

Роль трансплантации костного мозга у больных множественной миеломой

д.м.н. Зейналова П.А.
отдел гематологии и
трансплантации костного
мозга ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н.Н.Блохина»
Минздрава РФ
15.03.2019



Эпидемиология

- Множественная миелома составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных заболеваний
- В 2017 году впервые диагностировано 3497 случаев, умерло 2198 больных
- Заболеваемость составляет 2 случая на 100 тыс. населения
- Медиана возраста 64 года

Модель течения множественной миеломы

Течение множественной миеломы характеризуется серией ремиссий и рецидивов



М-протеин — моноклональный протеин; МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения.

Адаптировано из: International Myeloma Foundation; 2011. myeloma.org/Main.action?source=link&tabId=1&linkId=775. По состоянию на 20 августа 2014 г.

Выбор тактики терапии вновь диагностированных пациентов в зависимости от степени риска

Впервые установленный диагноз множественной миеломы

Высокий риск

Средний риск

Стандартный риск

VRd

VCD (CyBorD)

Rd or CyBorD

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Поддерживающая терапия Бортезомиб в течение года

Ответ менее 90%
поддерживающая терапия
леналидомидом в течение года

Ответ более
90% -
наблюдение

MM: классификация R-ISS (revised - ISS), 2014г.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР	КРИТЕРИИ
Цитогенетические аномалии по FISH	
Высокий риск	Наличие del(17p) и/или транслокации t(4;14) и/или транслокации t(14;16)
Стандартный риск	Отсутствие цитогенетических аномалий высокого риска
ЛДГ	
Норма	ЛДГ сыворотки ниже верхней границы нормального уровня
Высокий уровень	ЛДГ сыворотки выше верхней границы нормального уровня
Стадии R-ISS	
I	ISS стадия I, цитогенетические аномалии стандартного риска по FISH и нормальный уровень ЛДГ
II	Критерии не соответствуют I или III стадиям R-ISS
III	ISS стадия III и или цитогенетические аномалии высокого риска по FISH или высокий уровень ЛДГ

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ РЕЖИМЫ

- Бортезомиб / леналидомид / дексаметазон (категория 1) — VRD
- Бортезомиб / циклофосфамид / дексаметазон — VCD

ДРУГИЕ РЕКОМЕНДУЕМЫЕ РЕЖИМЫ

- Бортезомиб / доксорубицин/ дексаметазон (категория 1) — PAD
- Карфилзомиб / леналидомид / дексаметазон — KRD
- Иксазомиб / леналидомид / дексаметазон (категория 2b) — IRD

