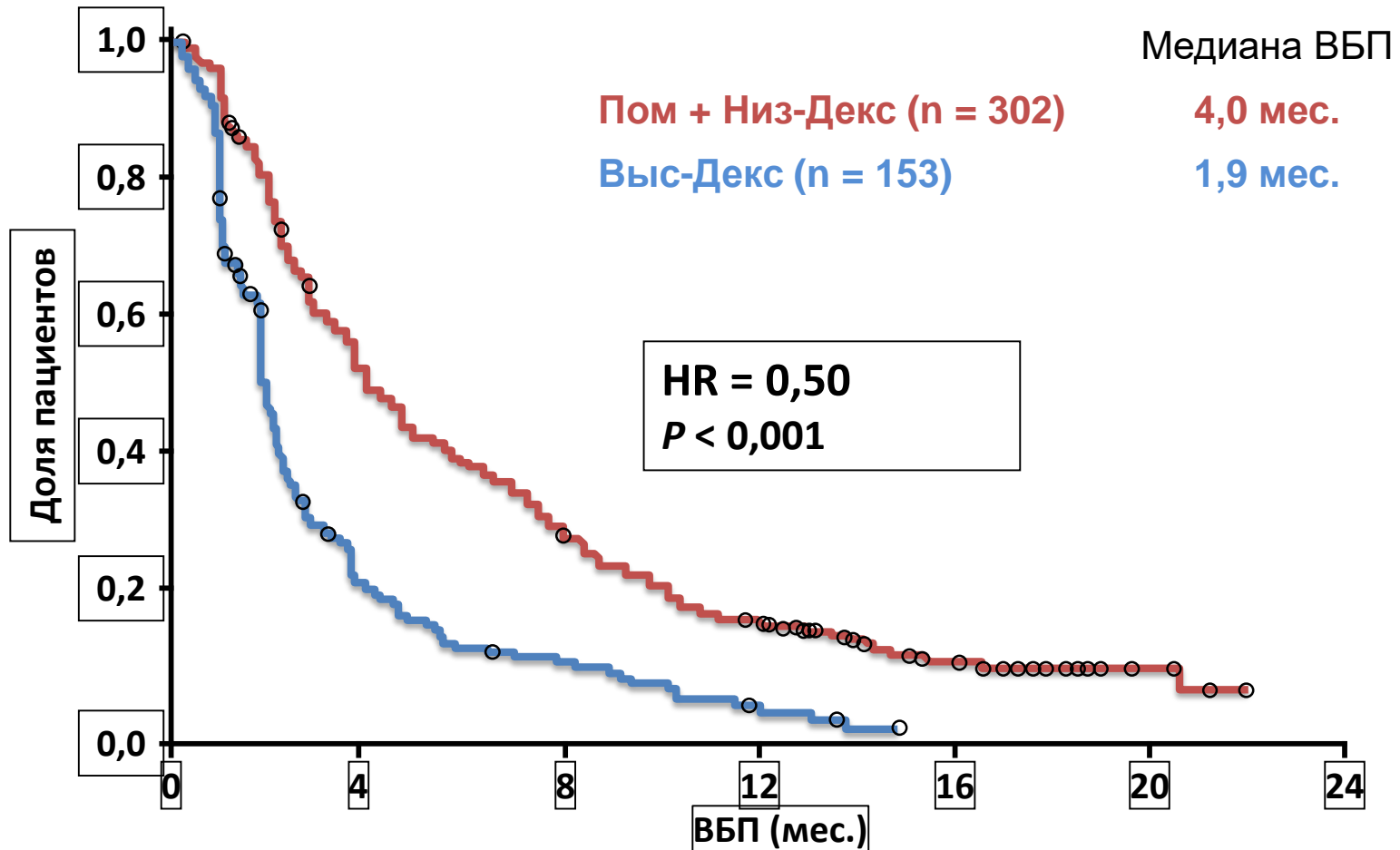


# Помалидомид (Имновид) – терапия пациентов с РРММ, начиная со второго рецидива

\*Для пациентов, получивших не менее двух предшествующих курсов лечения, включавших  
- леналидомид  
- бортезомиб

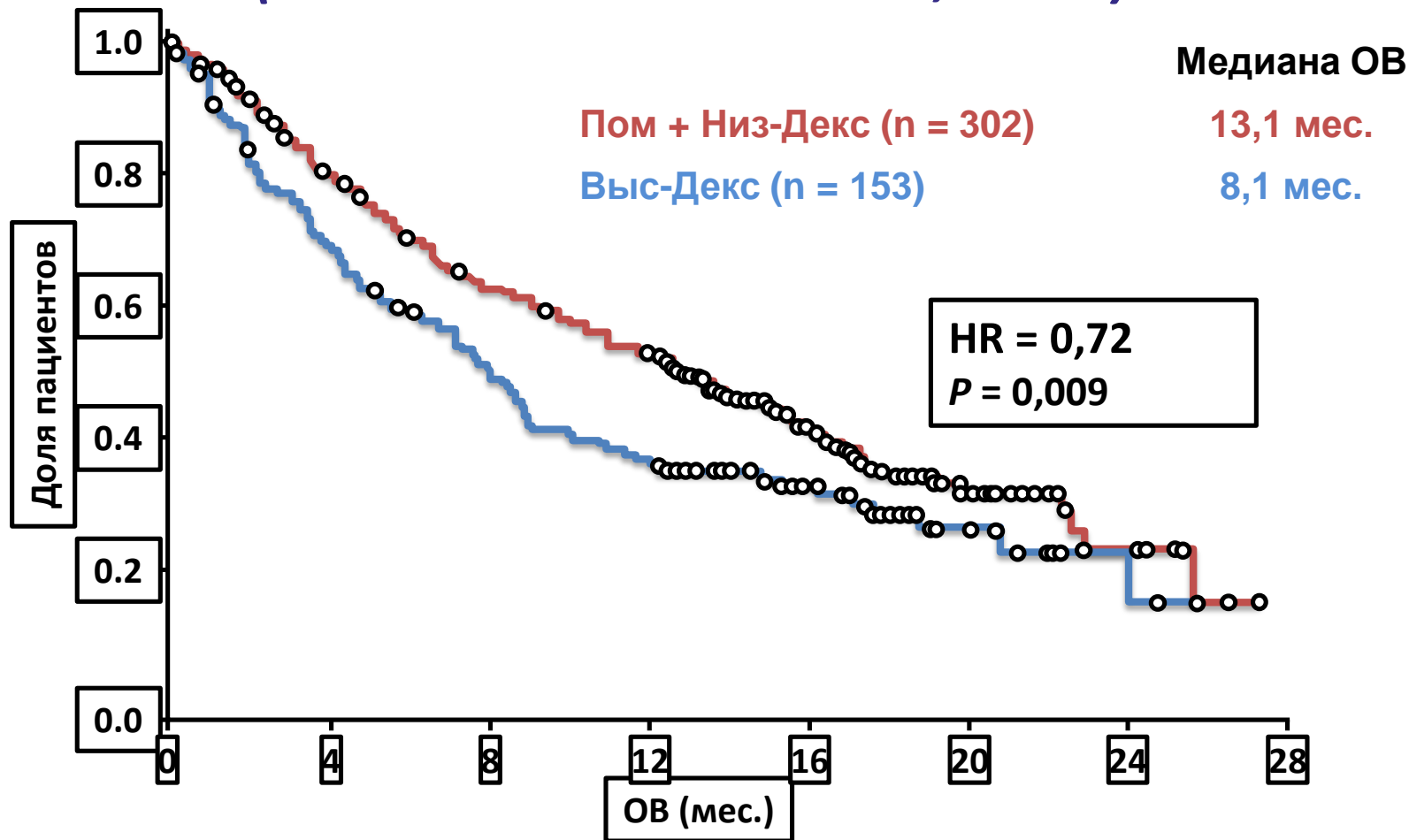


# Исследование III фазы MM-003 (POM + LoDEX или HiDEX): ВБП (медиана наблюдения 15,4 мес.)



**Пом + Низ-Декс значительно увеличивает ВБП по сравнению с Выс-Декс  
(4,0 vs 1,9 мес.;  $p < 0,001$ )**

# Исследование III фазы MM-003 (ПОМ + LoDEX или HiDEX): ОВ (медиана наблюдения 15,4 мес.)

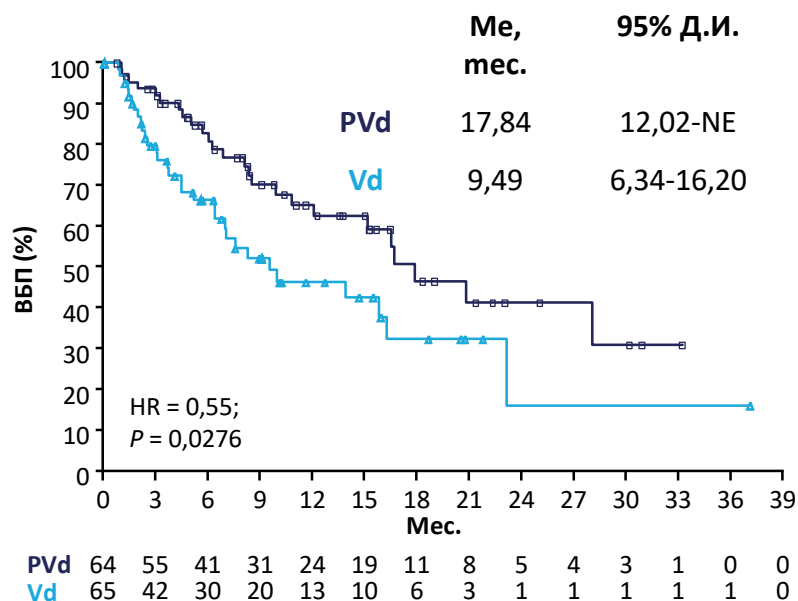


- Пом + Низ-Декс значительно увеличивает ОВ по сравнению с Выс-Декс (13,1 vs 8,1 мес.;  $p = 0,009$ )
- 85 пациентов (56%) в группе Выс-Декс впоследствии получали ПОМ

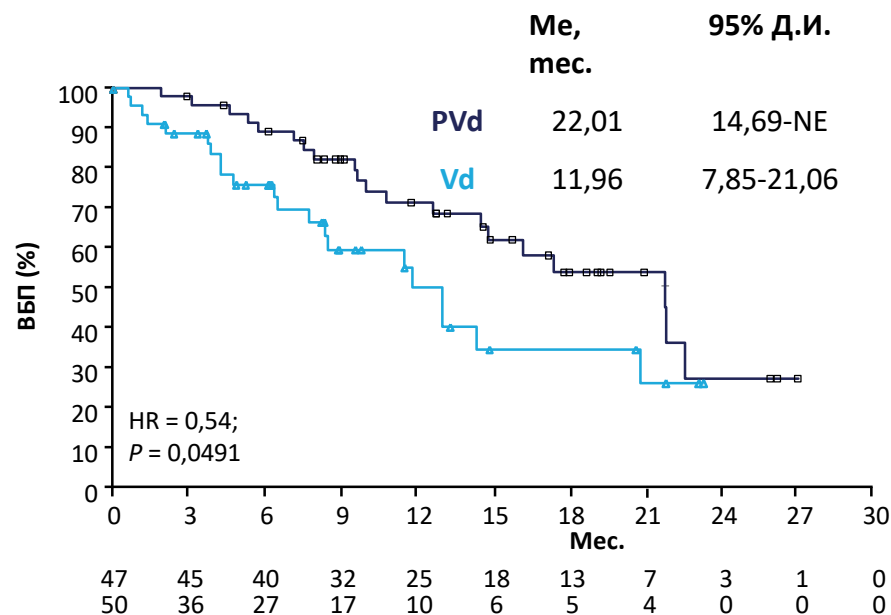
# ОПТИМИЗМ (III фаза): PVd vs Vd во 2-й линии терапии

- Медиана наблюдения – 16,4 мес.
- PVd снижает риск прогрессирования или смерти на 45%-46% после 1-й предшествующей линии терапии вне зависимости от рефрактерности к леналидомиду

### LEN-рефрактерные



### LEN-нерефрактерные



# Новые иммуномодуляторы при РРММ

- Avadomide (CC-122), плейотропный модификатор сигнальных путей, I фаза
- **CC-220 + Dex (модулятор цереблona), I/II фаза**
- CC-92480 + Dex, I фаза

# Венетоклакс и Mcl-1-ингибиторы

- 20% пациентов с ММ имеют транслокацию t (11;14), ассоциированную с высокой экспрессией Bcl-2, делая привлекательным применение ингибитора Bcl-2 Венетоклакса
- Изучаются различные комбинации с Венетоклаксом:
  - Ven + Pom + Dex (III фаза)
  - Ven + Ixaz + Dex (I/II фаза)
  - Ven + daratumumab + Dex + Bort (II фаза)
  - Ven + Bort + Dex (III фаза) и др.
- Ингибитор Mcl-1 (VU661013, член семейства Bcl-2, блокирующий апоптоз) эффективен при резистентности к Венетоклаксу

# Венетоклакс: результаты клинических исследований

Фаза	Схема	N	Количество линий терапии	Бортезомиб ранее (% рефрактерных)	ОО (ЧО/ОХЧ О/ПО)	Длительность ответа, Ме (мес.)	ВБП, Ме (мес.)	ОВ, Ме, мес.
I	Ven+Vd	66	3 (1-13)	80 (39)	67 (25/15/10)	9.7	NR	NR
I	Ven монотерапия	66	5 (1-15)	62 (46)	21 (6,15*)	9.7	NR	NR
II	Ven + Kd	23	1 (1-3)	96 (54)	47 (17/12/17)	NR	NR	NR
I	Ven + d	21	3 (1-7)	80 (50)	65 (28/33/NE)	Не достигнута	NR	NR

\*ответ ≥ ОХЧО

# Венетоклакс: результаты клинических исследований

Фаза	Схема	N	Количество линий терапии	Бортезомиб ранее (% рефрактерных)	ОО (ЧО/ОХЧ О/ПО)	Длительность ответа, Ме (мес.)	ВБП, Ме (мес.)	ОВ, Ме, мес.
I	Ven+Vd	66	3 (1-13)	80 (39)	67 (25/15/10)	9.7	NR	NR
I	Ven монотерапия	66	5 (1-15)	62 (46)	21 (6,15*)	9.7	NR	NR
II	Ven + Kd	23	1 (1-3)	96 (54)	47 (17/12/17)	NR	NR	NR
I	Ven + d	21	3 (1-7)	80 (50)	65 (28/33/NE)	Не достигнута	NR	NR