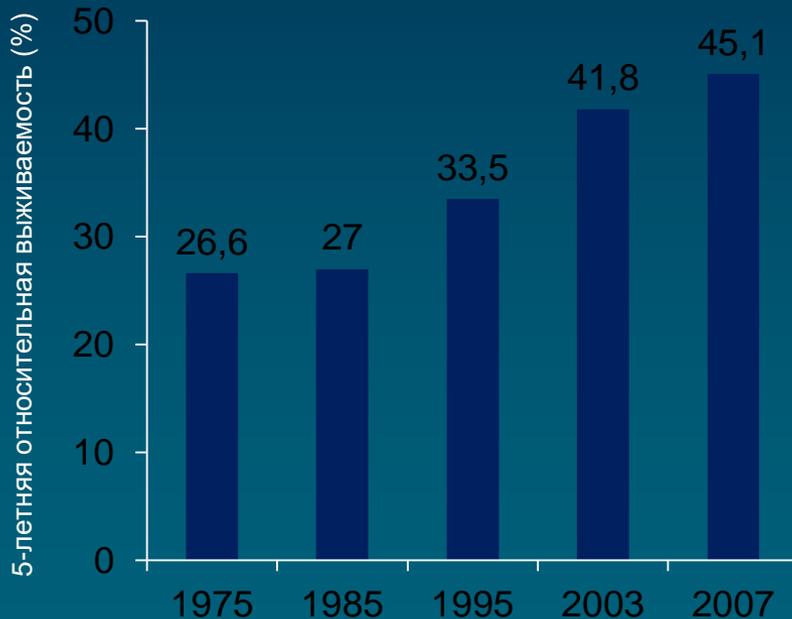
ПРИМЕНИМО В НЕКОТОРЫХ СЛУЧАЯХ

- Бортезомиб / дексаметазон (категория 1) — VD
- Бортезомиб /талидомид/ дексаметазон (категория 1) — VTD
- Циклофосфамид / леналидомид / дексаметазон — CRd
- Леналидомид / дексаметазон (категория 1) — Rd
- Дексаметазон / талидомид/ цисплатин / доксорубицин / циклофосфамид /этопозид /бортезомиб (VTD-PACE)

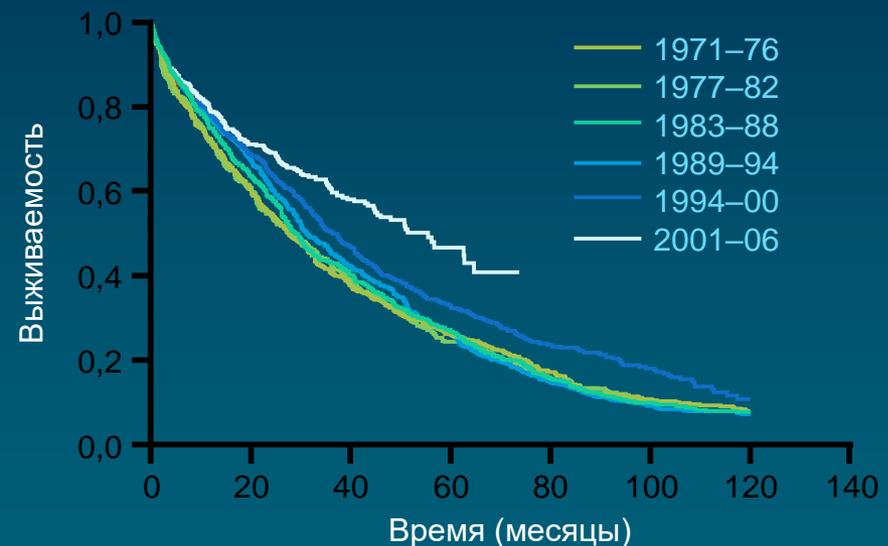
ММ: выживаемость в современную эпоху

- Выживаемость улучшилась после внедрения бортезомиба, талидомида и леналидомида в повседневную клиническую практику¹⁻⁴
 - Комбинированные режимы, включающие трансплантацию стволовых клеток и бортезомиб и/или талидомид, обеспечили прогрессирующее увеличение выживаемости²

5-летняя относительная выживаемость³



ОВ с момента постановки диагноза⁴



1. Kaya H, et al. Int J Hematol 2012;95:64-70.

2. Usmani SZ, et al. Leukemia 2013;27:226-32.

3. Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, posted to the SEER web site, April 2015.

4. Kumar SK, et al. Blood 2008;111:2516-20.

Множественная миелома

Цели лечения

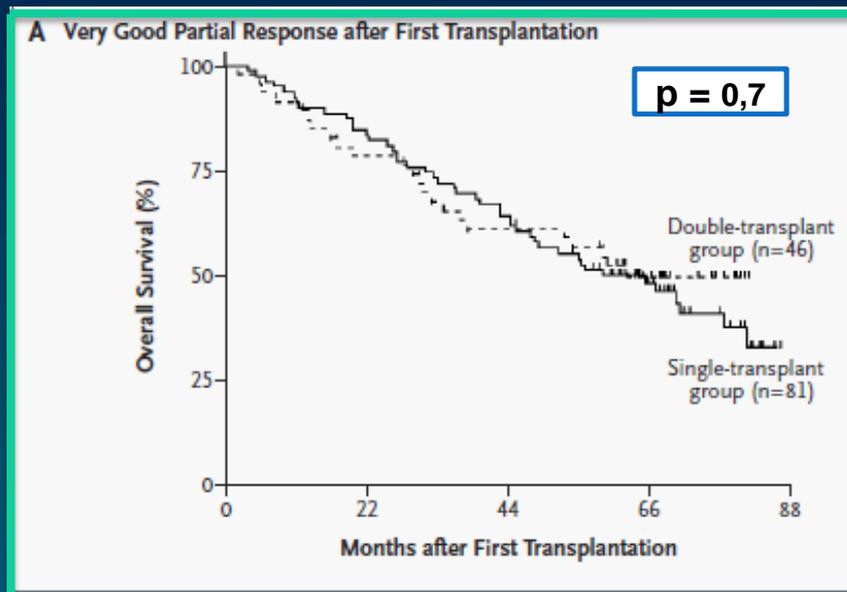
- В настоящее время ММ является неизлечимым заболеванием
- Последние достижения в области терапии приближают перевод ММ из категории смертельных в хронические заболевания

Цели терапии					
Увеличить общую выживаемость	Сохранить хорошее качество жизни	Предотвратить повреждение органов-мишеней	Уменьшить болевой синдром	Устранить проявления ММ	Контролировать ММ в стадии ремиссии

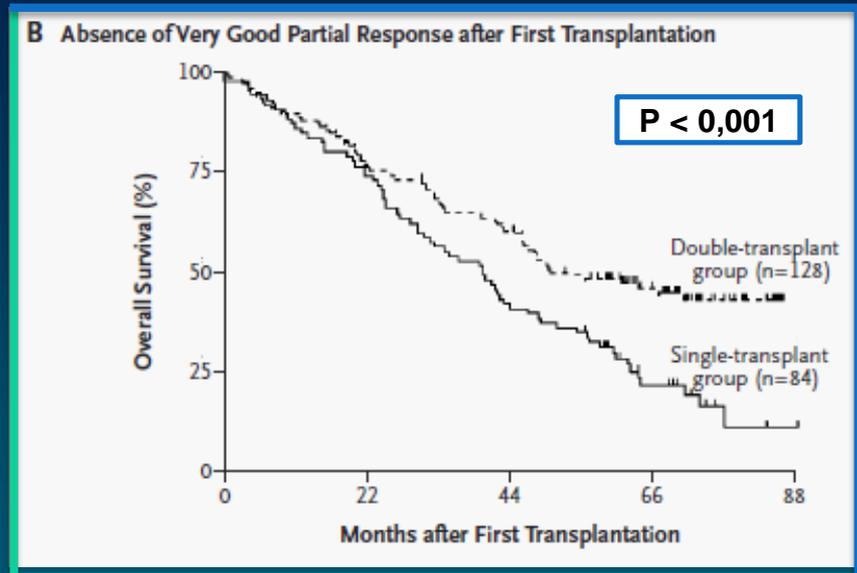
ММ — множественная миелома; КЖ — качество жизни.

Cook R. *J Manag Care Pharm.* 2008;14(Suppl S):S4-S6.
Durie BGM. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(Suppl 2):S18-S23.
DePue RJ. *Manag Care.* 2008;17(Suppl 6):preceding table of contents.
Dana-Farber/Harvard Cancer Center. www.dfhcc.harvard.edu/news/news/article/3062/. По состоянию на 7 ноября 2014 г.