\*ответ ≥ ОХЧО



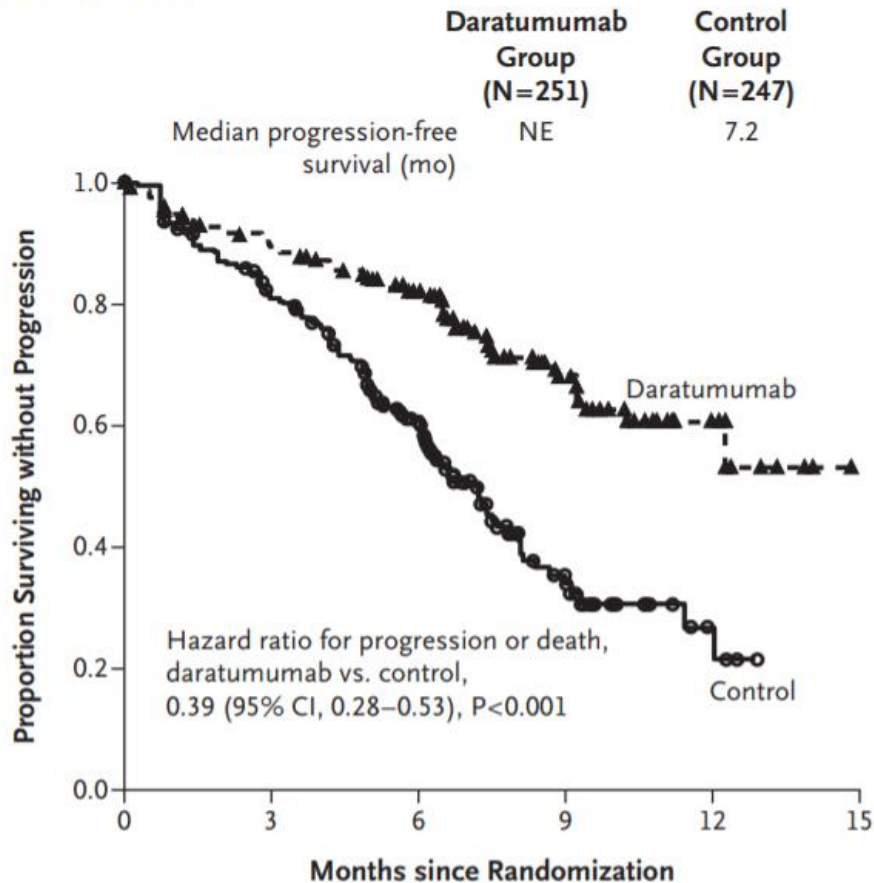
# Венетоклакс: результаты клинических исследований

Фаза	Схема	N	Количество линий терапии	Бортезомиб ранее (% рефрактерных)	ОО (ЧО/ОХЧ О/ПО)	Длительность ответа, Ме (мес.)	ВБП, Ме (мес.)	ОВ, Ме, мес.
I	Ven+Vd	66	3 (1-13)	80 (39)	67 (25/15/10)	9.7	NR	NR
I	Ven монотерапия	66	5 (1-15)	62 (46)	21 (6,15*)	9.7	NR	NR
II	Ven + Kd	23	1 (1-3)	96 (54)	47 (17/12/17)	NR	NR	NR
I	Ven + d	21	3 (1-7)	80 (50)	65 (28/33/NE)	Не достигнута	NR	NR

\*ответ ≥ ОХЧО

# CASTOR: Dara-Vd vs Vd, III фаза

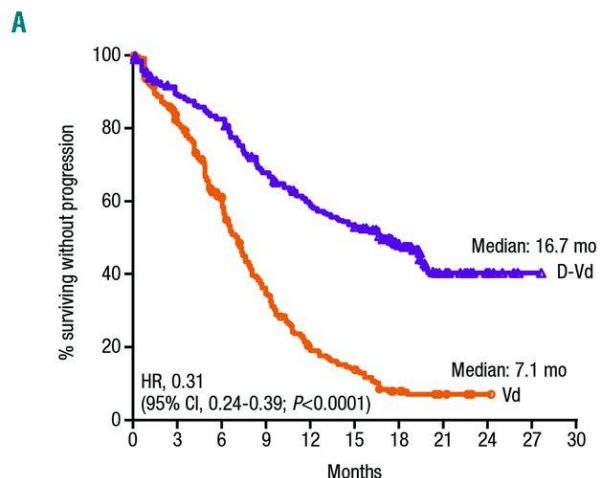
## A Progression-free Survival



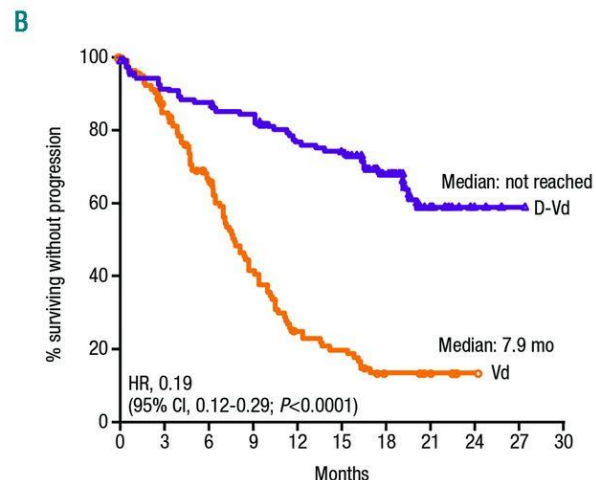
### No. at Risk

	0	3	6	9	12	15
Daratumumab group	251	215	146	56	11	0
Control group	247	182	106	25	5	0

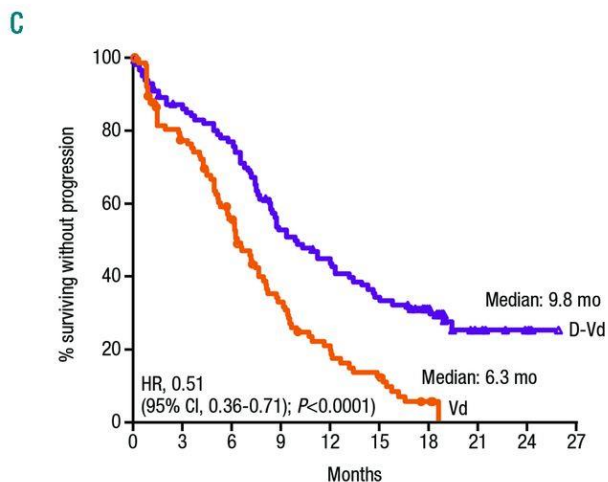
# ВБП (А) в общей популяции и (В) у пациентов, ранее получивших 1 или (С) 2-3 линии терапии



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Vd	247	182	129	74	39	27	11	5	1	0	0
D-Vd	251	215	198	161	138	124	79	30	8	1	0



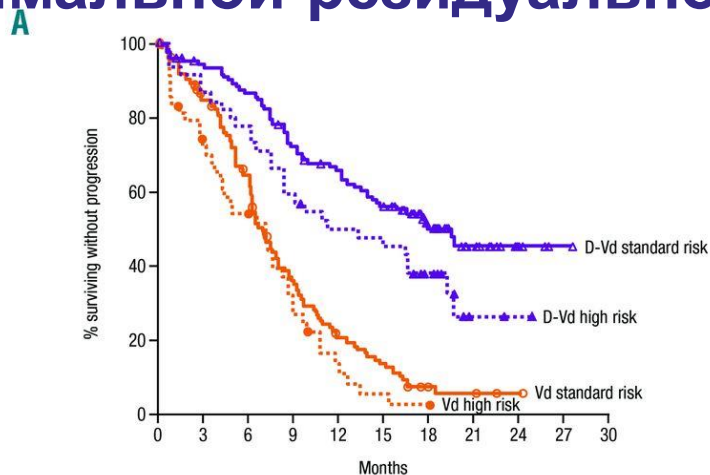
No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Vd	113	91	69	43	22	17	8	5	1	0	0
D-Vd	122	109	104	99	89	85	55	21	4	1	0



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Vd	106	73	50	28	16	10	3	0	0	0
D-Vd	107	87	77	52	42	33	20	7	3	0

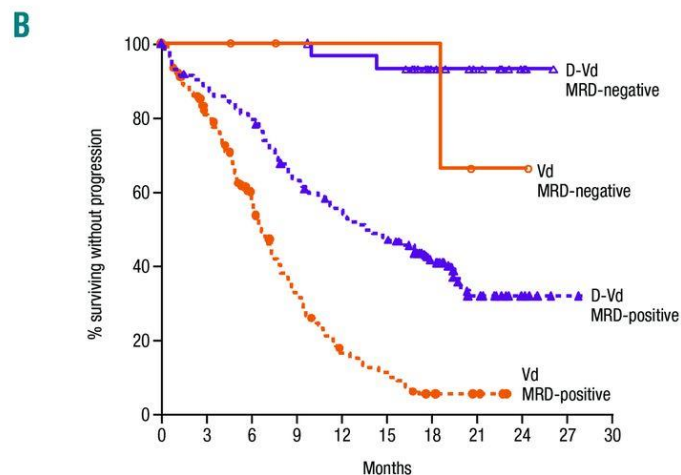
Updated Analysis Of CASTOR

# ВБП на основе (А) цитогенетического риска и (В) статуса минимальной резидуальной болезни (МРБ)



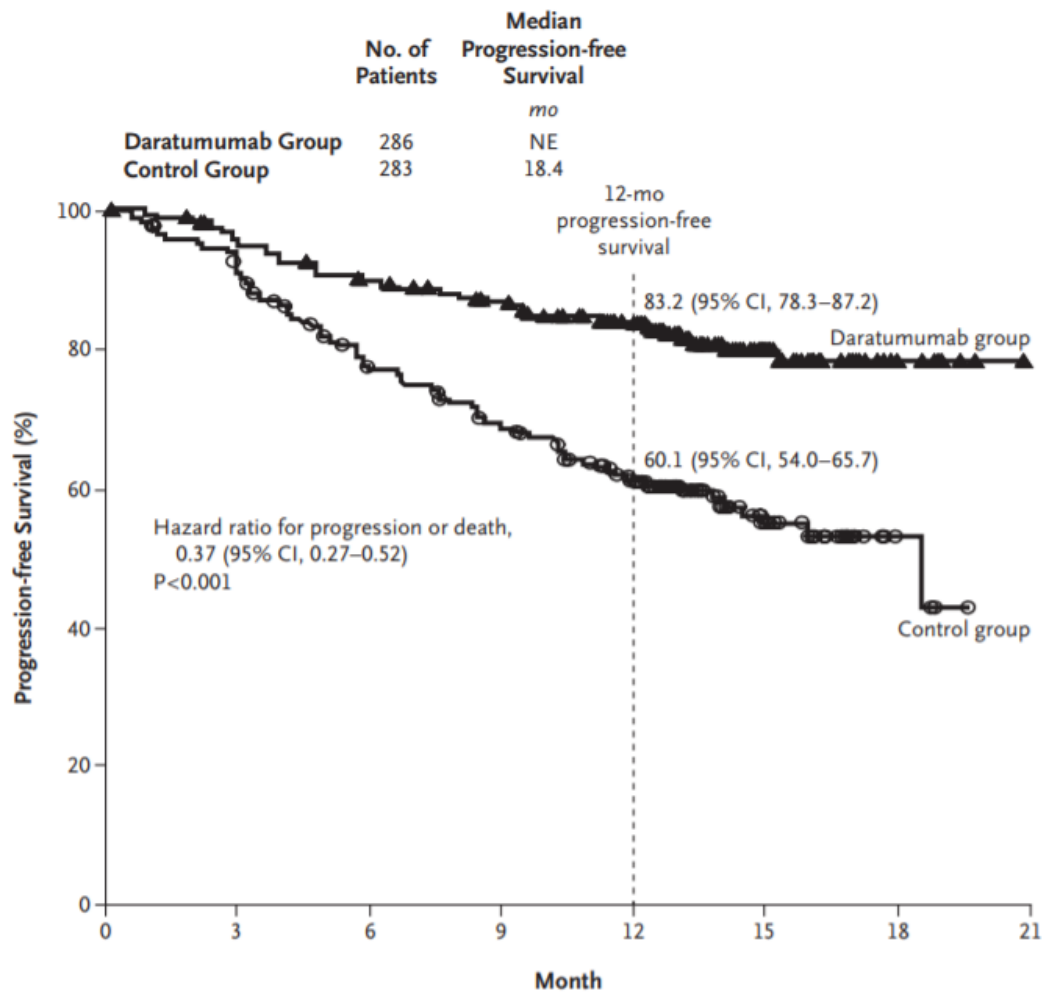
No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Vd standard risk	135	106	79	44	25	16	5	3	1	0	0
D-Vd standard risk	123	110	101	83	74	63	36	15	5	1	0
Vd high risk	51	32	23	13	4	2	1	0	0	0	0
D-Vd high risk	44	38	34	26	21	20	11	2	1	0	0

Updated Analysis Of CASTOR



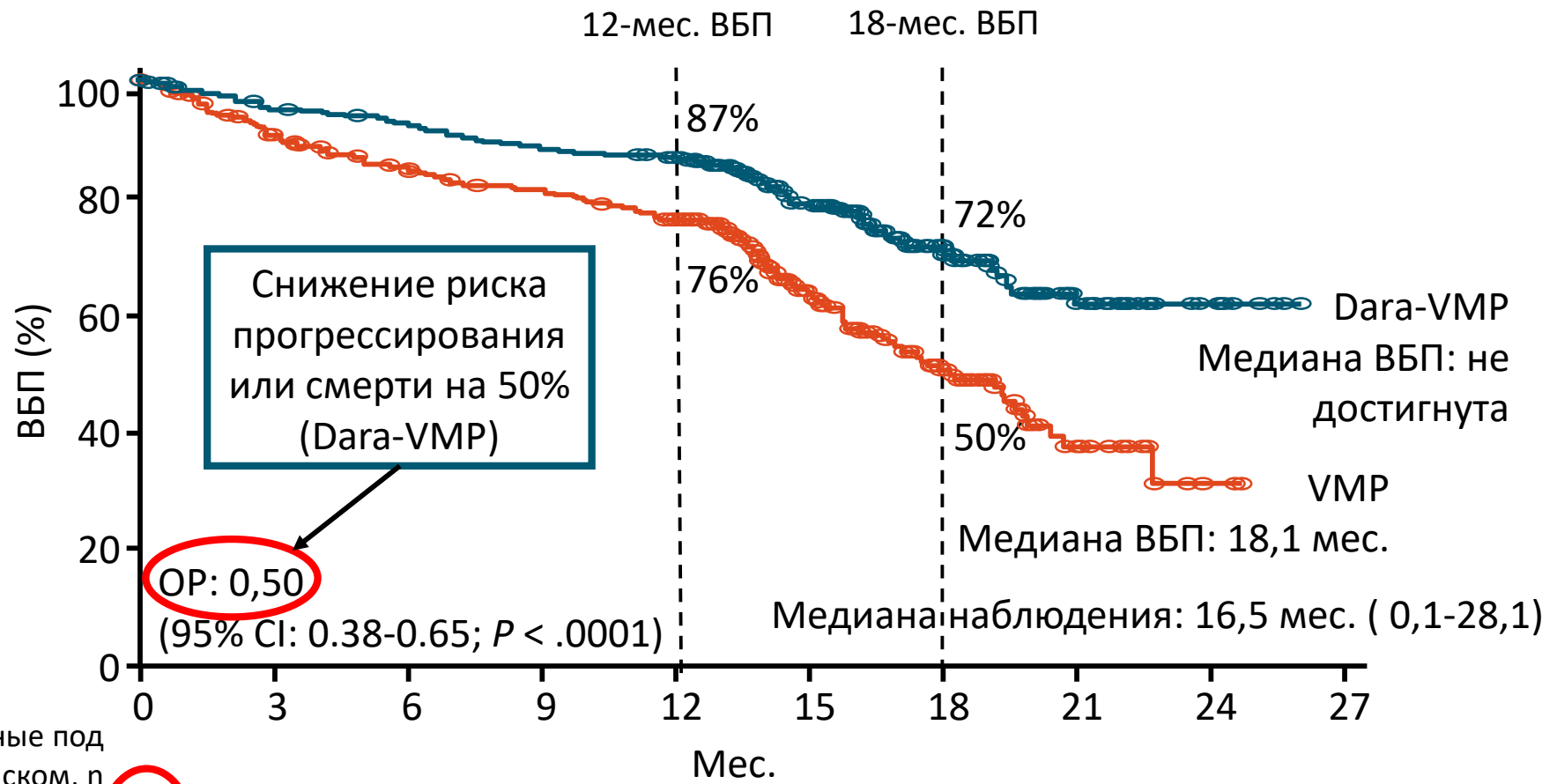
No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Vd MRD-negative	6	6	6	6	6	6	5	1	1	0	0
D-Vd MRD-negative	29	29	29	29	27	26	17	11	3	0	0
Vd MRD-positive	241	176	123	68	33	21	6	4	0	0	0
D-Vd MRD-positive	222	186	169	132	111	98	62	19	5	1	0

# POLLUX: Dara-Rd vs Rd, III фаза



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21
Control group	283	249	206	179	139	36	5	0
Daratumumab group	286	266	248	232	189	55	8	0

# ALCYONE: Dara-VMP vs VMP, III фаза



Больные под  
риском, n

VMP	356	303	276	261	231	127	61	18	2	0
Dara-VMP	350	322	312	298	285	179	93	35	10	0

- Устойчивое преимущество в ВБП между подгруппами

# Стоимость-эффективность терапии РРММ в США

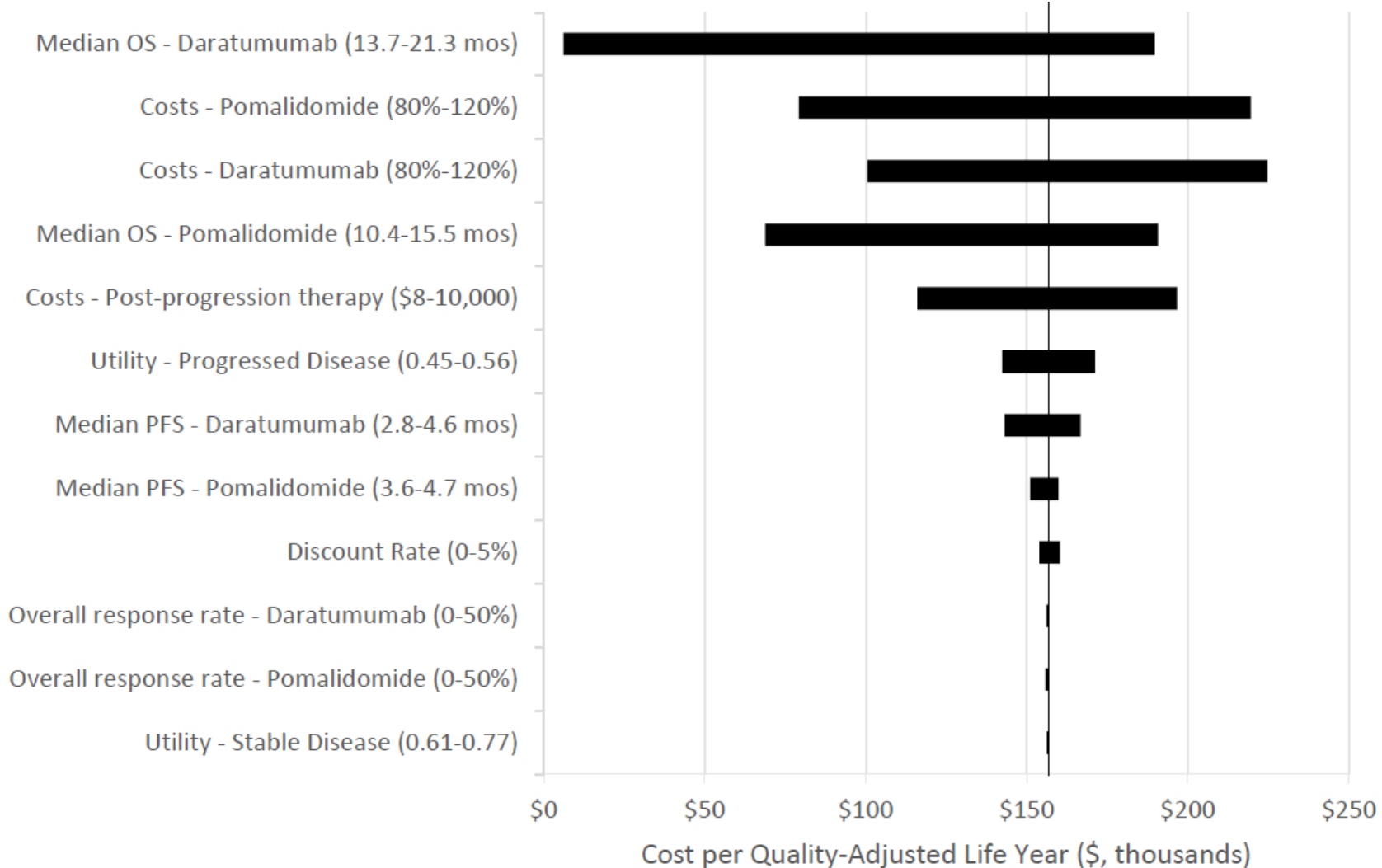
Second Line	LEN-DEX	BOR-DEX	CFZ-LEN-DEX	ELO-LEN-DEX	IX- LEN-DEX	DAR- LEN-DEX	DAR- BOR-DEX	
<b>Total costs, \$</b>	309,997	189,357	492,872	665,728	622,378	845,527	447,182	
Drug acquisition	264,898	133,774	432,799	596,124	571,390	762,407	368,096	
Supportive care	528	1,608	1,882	2,607	2,491	4,947	2,515	
Administration	–	8,226	8,377	14,698	–	23,981	22,960	
Progression	40,221	41,167	45,358	45,143	44,330	50,723	51,003	
Adverse event	4,351	4,583	4,457	7,156	4,166	3,469	2,607	
<b>Total QALYs</b>	2.59	2.74	3.45	3.41	3.27	5.44	5.29	
PFS	1.41	1.50	1.91	1.89	1.81	3.13	3.05	
Progression	1.17	1.24	1.54	1.52	1.46	2.31	2.24	
<b>Total life-years</b>	3.53	3.73	4.71	4.66	4.46	7.38	7.11	
PFS	1.73	1.83	2.34	2.31	2.21	3.82	3.67	
Progression	1.80	1.91	2.37	2.34	2.25	3.55	3.44	
<b>ICER vs. LEN-DEX</b>	–	-792,583	211,458	430,009	454,684	187,728	50,704	
Third Line	LEN-DEX	BOR-DEX	CFZ-LEN-DEX	ELO-LEN-DEX	IX- LEN-DEX	PAN-BOR-DEX	DAR-LEN-DEX	DAR-BOR-DEX
<b>Total costs, \$</b>	281,754	175,315	459,868	608,651	566,512	190,876	789,202	423,119
Drug acquisition	237,670	121,751	401,201	541,632	516,793	131,500	707,051	344,684
Supportive care	473	1,441	1,779	2,364	2,255	411	4,579	2,403
Administration	–	7,365	8,113	13,394	–	3,095	22,394	21,412
Progression	39,261	40,175	44,318	44,105	43,298	46,744	51,708	52,014
Adverse event	4,351	4,583	4,457	7,156	4,166	9,127	3,469	2,607
<b>Total QALYs</b>	2.04	2.16	2.74	2.71	2.60	3.23	4.38	4.38
PFS	1.00	1.07	1.37	1.36	1.30	1.69	2.28	2.35
Progression	1.03	1.09	1.37	1.36	1.30	1.54	2.10	2.03
<b>Total life-years (OS)</b>	3.25	3.44	4.37	4.32	4.14	4.93	6.97	6.71
PFS	1.55	1.64	2.12	2.09	2.00	2.41	3.52	3.38
Progression	1.70	1.79	2.25	2.23	2.14	2.52	3.44	3.33
<b>ICER vs. LEN-DEX</b>	–	-853,800	252,293	484,168	508,021	Dominant	216,360	60,359

# Стоимость-эффективность терапии РРММ в США

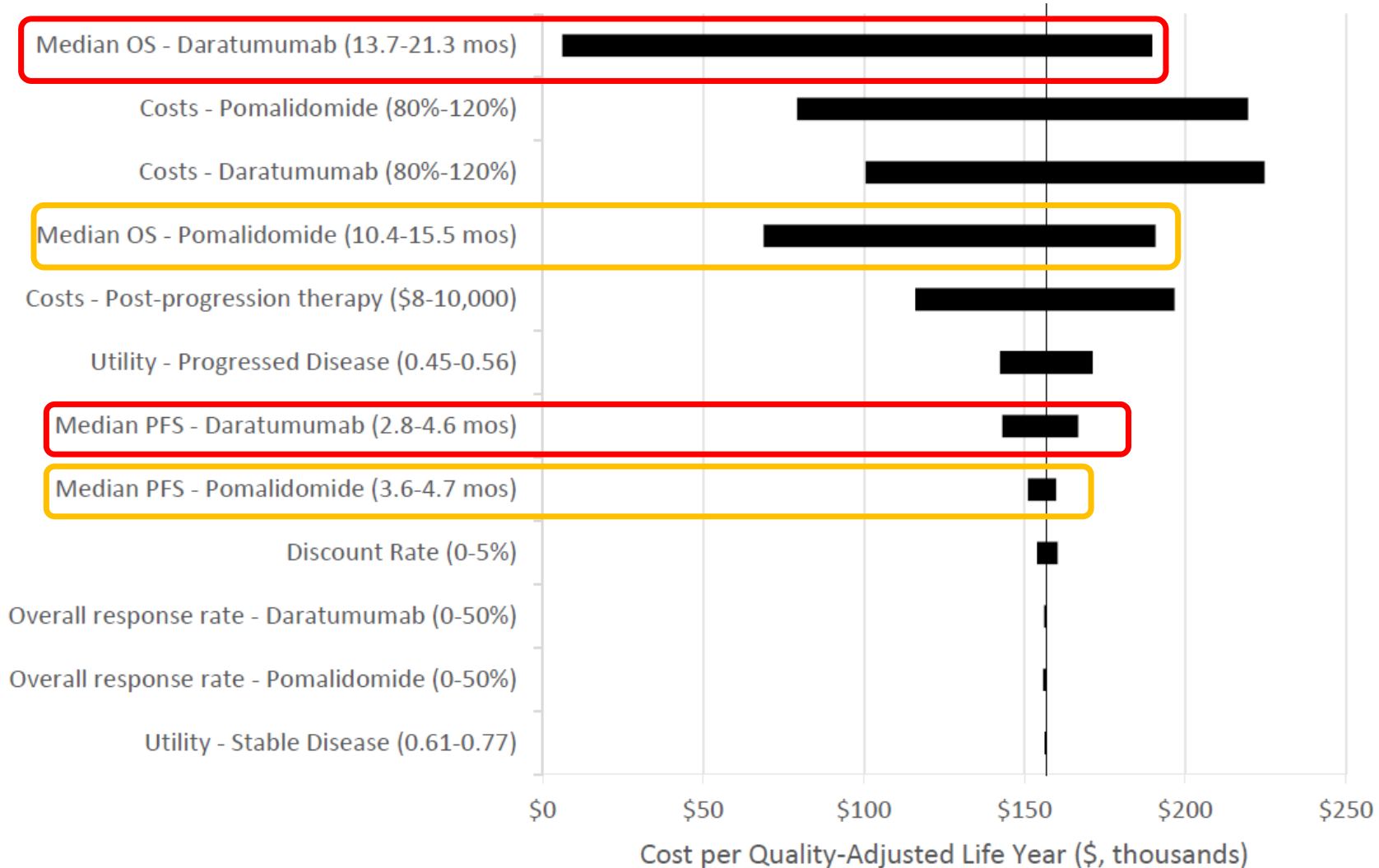
Second Line	LEN-DEX	BOR-DEX	CFZ-LEN-DEX	ELO-LEN-DEX	IX- LEN-DEX	DAR- LEN-DEX	DAR- BOR-DEX	
<b>Total costs, \$</b>	309,997	189,357	492,872	665,728	622,378	845,527	447,182	
Drug acquisition	264,898	133,774	432,799	596,124	571,390	762,407	368,096	
Supportive care	528	1,608	1,882	2,607	2,491	4,947	2,515	
Administration	–	8,226	8,377	14,698	–	23,981	22,960	
Progression	40,221	41,167	45,358	45,143	44,330	50,723	51,003	
Adverse event	4,351	4,583	4,457	7,156	4,166	3,469	2,607	
<b>Total QALYs</b>	2.59	2.74	3.45	3.41	3.27	5.44	5.29	
PFS	1.41	1.50	1.91	1.89	1.81	3.13	3.05	
Progression	1.17	1.24	1.54	1.52	1.46	2.31	2.24	
<b>Total life-years</b>	3.53	3.73	4.71	4.66	4.46	7.38	7.11	
PFS	1.73	1.83	2.34	2.31	2.21	3.82	3.67	
Progression	1.80	1.91	2.37	2.34	2.25	3.55	3.44	
<b>ICER vs. LEN-DEX</b>	–	-792,583	211,458	430,009	454,684	187,728	50,704	
Third Line	LEN-DEX	BOR-DEX	CFZ-LEN-DEX	ELO-LEN-DEX	IX- LEN-DEX	PAN-BOR-DEX	DAR-LEN-DEX	DAR-BOR-DEX
<b>Total costs, \$</b>	281,754	175,315	459,868	608,651	566,512	190,876	789,202	423,119
Drug acquisition	237,670	121,751	401,201	541,632	516,793	131,500	707,051	344,684
Supportive care	473	1,441	1,779	2,364	2,255	411	4,579	2,403
Administration	–	7,365	8,113	13,394	–	3,095	22,394	21,412
Progression	39,261	40,175	44,318	44,105	43,298	46,744	51,708	52,014
Adverse event	4,351	4,583	4,457	7,156	4,166	9,127	3,469	2,607
<b>Total QALYs</b>	2.04	2.16	2.74	2.71	2.60	3.23	4.38	4.38
PFS	1.00	1.07	1.37	1.36	1.30	1.69	2.28	2.35
Progression	1.03	1.09	1.37	1.36	1.30	1.54	2.10	2.03
<b>Total life-years (OS)</b>	3.25	3.44	4.37	4.32	4.14	4.93	6.97	6.71
PFS	1.55	1.64	2.12	2.09	2.00	2.41	3.52	3.38
Progression	1.70	1.79	2.25	2.23	2.14	2.52	3.44	3.33
<b>ICER vs. LEN-DEX</b>	–	-853,800	252,293	484,168	508,021	Dominant	216,360	60,359