Сравнение показателей общей выживаемости при проведении одной или двух аутологичных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой

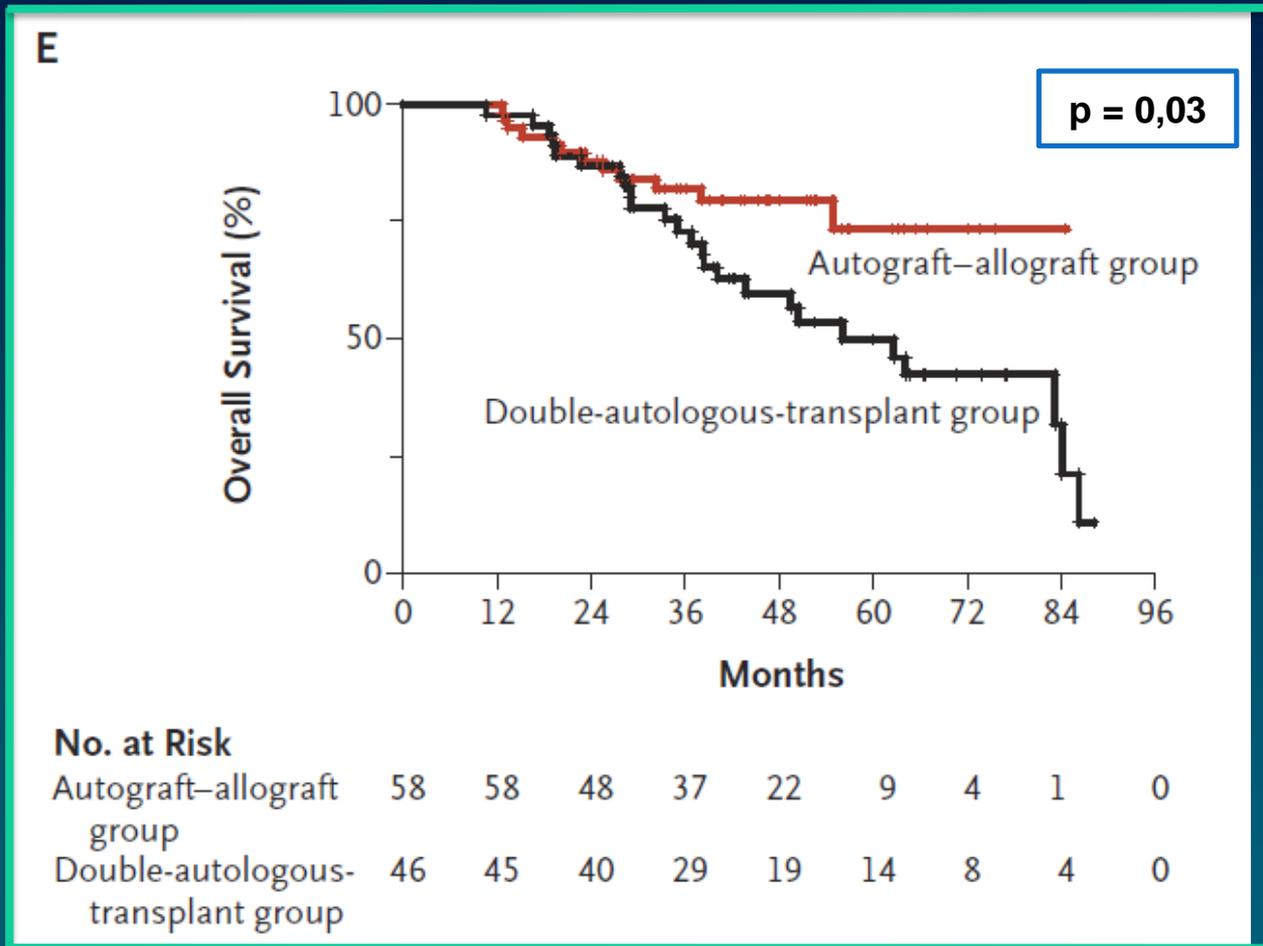


Показатели ОВ после первой ауто-ТГСК более 90% (ОХЧР). Выполнение второй трансплантации нецелесообразно.