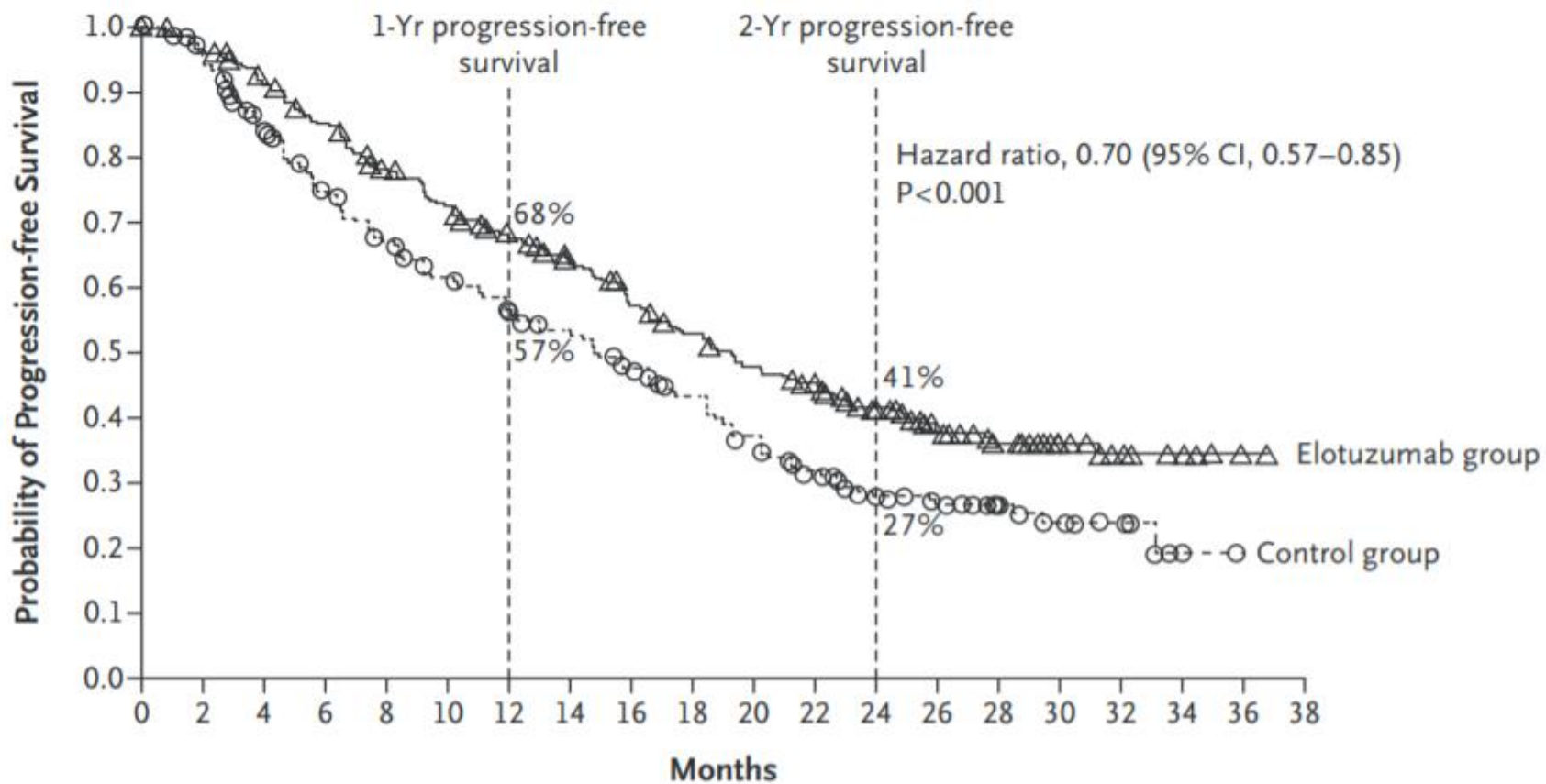
# Стоимость-эффективность Даратумамаб vs Помалидомид при терапии РРММ в США



# Стоимость-эффективность Даратумамаб vs Помалидомид при терапии РРММ в США



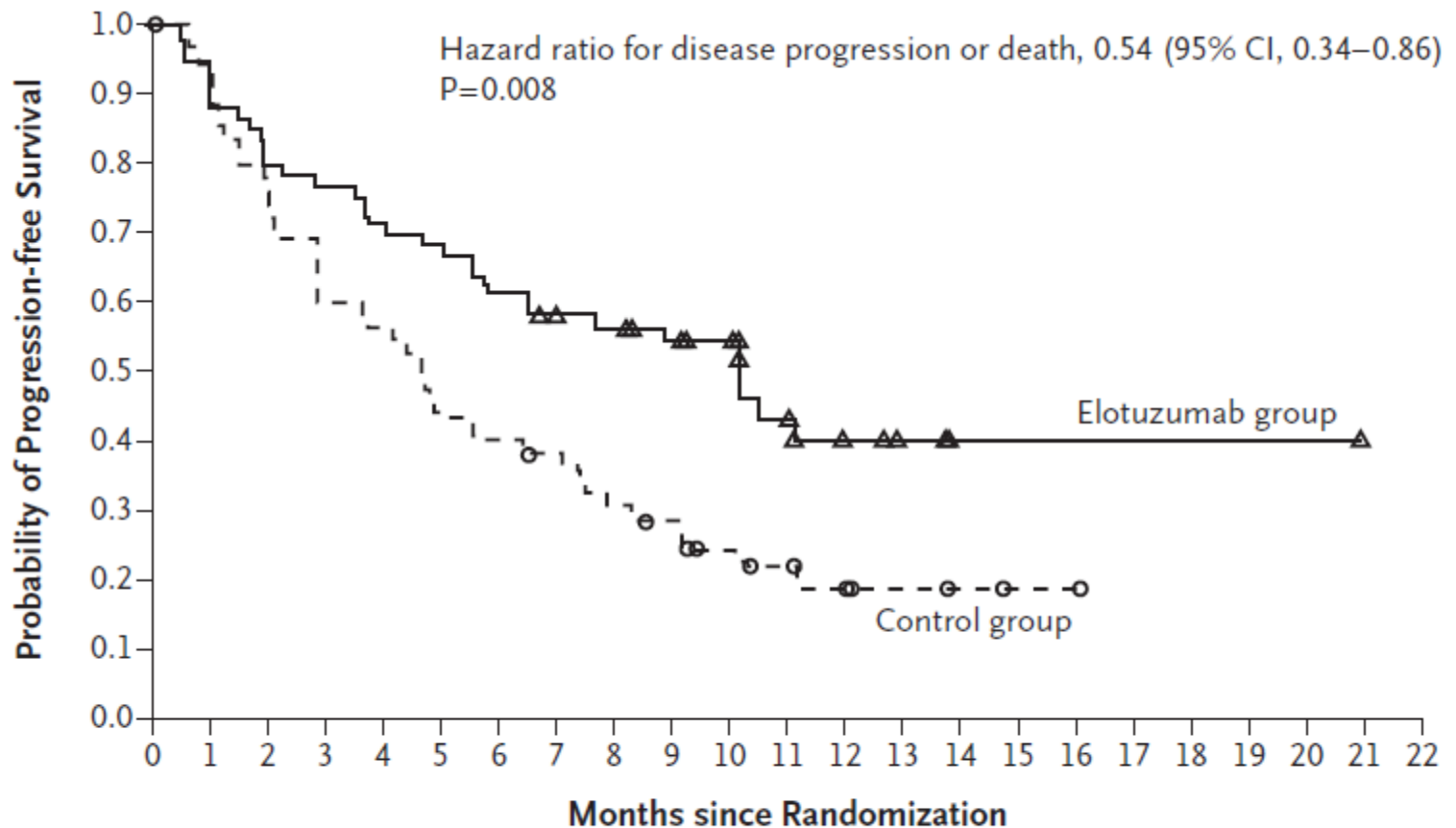
# ELOQUENT-2: Elo-Rd vs Rd, III фаза



## No. at Risk

Elotuzumab group	321	303	279	259	232	215	195	178	157	143	128	117	85	59	42	32	12	7	1	0
Control group	325	295	249	216	192	173	158	141	123	106	89	72	48	36	21	13	7	2	0	0

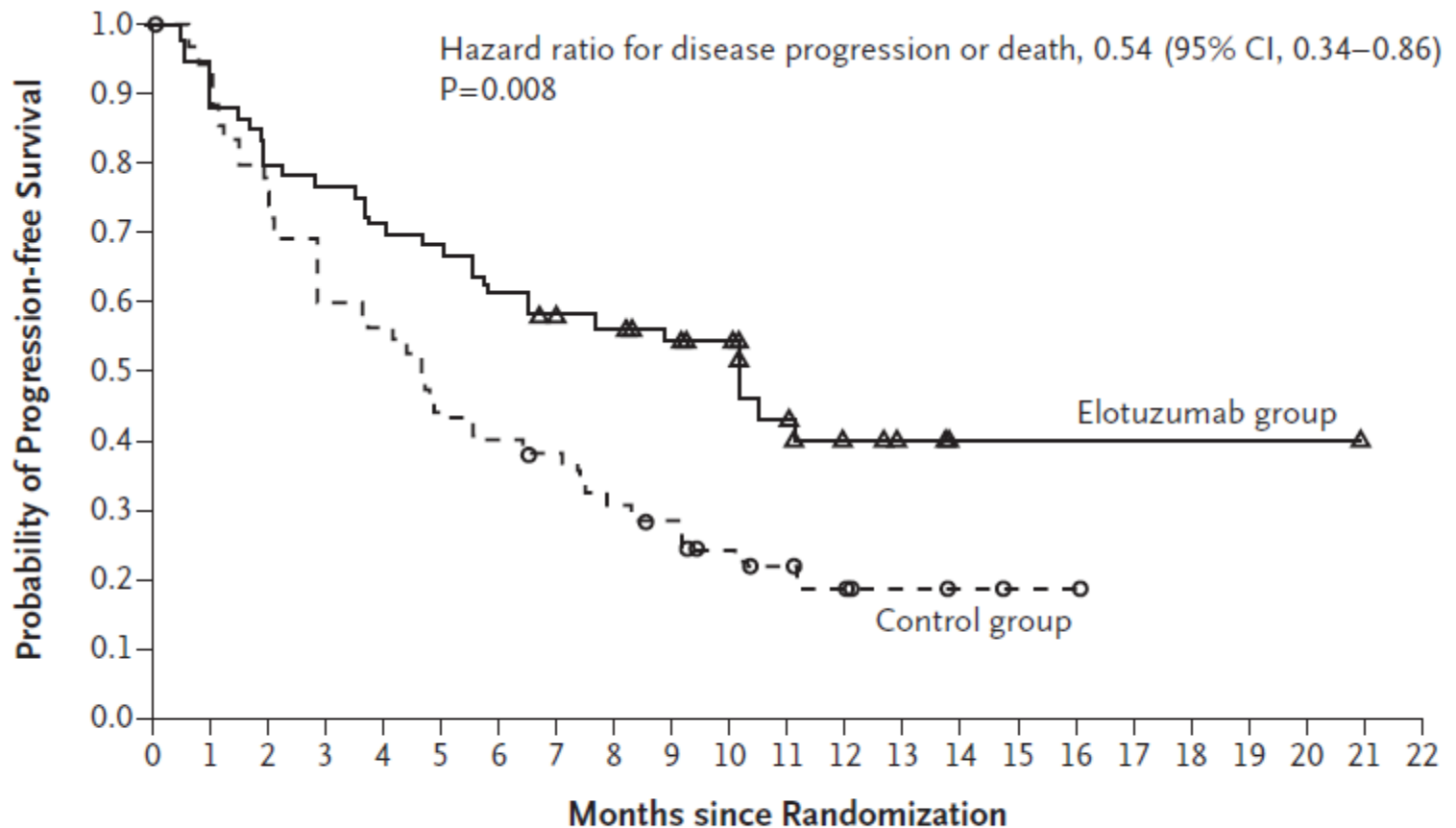
# ELOQUENT-3: Elo-Pd vs Pd, III фаза



## No. at Risk

Elotuzumab group	60	54	48	46	43	41	37	33	32	27	25	15	7	4	1	1	1	1	1	1	0
Control group	57	51	42	33	31	24	22	20	16	14	10	8	6	3	2	1	1	0	0	0	0

# ELOQUENT-3: Elo-Pd vs Pd, III фаза



## No. at Risk

Elotuzumab group	60	54	48	46	43	41	37	33	32	27	25	15	7	4	1	1	1	1	1	1	0
Control group	57	51	42	33	31	24	22	20	16	14	10	8	6	3	2	1	1	0	0	0	0

**В ноябре 2018 г. FDA одобрил Elo + Pom + Dex для РРММ**

# Экспериментальные подходы: микро-РНК для лечения (молекулярные «переключатели»)

- При del(17p) определяется снижение miR-324-5p (локализованной на 17-й хромосоме) и активировало онкогенный сигнальный путь Hedgehog, а экспериментальное восстановление этого дефицита снижало патологическую сигнализацию Hedgehog
- Кроме того, нормализация miR-324-5p потенцирует анти-ММ эффект бортезомиба и оказывает защитный эффект на стромальные клетки костного мозга
- Разрабатываются подходы для таргетного воздействия на ММ-стволовые клетки посредством использования определенных microRNA: miR-30-5p, miR-324-5p, miR-1271
- miR-29b предлагается в комбинированной терапии с глюкокортикоидами (Jagannathan et al., *Leukemia* 29: 727-738, 2015.) или miR-21 с бортезомибом и дексаметазоном

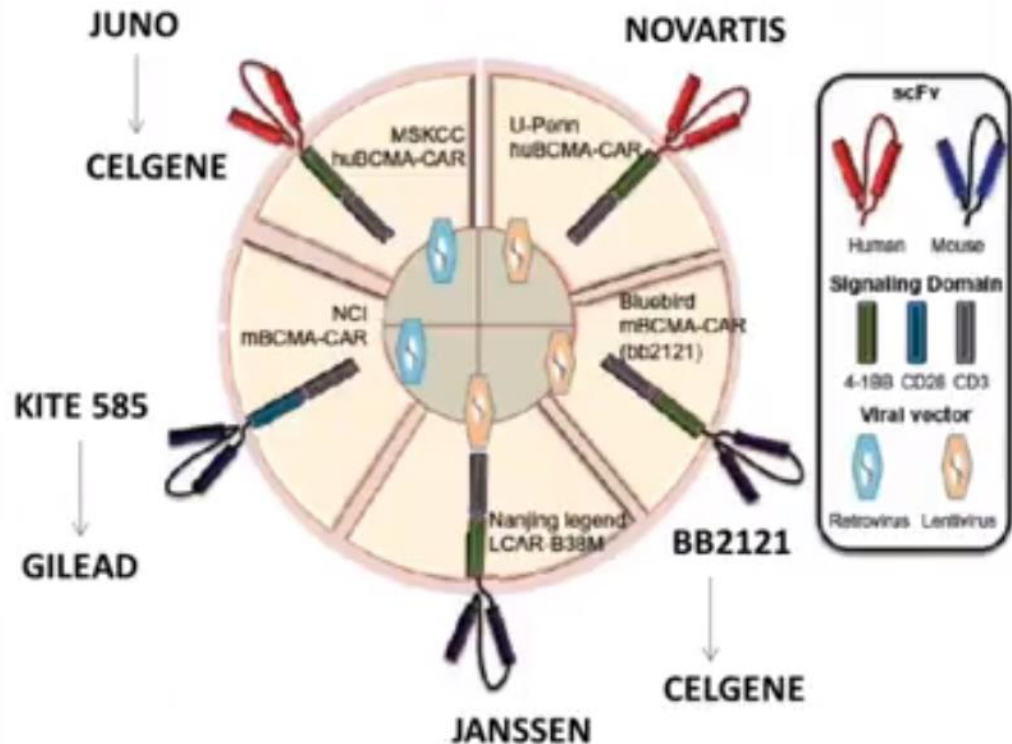
Tang B, et al. *Int J Cancer* 2018;142:109-20

Wang et al. *Leuk Lymphoma* 52: 1991-1998, 2011

# Атака на B-Cell Maturation Antigen (BCMA)

- Биспецифические антитела (Bispecific T-Cell Engager (BiTE<sup>®</sup>), связывающие опухолевые клетки с Т-клетками, эффективны не только при ОЛЛ, но и при ММ (AMG 420, Toppr. ASH 2018. Abstr 1010)

- CAR T-клетки

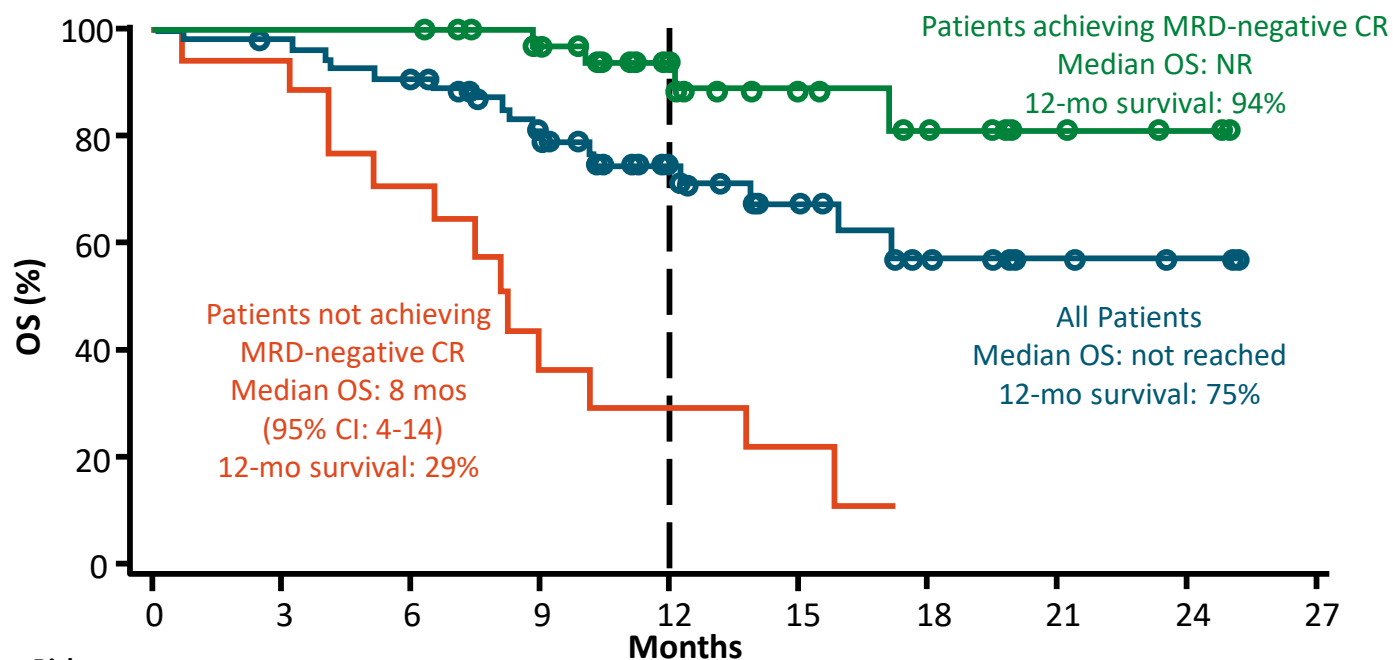


# Исследования с ХАР Т-клетками

- В исследовании I фазы (S. Ali et al., 2015) противомиеломной активности ХАР-ВСМА Т-клеток у 12 РРММ больных, ранее получивших, в среднем, 7 линий терапии, достигнут 1 строгий ПО (длительностью более 14 недель), 1 очень хороший частичный ответ (ЧО), 2 ЧО и стабилизация – у 8 пациентов
- Следует отметить, что выраженность клинического ответа прямо коррелировала с более выраженной токсичностью
- W. Zhang et al. (2017) пролечили в I фазе 22 РРММ: 6 – ПО, 14 – ОХЧО, 1 – ЧО
- Основная проблема этой персонализированной терапии – дороговизна, сложность в изготовлении ХАР-Т клеток и серьезный синдром освобождения цитокинов



# LEGEND-2: исследование с ХАР Т-клетками LCAR-V38M, таргетных к 2-м доменам 2 ВСМА: результаты ОВ



Patients at Risk, n	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
All patients	57	55	51	40	25	15	9	5	3	0
Patients achieving MRD-negative CR	39	39	39	34	21	13	9	5	3	0
Patients not achieving MRD-negative CR	18	16	12	6	4	2	0	0	0	0

# Селинексор и др. блокаторы ядерного транспорта

- Пероральный селективный блокатор ядерного транспортного протеина XPO1, отвечающего за выброс из ядра клетки факторов супрессии опухоли; эффективен при многих солидных раках, исследуется в гематологии
- С. Chen et al. (2017) в I фазе у РРММ показали эффективность и переносимость комбинации с дексаметазоном с общим ответом в 50%
- Исследование STOMP (NCT02343042): 4 комбинации с селинексором – SPd (помалидомид), SVd (бортезомиб), SRd (леналидомид), SDd (даратумумаб)
  - **Результаты SVd (n=42, 50% - рефрактерны к бортезомибу):** ОО=63%, для нерефрактерных к бортезомибу – 84%; для рефрактерных – 43%; ВБП=9 мес., для нерефрактерных – 17,8 мес., для рефрактерных – 6,1 мес. (Bahlis N. et al. Blood. 2018 Dec 13;132(24):2546-2554)
- Второе поколение блокаторов XPO1 – элтанексор

# Агонисты STING

- STING – белок, называемый Стимулятор генов интерферона (STING), обнаружен в эндоплазматическом ретикулуме; открыт в 2008 г.
- Разработан новый класс препаратов, называемых агонистами STING, для индукции иммунных реакций путем увеличения производства интерферонов (возможность иммунотерапии опухолей)
- Они также индуцируют апоптоз в нормальных и злокачественных В-клетках, поэтому их можно использовать в качестве первичной терапии при В-клеточных заболеваниях, таких как лимфомы и множественная миелома

# Хемокиновый рецептор CXCR4 – один из ключевых рецепторов онкогенеза

- Экспрессия CXCR4 низкая или отсутствует во многих здоровых тканях, в то время как на поверхности клетки множественной миеломы и лимфомы отмечается его гиперэкспрессия
- CXCR4 экспрессируется в более чем 23 типах рака, включая рак почки, легких, мозга, простаты, молочной железы, поджелудочной железы, яичников и меланомы
- Гиперэкспрессия CXCR4 в опухолевых клетках способствует химиорезистентности
- В 2013 г. Bristol-Myers Squibb разработаны антитела к хемокиновым рецепторам CXCR4 (Ulocuplumab), проводятся первые фазы исследований, однако особых результатов таких исследований по улокуплумабу еще не видно
- Хорошей альтернативой является создание радиофармпрепарата: есть немецкие аналоги подобной терапии, разработанные в Мюнхене и Вюрцбурге, и уже с успехом примененные в лечении больных с РРММ для усиления химиотерапии перед ауто-ТГСК

# ПЭТ-ориентированная CXCR4-таргетная эндорадионуклидная терапия лютецием-177

- Опухолевые миеломные клетки (плазмоциты) гиперэкспрессируют рецепторы CXCR4 (в т.ч. и в экстрамедуллярных очагах), для выявления которых используется ПЭТ с радиомеченным CXCR4-лигандом (пентиксафогаллий-68)
- Проводится ПЭТ-ориентированная CXCR4-таргетная эндорадионуклидная терапия лютецием-177 (который связывается с опухолевыми рецепторами) с последующим кондиционированием (химиотерапия) и ауто-ТГСК
- Лютеций-177 имеет небольшой период полураспада, энергии испускаемых бета-частиц достаточно для того, чтобы облучить пораженные клетки и не задеть прилегающие к ним здоровые ткани
- Использование нового подхода на основе ПЭТ-тераностики начато в Германии в 2015 г. (пролечено около 30 больных), в других странах мира и России аналогов нет
- Данный метод позволяет принципиально улучшить результаты лечения резистентных/рецидивирующих больных с ММ
- Перспективны и другие радиомеченные антитела (с иттрием-90, медью-64 и цирконием-89) для персонализированной иммуно-ПЭТ-терапии при ММ

# **Трансплантация против рефрактерности**

**США: высокодозная терапия с  
аутотрансплантацией при ММ  
используется все чаще, при этом  
выживаемость больных  
пропорционально увеличивается**

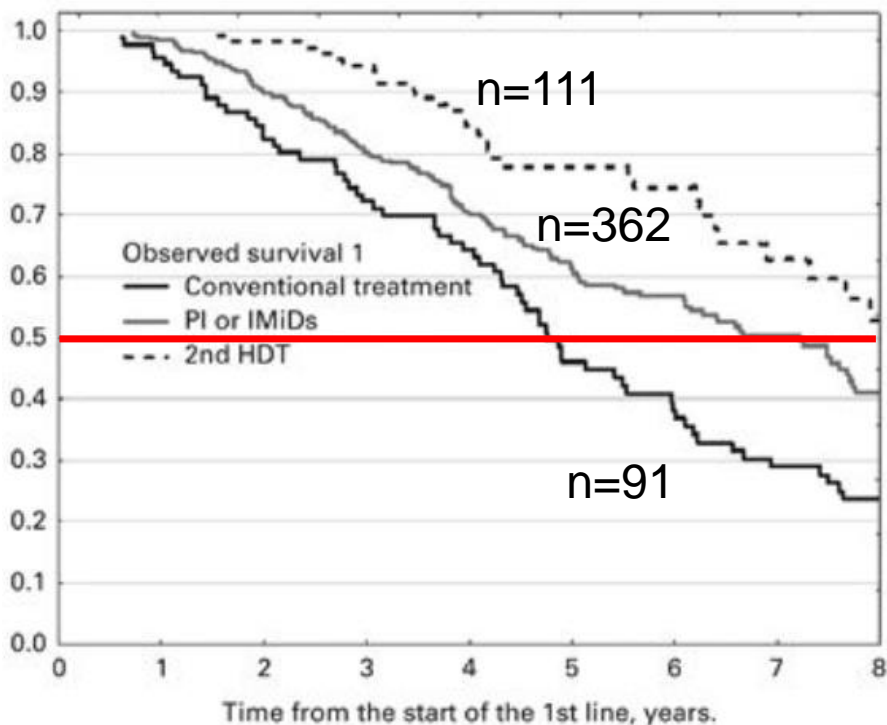
	1994– 1995	1996– 1997	1998– 1999	2000– 2001	2002– 2003	2004– 2005	P <sub>тренд</sub>
<b>Количество больных</b>	276	541	718	1567	2423	3192	
<b>Общая выживаемость (в теч-е 1 г.), %</b>	83	84	87	90	92	92	<0.001

# Европа: увеличение частоты аутотрансплантаций и улучшение исходов у пожилых с ММ

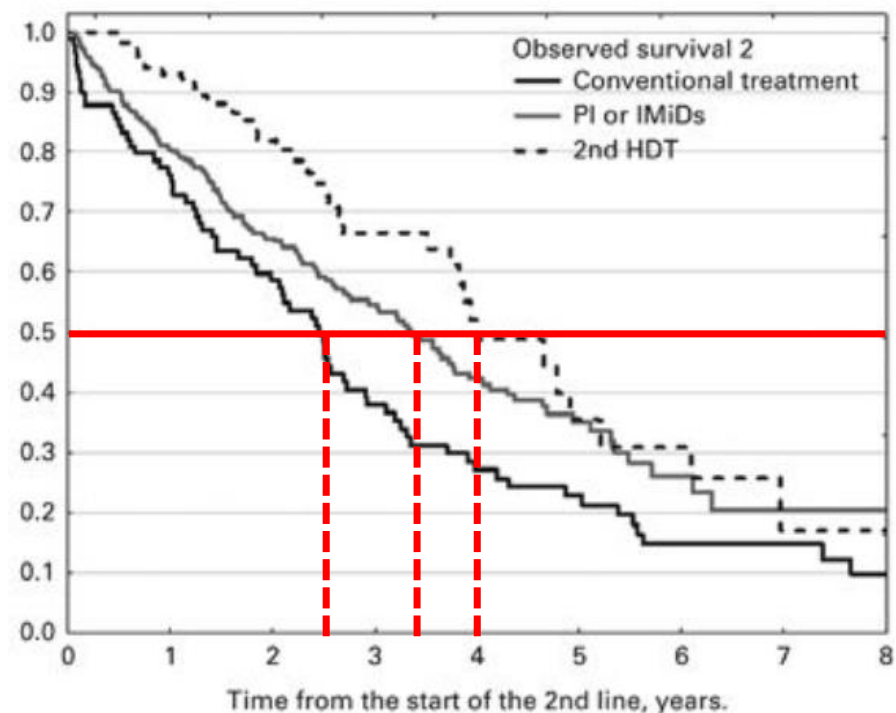
- За 20 лет (1991-2010 гг.) проанализированы исходы 53 675 больных после 1-й аутотрансплантации (возраст: 20-80 лет)
- Наибольший прирост количества трансплантаций был в группе  $\geq 65$  лет - от 3% (n=77) в 1991-1995 гг. до 18,8% в 2006-2010 гг. (n=4600, из них 740 были  $\geq 70$  лет)
- 2- и 5-летняя выживаемость у пациентов  $\geq 70$  лет были 80,2 и 49,7%, а у б-х  $< 40$  лет – 85,9 и 61,5%



# Европа: 2-я ауто-ТГСК при РРММ превосходит роль новых препаратов или традиционной ХТ, назначаемых после 1-й ауто-ТГСК



111	111	108	95	70	51	36	23	15
362	355	307	259	182	129	96	63	36
91	88	75	64	54	38	29	22	15



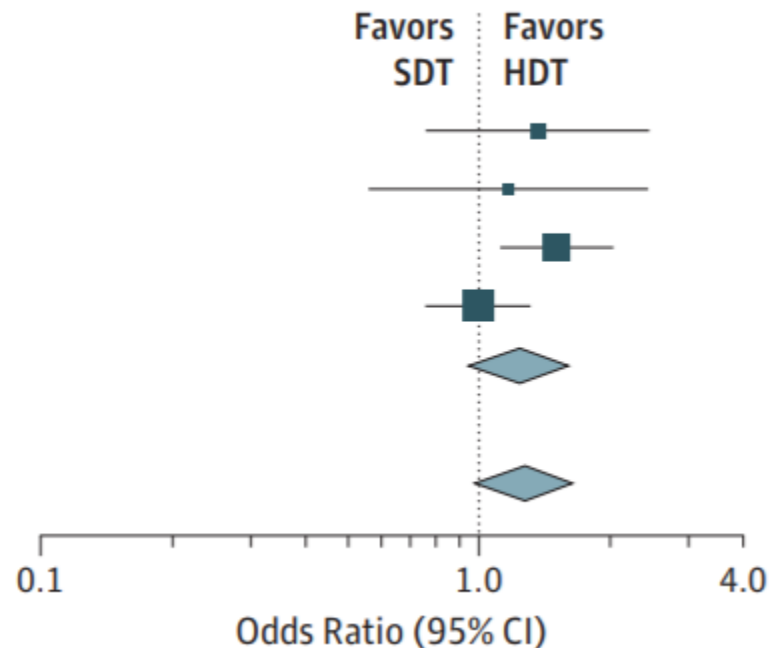
111	84	51	29	18	9	8	4	3
362	247	150	83	51	23	11	6	5
91	66	48	30	20	16	10	6	4

# Ауто-ТГСК в эру новых препаратов для индукции ММ

- Систематический обзор и метаанализ III фазы рандомизированных клинических исследований
- 4 исследования (n=2421), сравнивающих высокодозную химиотерапию (ВДХТ) + ауто-ТГСК с терапией в стандартных дозах (5 исследований, n=3171)

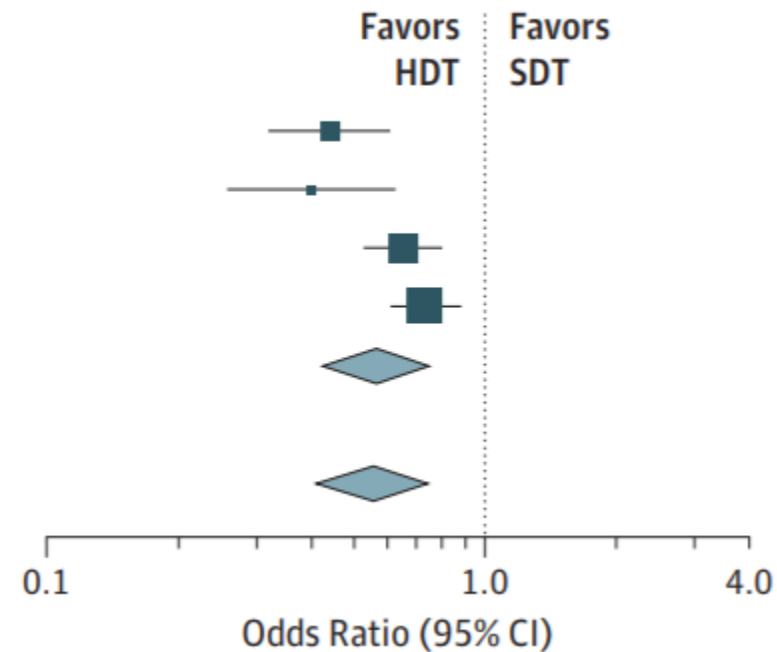
# Достижение полного ответа (ПО): ауто-ТГСК ассоциирована с улучшением ПО с минимальными токсическими эффектами по сравнению с терапией ММ в стандартных дозах