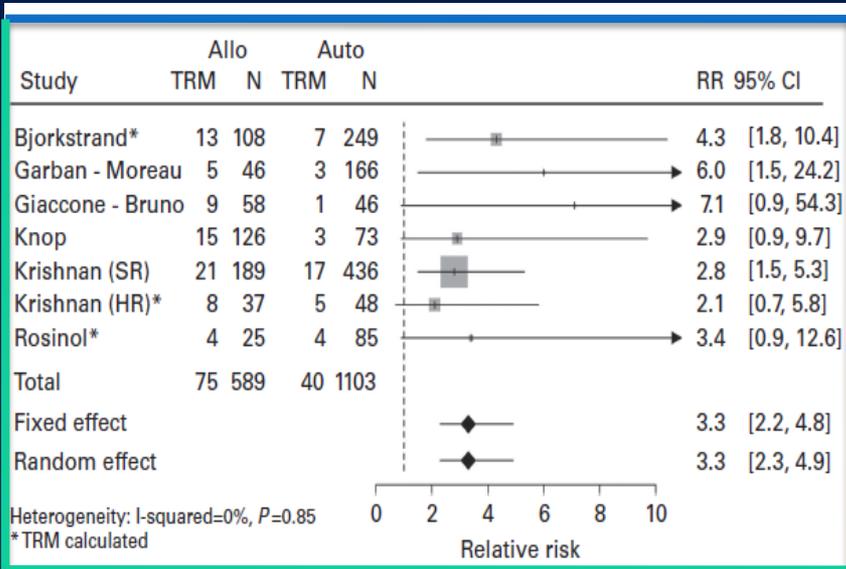
Показатели ОВ после одной ауто-ТГСК менее 90%. Показано выполнение второй ауто-ТГСК

Сравнение показателей общей выживаемости при проведении «тандемной» (аутологичной и аллогенной) трансплантации или двух аутологичных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток

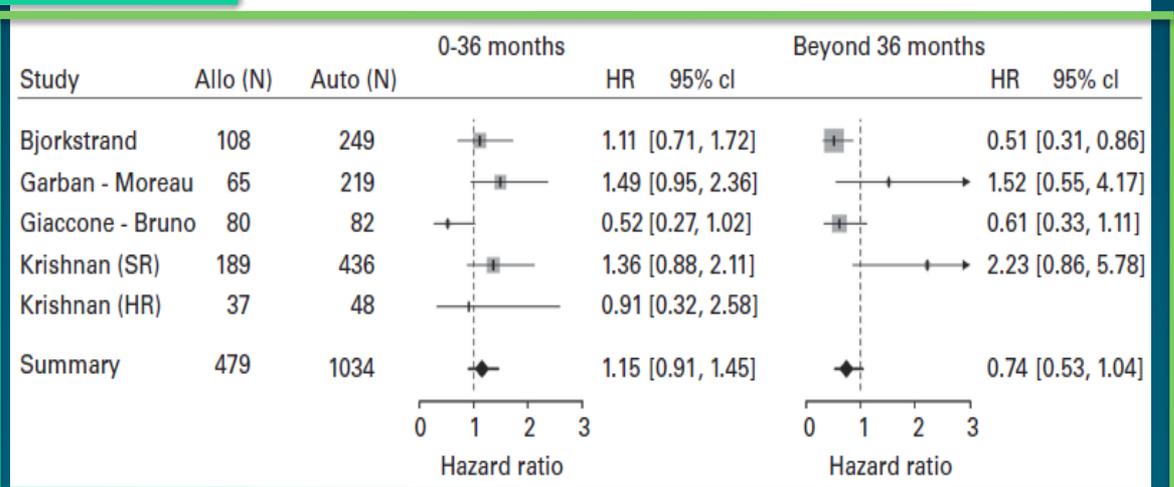


Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. N Engl J Med 2007;356:1110–1120.