Study	Odds Ratio (95% CI)
Palumbo et al, <sup>8</sup> 2014	1.37 (0.76-2.45)
Gay et al, <sup>7</sup> 2015	1.17 (0.56-2.47)
Attal et al, <sup>5</sup> 2015	1.51 (1.12-2.04)
Cavo et al, <sup>6</sup> 2016	1.00 (0.76-1.32)
Univariate summary, <i>P</i> = .11	1.24 (0.95-1.61)
Heterogeneity ( <i>Q</i> = 4.16, <i>P</i> = .24; <i>I</i> <sup>2</sup> = 38.1%)	
Multivariate summary, <i>P</i> = .07	1.27 (0.98-1.65)



# Улучшение ВБП отмечается как после тандемной, так и одиночной ауто-ТГСК, по сравнению с терапией в стандартных дозах

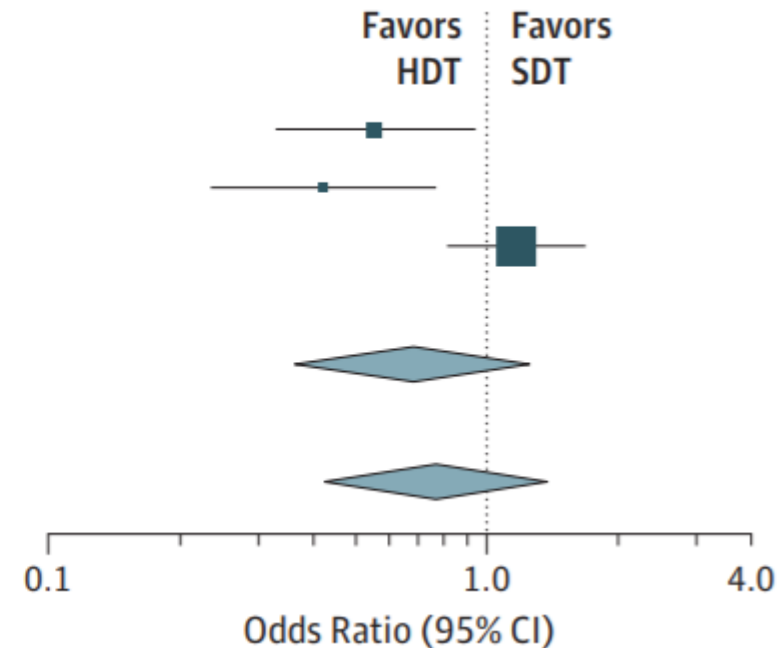
Study	Odds Ratio (95% CI)
Palumbo et al, <sup>8</sup> 2014	0.44 (0.32-0.61)
Gay et al, <sup>7</sup> 2015	0.40 (0.25-0.63)
Attal et al, <sup>5</sup> 2015	0.65 (0.53-0.80)
Cavo et al, <sup>6</sup> 2016	0.73 (0.61-0.88)
Univariate summary, $P < .001$	0.56 (0.43-0.74)
Heterogeneity ( $Q = 11.28, P = .01; I^2 = 77.2\%$ )	
Multivariate summary, $P < .001$	0.55 (0.41-0.74)



- Более того, тандемная трансплантация способствовала улучшению ВБП по сравнению с одиночной, преимущественно у пациентов с t(4;14) и/или del(17p), а также у не достигших ПО на индукционную терапию с бортезомибом

# Неоднозначная роль ауто-ТГСК в увеличении ОВ: различий нет

Study	Odds Ratio (95% CI)
Palumbo et al, <sup>8</sup> 2014	0.55 (0.32-0.94)
Gay et al, <sup>7</sup> 2015	0.42 (0.23-0.76)
Attal et al, <sup>5</sup> 2015	1.16 (0.80-1.68)
Cavo et al, <sup>6</sup> 2016	
Univariate summary, $P=.20$	0.67 (0.36-1.24)
Heterogeneity ( $Q=10.24$ , $P=.01$ ; $I^2=78.7\%$ )	
Multivariate summary, $P=.36$	0.76 (0.42-1.37)



- Это может быть связано с необходимостью более длительного наблюдения за больными, а также с эффективной терапией рецидива ММ (в т.ч. и с использованием ауто-ТГСК)

# Пути улучшения результатов ауто-ТГСК при ММ

- Улучшение методов мобилизации ГСК
  - Не только циклофосфамид и G-CSF
  - Альтернативные схемы: с этопозидом, винорельбином, гемцитабином, бендамустином
  - Применение плериксафора
  - Исследование мелоксикама и G-CSF
- Улучшение методов кондиционирования
  - Не только в/в мелфалан
  - Бендамустин (BeEAM, BeEAC)
  - Сочетание бусульфана и циклофосфамида (BUCY)
  - Тиотепа, бортезомиб, бендамустин
  - Радионуклиды

# Исследования Total Therapy

(TT1: n = 231, TT2: n = 668 и TT3a: n = 303)

Медиана  
наблюдения:

**21 г.**

**12 лет**

**9 лет**

TT1	TT2 (randomization Thal vs No Thal)		TT3A	
<b>INDUCTION</b>	<b>INDUCTION</b>		<b>INDUCTION</b>	
VAD x 3	VAD	VAD	V-DTPACE +HPC Collection	
HD-CTX +HPC Collection	DCEP 1	DCEP 1	V-DTPACE	
EDAP	CAD +HPC Collection	CAD +HPC Collection		
	DCEP 2	DCEP 2		
<b>TRANSPLANT</b>	<b>TRANSPLANT</b>		<b>TRANSPLANT</b>	
MEL200 x 2	MEL200 x 2	MEL200 x 2	MEL200 x 2	
<b>CONSOLIDATION</b>	<b>CONSOLIDATION</b>		<b>CONSOLIDATION</b>	
<i>Not Applicable</i>	DSPACE x 4 cycles		V-DTPACE x 2	
<b>MAINTENANCE</b>	<b>MAINTENANCE</b>		<b>MAINTENANCE</b>	
	YEAR 1	YEARS 2-3	YEAR 1	YEARS 2-3
IFN TW	Dex + IFN±Thal	IFN±Thal	Monthly VDT	Thal + Dex

**10-летняя ВБП: 9%**

**Длительность ПО: 18%**

**5-л ВДП из ПО: 59%**

**5-л ВДР из ПО: 58%**

**16% 25%**

**28% 36%**

**43% 28%**

**41% 33%**

**33%**

**49%**

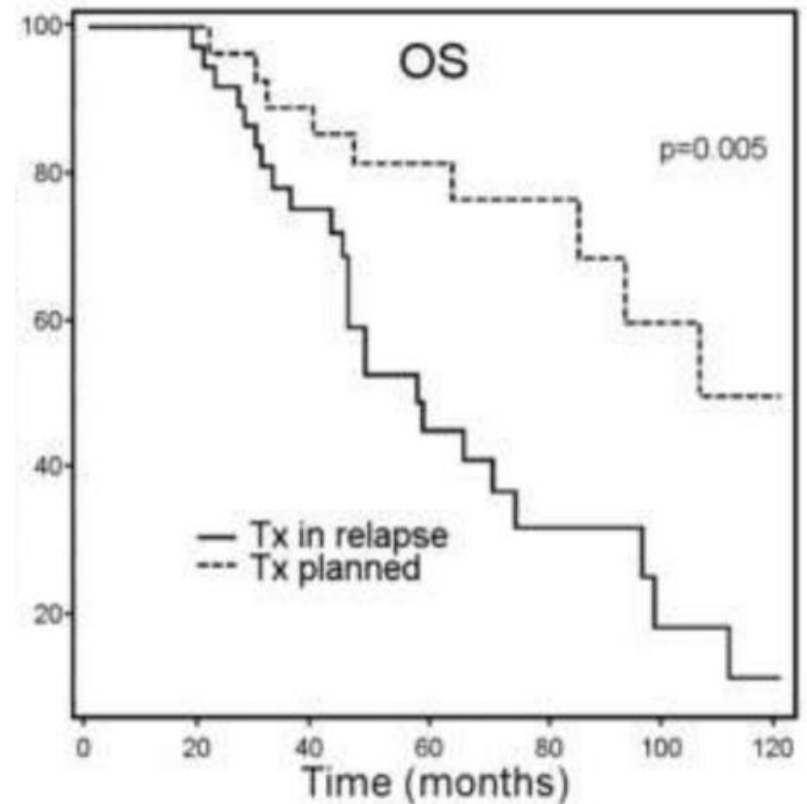
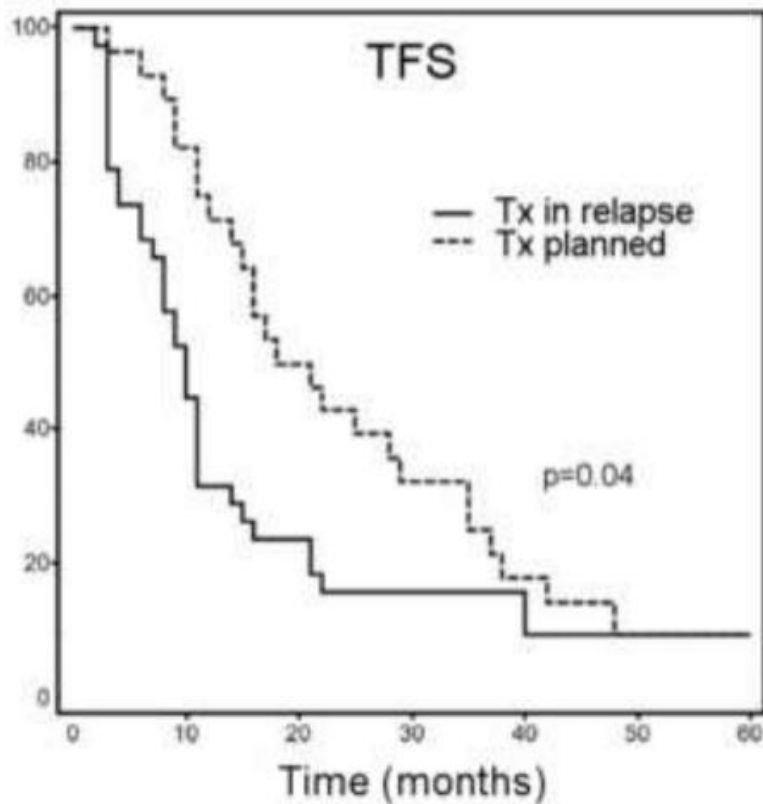
**22%**

**18%**



# Тандемно или последовательно?

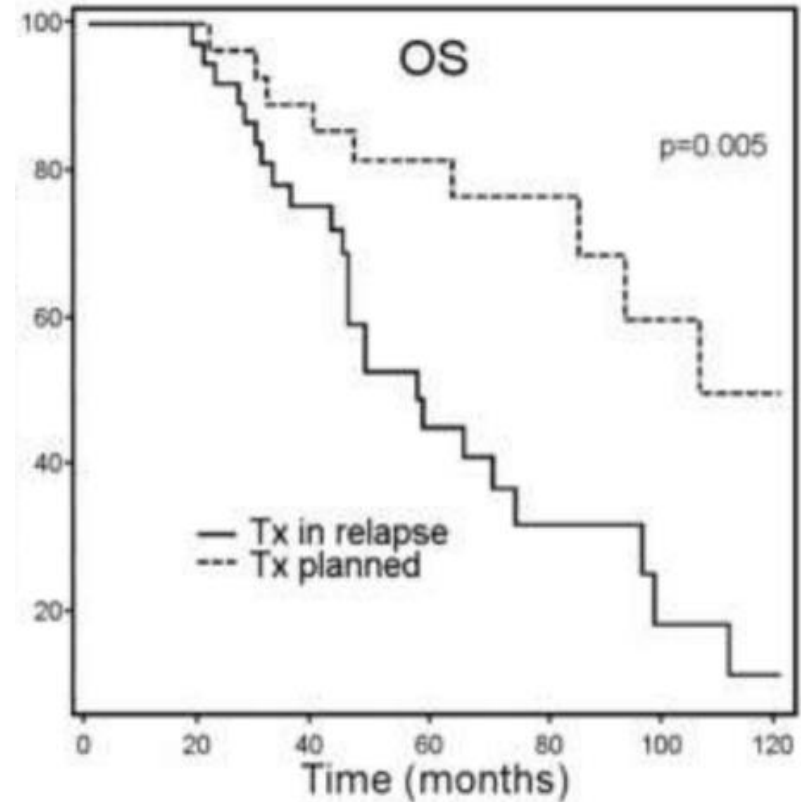
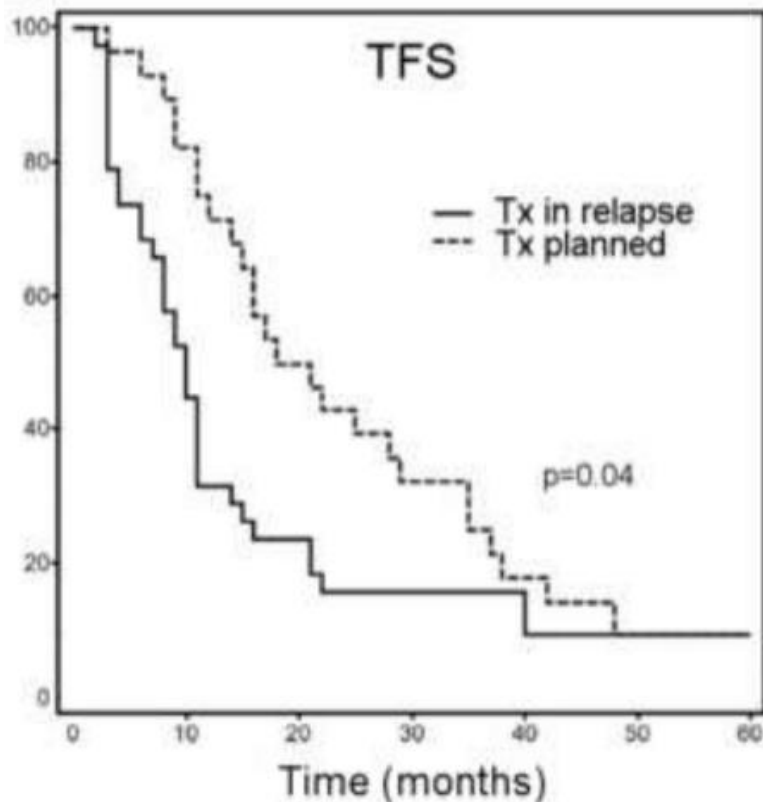
- Ауто-Тандем, n=28
- 2-я ауто-ТГСК в рецидиве, n=38