Метанализ 6 исследований при сравнении «тандемной» ТКМ (ауто-ТГСК + алло-ТКМ) или двух ауто-ТГСК



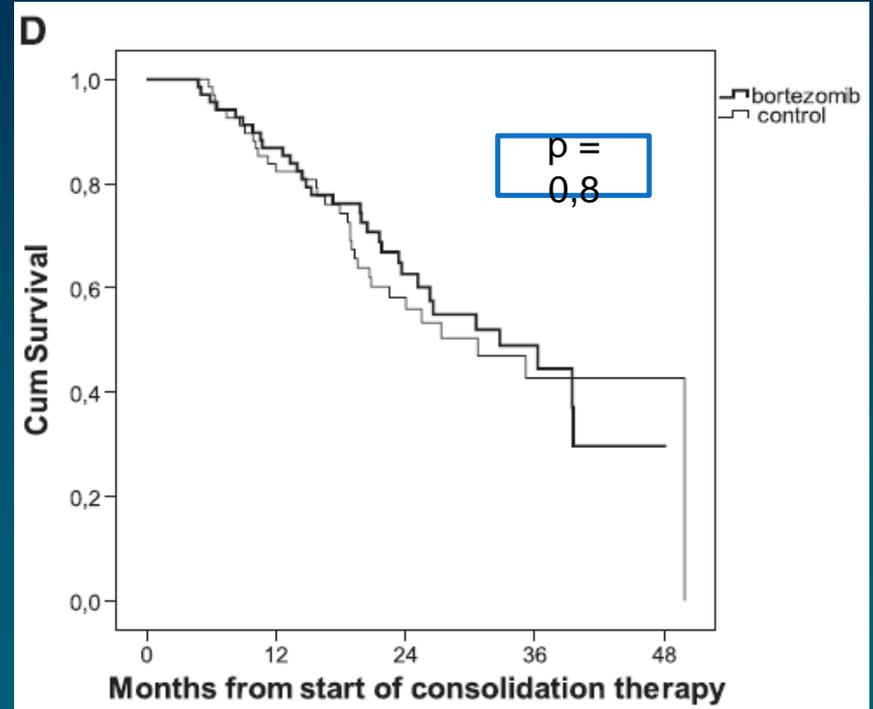
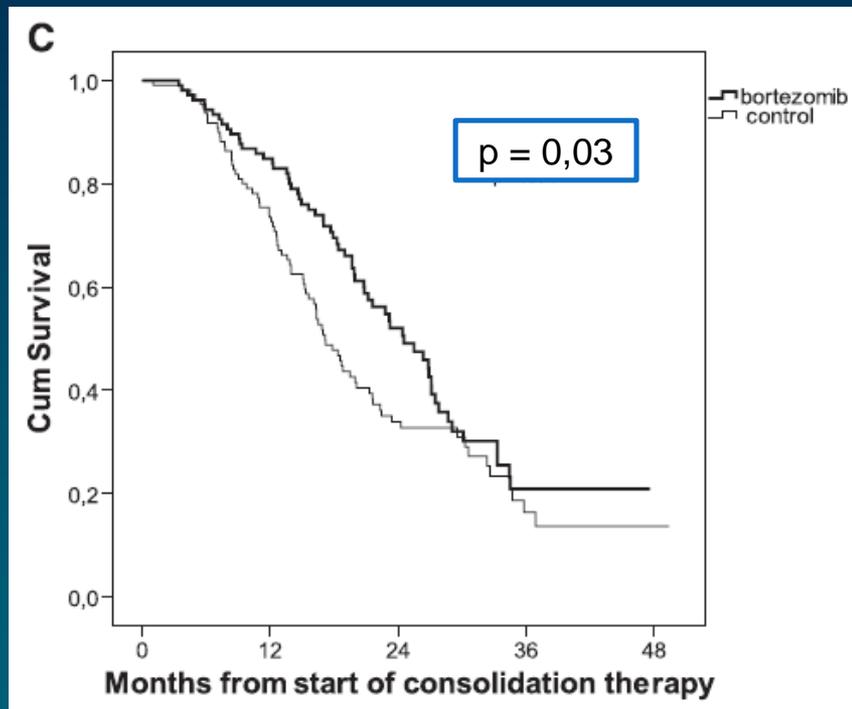
Сравнение показателей ОВ при «тандемной» ТКМ (ауто-алло-ТКМ) и «двойной» ТКМ (двойной ауто-ТКМ) не подтвердило преимуществ «тандемной» ауто-алло-ТКМ из-за высокой летальности.