# Тандемно или последовательно?

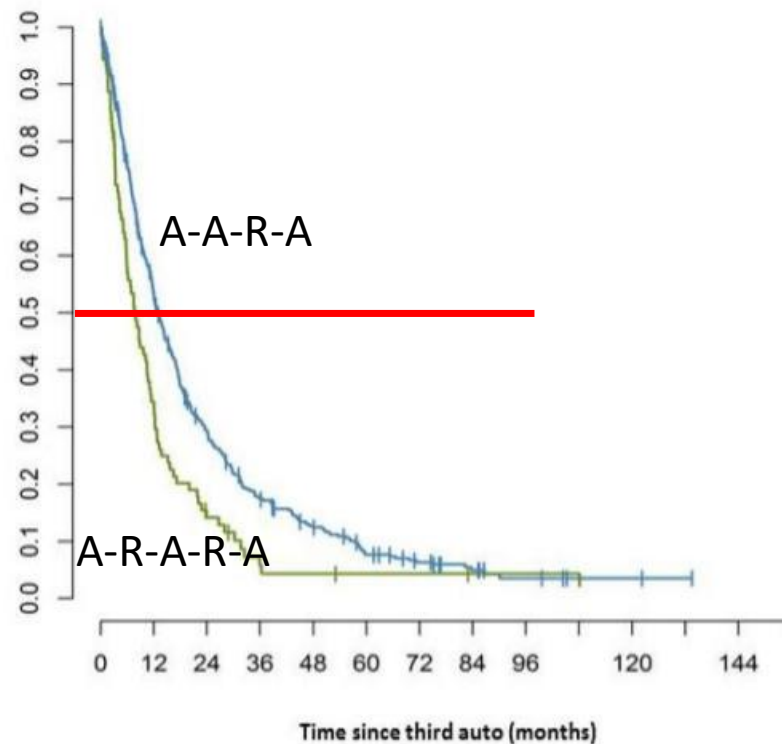
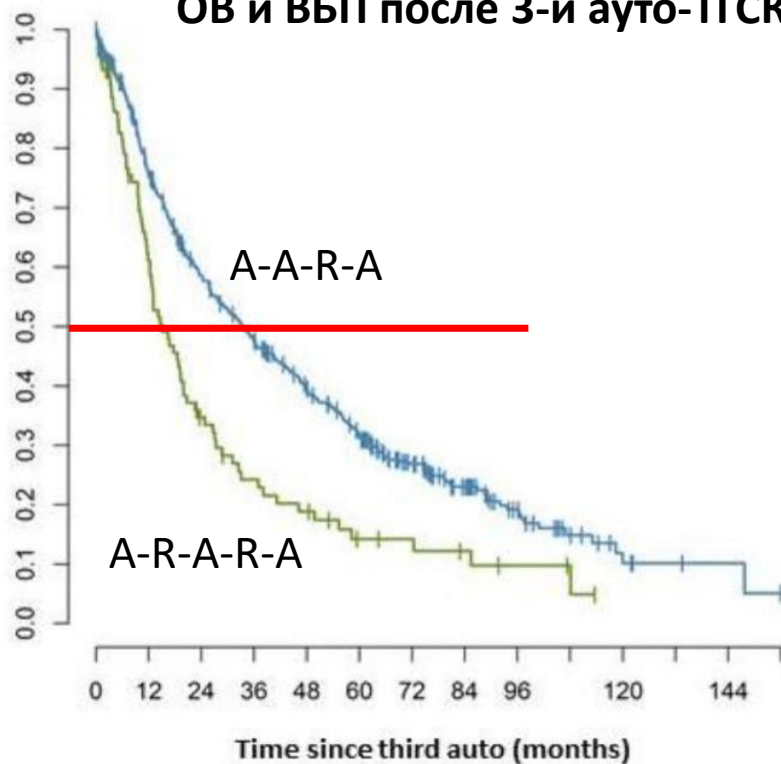
- Ауто-Тандем, n=28
  - 2-я ауто-ТГСК в рецидиве, n=38
- Результаты запланированной тандемной ауто-ТГСК лучше 2-й ауто-ТГСК, выполненной после рецидива ММ**



# Три ауто-ТГСК: есть ли польза?

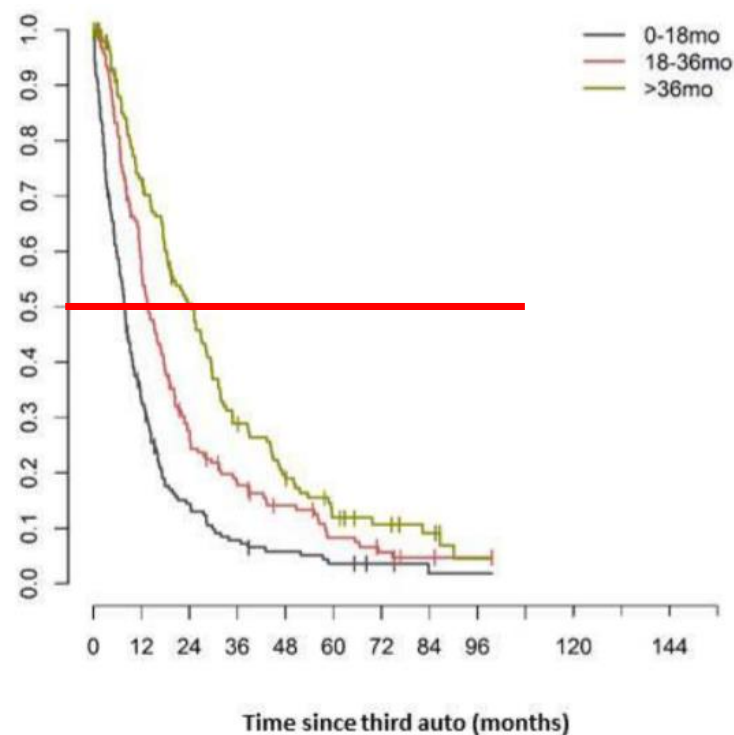
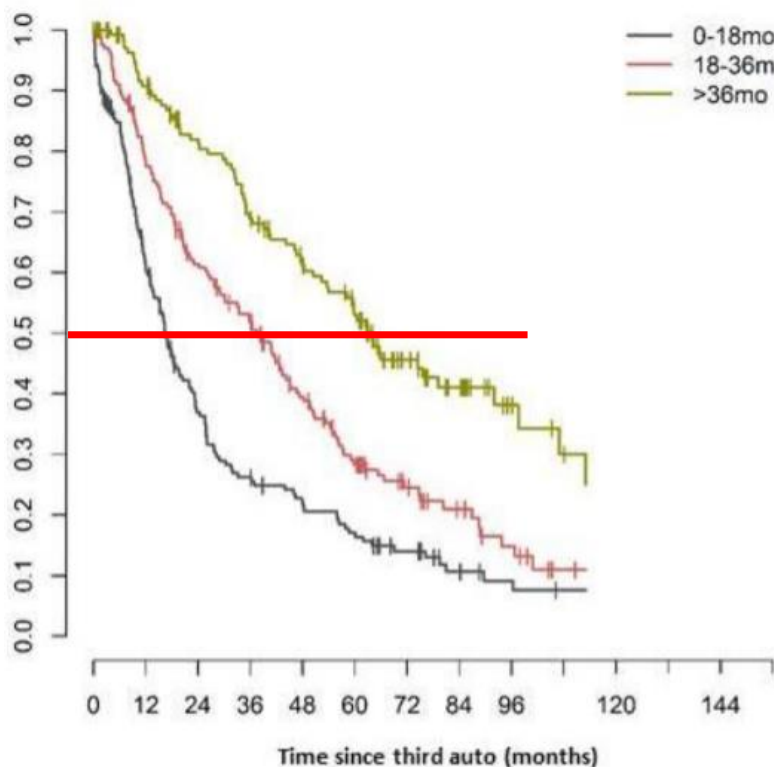
- Три ауто-ТГСК при ММ в 1997-2010 (n=2544)
- **n=570:** доступные результаты тандем – рецидив - ауто-ТГСК (группа А-А-Р-А, n=482) и 1-я ауто-ТГСК – рецидив – 2-я ауто-ТГСК – рецидив – 3-я ауто-ТГСК (группа А-Р-А-Р-А, n=88)

**ОВ и ВБП после 3-й ауто-ТГСК в 2 раза лучше в группе А-А-Р-А, n=482**



# Три ауто-ТГСК: есть ли польза?

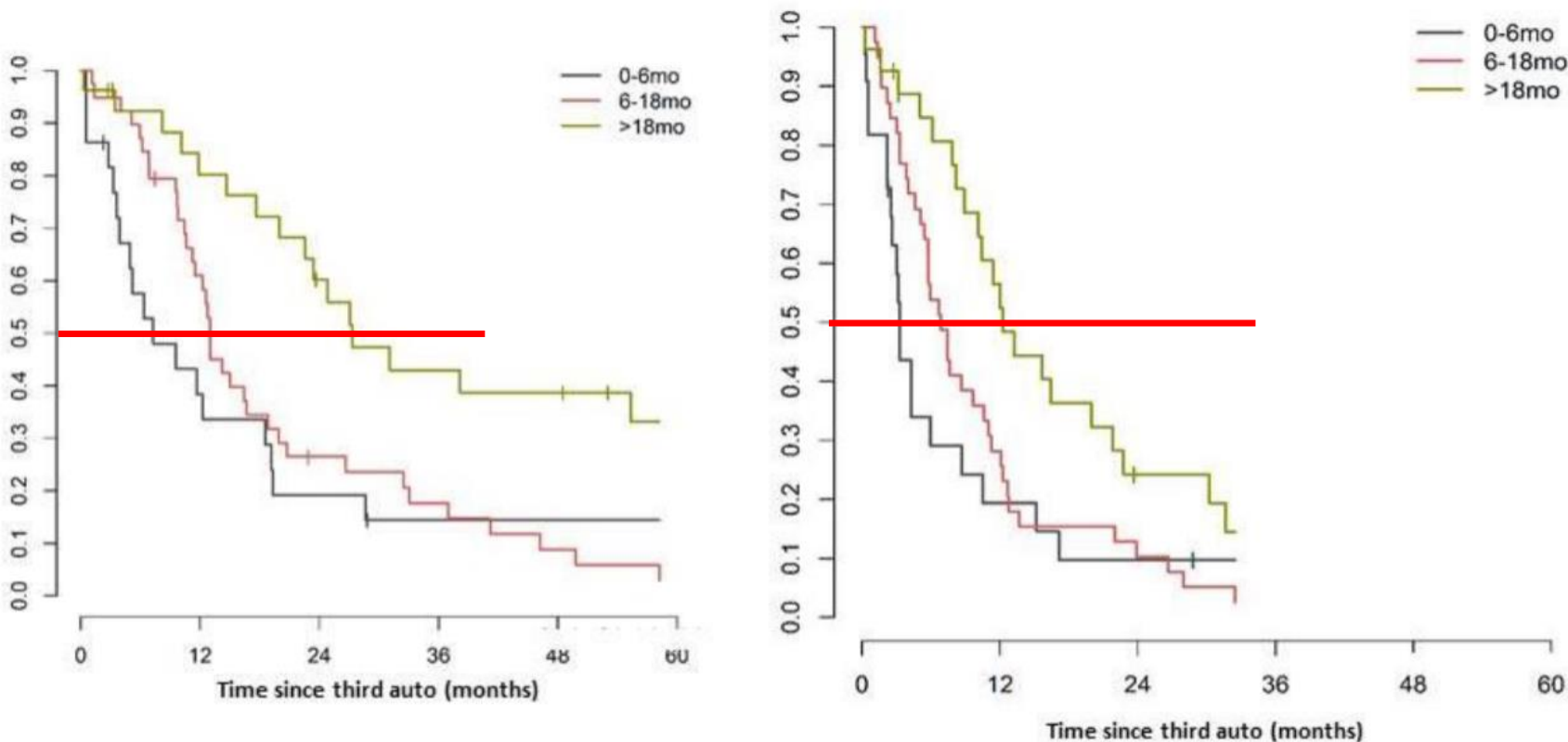
ОВ и ВБП после 3-й ауто-ТГСК в зависимости от длительности ремиссии после 2-й ауто-ТГСК



**A-A-R-A, n=482**

# Три ауто-ТГСК: есть ли польза?

ОВ и ВБП после 3-й ауто-ТГСК в зависимости от длительности ремиссии после 2-й ауто-ТГСК



A-R-A-R-A, n=88

# ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ: ПОЛЬЗА ИЛИ ВРЕД?

- При поддерживающей терапии (ПТ) у пациентов нет времени без лечения, что может негативно влиять на самочувствие
- Не получено устойчивых достоверных сведений об увеличении ОВ, несмотря на увеличение ВБП, но переносимость ПТ не всегда безобидная
- ПТ способствует появлению резистентных субклонов с неуклонным укорочением каждого последующего периода без терапии (ВБП), так как плазмоцит перестает быть чувствительным к большинству препаратов, особенно у пациентов высокого риска
- В связи с постоянным появлением новых лекарственных средств, которые потенциально могут излечить ММ, целесообразно оставлять заболевание пациентов «наивным» к препаратам, действующим на более глубоком молекулярном уровне
- Учитывая потенциальные риски, превышающие пользу, некоторые авторы считают, что ПТ целесообразно проводить только в клинических исследованиях

# Метаанализ ПТ с иммуномодуляторами при ММ

- 18 рандомизированных контролируемых исследований III фазы
- 7730 пациентов, получавших ПТ на основе Талидомида (12 исследований) или Леналидомида (6 исследований)
- **Выводы:**
  - ПТ на основе Талидомида или Леналидомида улучшает ВБП, но не ОВ, независимо от выполнения ауто-ТГСК
  - ПТ увеличивает риски нежелательных явлений 3-4 степени, в том числе тромбозов, периферической нейропатии, нейтропении и инфекции

# Метаанализ ПТ с бортезомибом

- 2 рандомизированных контролируемых исследования III фазы
- 1338 первичных пациентов с ММ
- **Выводы:**
  - ПТ на основе бортезомиба увеличивает как ВБП, так и ОВ
  - При ПТ увеличивается риск нежелательных явлений (нейтропения, нейропатия, кардиопатия)

# Поддерживающая терапия с леналидомидом: увеличение ВБП и ОВ

- Метаанализ 11 рандомизированных клинических исследований (n=5073), 2001-2017 гг.
- Исследованы 8 поддерживающих режимов: нет ПТ/плацебо, интерферон, талидомид, талидомид+бортезомиб, талидомид+интерферон, леналидомид, леналидомид+преднизолон, бортезомиб+преднизолон
- ПТ с леналидомидом способствовала увеличению ВБП и ОВ
- Эти результаты подтверждались и для пациентов, перенесших ауто-ТГСК





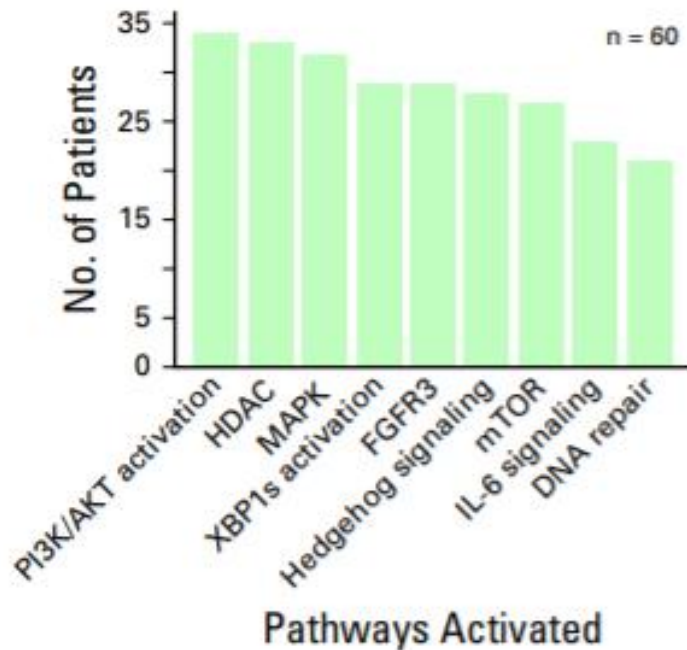
# Будущее персонализированной терапии

## PPMM: CIViC и др.

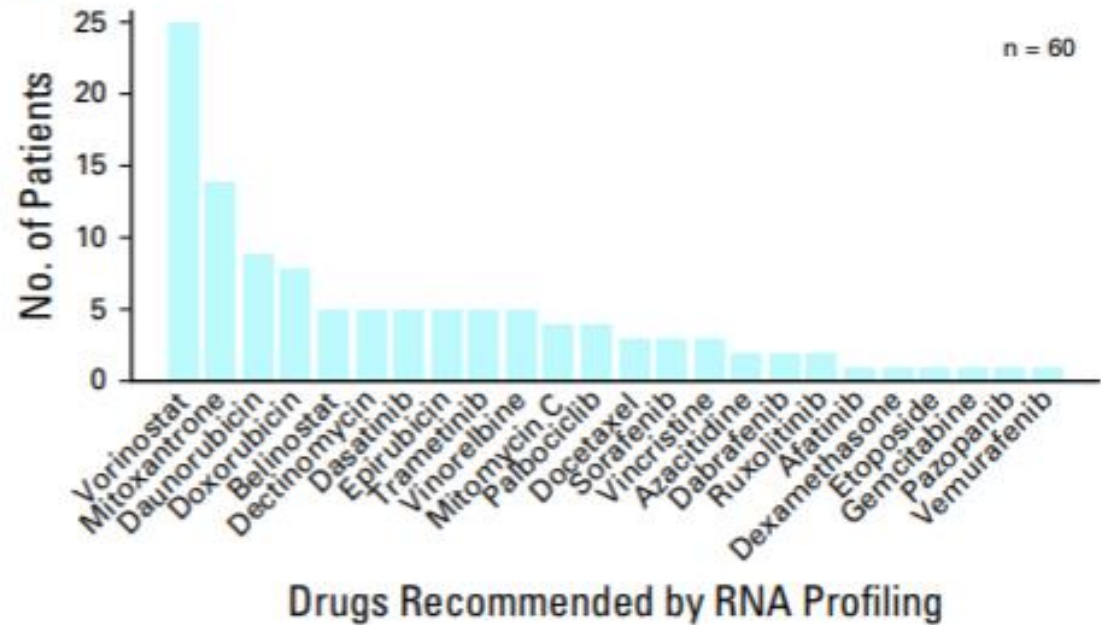
- Определение профиля мутаций ДНК и РНК методом секвенирования, полученных из опухолевых CD138<sup>+</sup> клеток из костного мозга 64 пациентов с PPMM
- Сравнение полученных результатов с базой данных генетических нарушений CIViC (Clinical Interpretations of Variants in Cancer, <https://civicdb.org>) и выбор терапии в соответствии с чувствительностью к одному или нескольким препаратам, имеющимся в базе CIViC
- Рекомендации были предложены 63/64 пациентам (40-85 лет), из них 26 получили, как минимум, 1 из рекомендованных препаратов (42%); 67% - цитогенетика высокого риска; медиана линий терапии – 7, а 13 больных (20%) имели >10 линий
- Наиболее часто предлагался траметиниб (n = 16, 61%) – мутации NRAS или KRAS, венетоклакс (n = 8, 30%) – высокая экспрессия BCL2, и панобиностат (n = 6, 23%) – при активации гистон-деацетилазного пути
- Ответ оценен у 21/26 больных – **ОО у 66%**: 1 (5%) – ПО, 3 (14%) – ОХЧО, 10 (47%) – ЧО; 2 (10%) – МО, 3 (14%) – стабилизация и 2 (10%) – прогрессирование
- Перепрофилирование назначения лекарств на основе данных исследования ДНК и РНК способствует персонализированному подходу для терапии PP MM

# РНК-профиль: активированные пути и рекомендованные препараты

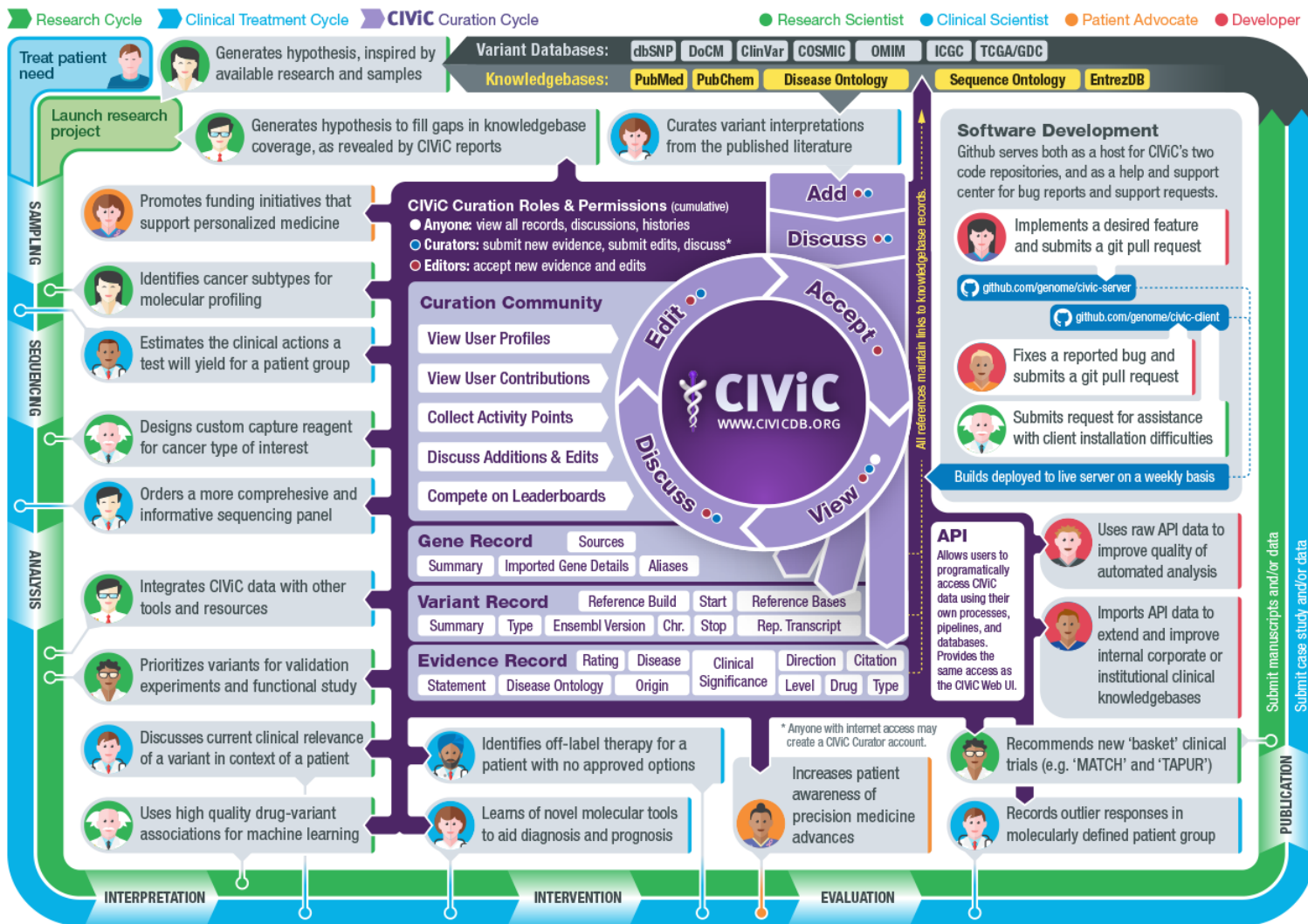
**C**



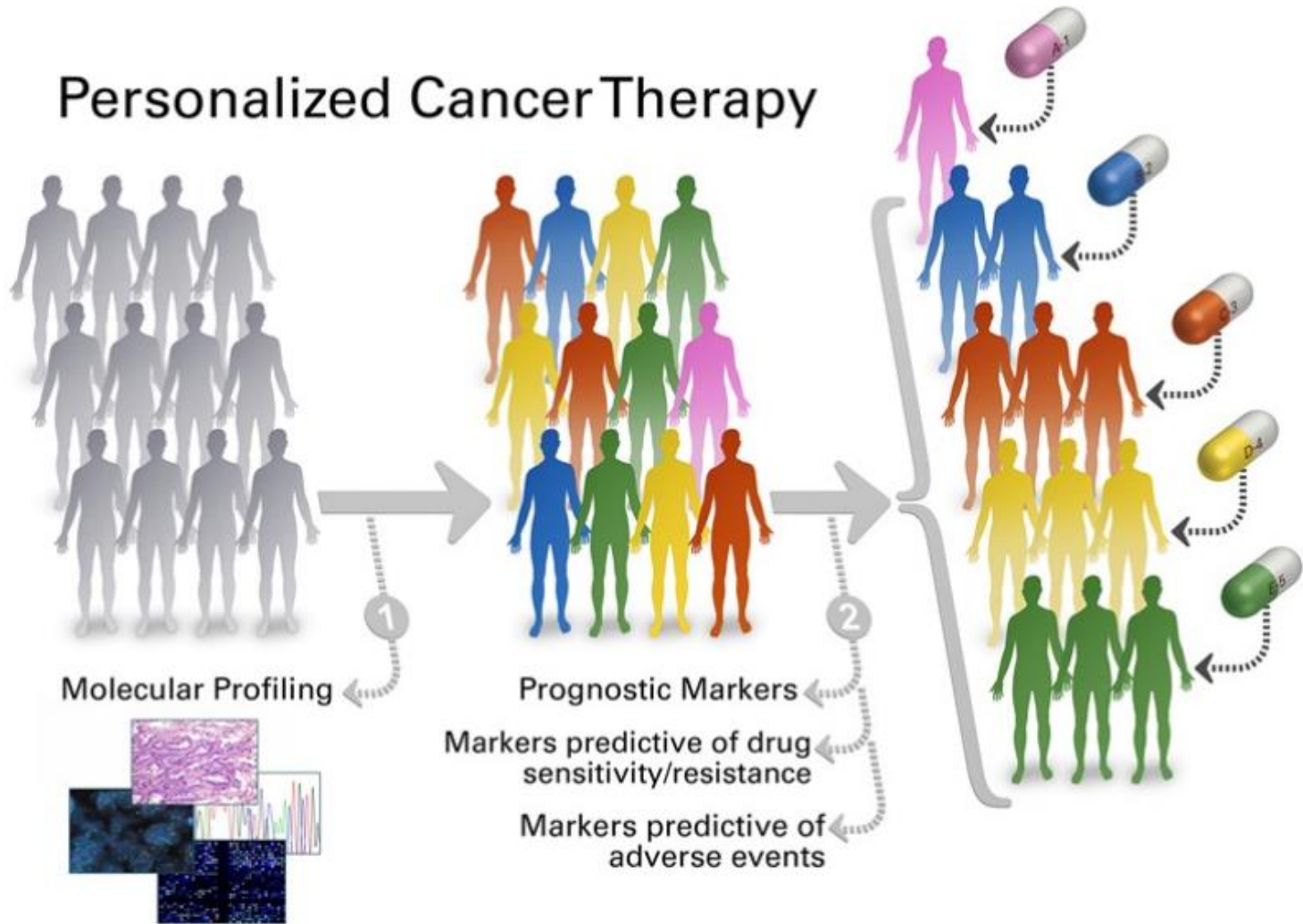
**D**



# База знаний CIViC: клиническая интерпретация генетических нарушений и рекомендации по выбору терапии



# Personalized Cancer Therapy



# Некоторые базы знаний для персонализации терапии в онкологии

- The Clinical Interpretation of Variants in Cancer resource described by this work is available at <http://www.civicdb.org/>
- Personalized Cancer Therapy Knowledgebase, <https://pct.mdanderson.org/>
- Precision Medicine Knowledgebase, <https://pmkb.weill.cornell.edu/>
- Cancer Genome Interpreter, <https://www.cancergenomeinterpreter.org/>
- OncoKB, <http://oncokb.org/>
- GitHub, <https://github.com/>
- GA4GH Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC), <http://ga4gh.org/#/vicc;>

# Бесплатное тестирование генома для всех желающих

- Nebula Genomics предлагает бесплатное полное секвенирование генома (экономия – \$1000)
- Если мы хотим больше знать о нашем геноме, исследователям должна быть предоставлена возможность иметь множество геномов для того, чтобы они могли их анализировать и составить более полное представление о генетике
- Но для этого необходимо, чтобы больше людей решило секвенировать свой геном, поэтому для мотивации проект предполагает бесплатное участие



Компания предлагает варианты, когда вы не только будете сами владеть своей генетической информацией, но даже будете иметь возможность заработать на ней

# Варианты подходов к терапии РР ММ в клинической практике

- Тип рецидива: агрессивный vs более индолентный, ранний vs поздний
- Количество линий терапии: чувствительность vs рефрактерности к предыдущим препаратам
- Кумулятивная токсичность, коморбидность, возраст, предпочтения пациента
- Доступность к новым препаратам и последовательность назначения: повторная терапия теми же лекарствами vs переключение класса и новые комбинации
- Изучать возможность повторного использования в рецидиве ранее эффективной терапии на основе бортезомиба, что продемонстрировало свою хорошую эффективность в исследовании REBOUND (Musto P. et al. Ann Hematol. 2018 Oct 23)
- Предлагать как практически доступные (Vd-Dara, Ixa-Rd, Dara-Rd, Карфилзомиб-Rd, Elo-триплет, Elo-Rd), так и активно изучаемые варианты лечения (Селинексор-Vd, Венетоклакс-Kd, Pano-Vd)



# Варианты подходов к терапии РР ММ в клинической практике-2

- Назначать адъювантную терапию в режиме non-stop
- Своевременная смена терапии при появлении резистентности – 3-х компонентная вместо 2-х компонентной
- Обсуждать пользу и вред от поддерживающей терапии вне рамок клинических исследований
- Проводить вакцинацию от распространенных инфекций (пневмония, гемофильная палочка, грипп) вместо назначения в/в Ig
- Злокачественное заболевание (неоплазия) с нарушением определенных сигнальных путей, наличием мутаций или молекулярных изменений, нуждающееся в персональной таргетной терапии на основе наилучшей противоопухолевой чувствительности
- Дженерики помалидомида (Pomalid, Pomalong, Pomuelo, Pomahore, Pomired) из-за низкой доступности фирменных препаратов для реализации права пациента на получение полноценной медицинской помощи с 2017 г. активно и с успехом применяются в Индии при РРММ (A. Jandial et al. Leuk Lymphoma. 2018 Oct 15:1-3) – **этот опыт целесообразно более широко внедрять в и России**

# В/в иммуноглобулины для профилактики инфекций после ауто-ТГСК у больных с ММ неэффективны!

- После ауто-ТГСК у 53 из 162 пациентов (32,7%) произошло 104 инфекционных события
- Наиболее распространенными были инфекции верхних дыхательных путей (N = 31, 29,8%), пневмония (N = 27, 26,0%) и опоясывающий лишай (n = 15, 14,4%)
- Частота инфекций статистически не различалась в зависимости от применения в/в иммуноглобулинов: 34,8% в/в Ig ( - ) против 31,3% в/в Ig ( + ), P = 0,631
- Целесообразно проводить разъяснительную работу с врачами поликлиник для преодоления стойкого заблуждения о «пользе» профилактики инфекций в/в иммуноглобулинами у больных с ММ после ТГСК, что приведет не только к выгоде для пациентов, но и к значительной экономии бюджетных средств, а также позволит более успешно выполнить программу лекарственной терапии РРММ

# Заключение

- Недостаточно изученные свойства опухолевой клетки и ее микроокружения являются главными источниками формирования лекарственной резистентности при ММ
- Высокий риск лекарственной рефрактерности обеспечивают клональная гетерогенность исходного опухолевого клона ММ («войны» клонов), сопутствующие заболевания, ограничивающие проведение терапии (высокий индекс коморбидности)
- Нерационально проводимая терапия, включая поддерживающую, может приводить к формированию рефрактерности, что требует более частого контроля ответа на лечение и пересмотра существующих подходов
- Адьювантная терапия и репрофилирование препаратов улучшает исходы лечения пациентов с ММ
- Аутологичная трансплантация при ММ остается весомым фактором терапии
- Персонализация терапии способствует улучшению ответов даже при рецидиве ММ

# Сочетание различных подходов для преодоления резистентности



Спасибо за внимание!