Поддерживающая терапия бортезомибом после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Поддерживающая терапия бортезомибом при достижении < ОХЧР

Поддерживающая терапия бортезомибом при достижении ОХЧР, ПР



U.-H. Mellqvist, P. Gimsing, O. Hjertner et al., "Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial.," Blood, vol. 121, no. 23, pp. 4647–4654, 2013.

**Оптимизация программы терапии
больных с множественной
миеломой, включающая
трансплантацию аутологичных и
аллогенных гемопоэтических
стволовых клеток**

Цель протокола

Целью нашей работы являются:

1. Оценка эффективности и безопасности дифференцированной высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных с впервые установленным диагнозом множественной миеломы.

2. Исследование минимальной остаточной болезни методом проточной цитофлуориметрии при достижении и сохранении полной или очень хорошей частичной ремиссий через 100 дней после трансплантации.

Задачи исследования

1. Оценить непосредственную эффективность лечения по программе в соответствии со стандартными критериями Международной рабочей группы по изучению множественной миеломы в группах больных множественной миеломой со стандартным и неблагоприятным прогнозами заболевания.
2. Оценить кинетику минимальной остаточной болезни у больных множественной миеломой на всех этапах лечения.
3. Оценить отдаленные результаты лечения больных множественной миеломой по показателям выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.
4. Оценить безопасность и переносимость лечения по программе.
5. Сравнить эффективность и переносимость высокодозной химиотерапии с двойной аутологичной и ауто-аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой с неблагоприятным прогнозом: транслокации $t(4;14)$, $t(14;16)$, $del\ 17p13$, амплификация $1q$ и $del\ 13q$

Международная система стадирования (International Staging System – ISS) и пересмотренная Международная система стадирования (revised ISS – R-ISS)

Стадии	Критерии ISS	Критерии R-ISS
I	β -2 микроглобулин сыворотки $< 3,5$ мг/л Альбумин $\geq 3,5$ мг/л	ISS стадия I, цитогенетические аномалии стандартного риска по FISH и нормальный уровень ЛДГ
II	β -2 микроглобулин сыворотки $< 3,5$ мг/л, альбумин $< 3,5$ мг/л или β -2 микроглобулин сыворотки $3,5-5,5$ мг/л	критерии не соответствуют I или III стадиям R-ISS (ISS стадия II, или присутствует только один из следующих признаков, а не их сочетание: ISS стадия III, цитогенетические аномалии высокого риска* по FISH, высокий уровень ЛДГ)
III	β -2 микроглобулин $\geq 5,5$ мг/л	ISS стадия III и либо наличие цитогенетических аномалий высокого риска* по FISH, либо высокий уровень ЛДГ

Цитогенетические аномалии высокого риска: наличие del 17p13 и/или транслокации t(4;14), и/или транслокации t(14;16).*

Критерии установления диагноза множественной миеломы

1. Плазматические клетки в костном мозге 10% и более и/или плазмноклеточная опухоль в биопсийном материале пораженной ткани;
2. Один или более следующих признаков поражения органов или тканей, связанных с плазмноклеточной пролиферацией (симптомокомплекс CRAB):
 - гиперкальциемия (кальций сыворотки выше 2,65 ммоль/л, или выше 11 мг/дл);
 - почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 40 мл/мин или креатинин более 177 мкмоль/л, или выше 2 мг/дл);
 - анемия (гемоглобин на 2 г/дл ниже нормального уровня или ниже 10 г/дл),
 - поражение костей (один или более остеолитический очаг, выявленный при рентгенографии, компьютерной томографии (КТ) или позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ));

или

Один или более признаков опухолевой активности:

- более 60% плазматических клеток в костном мозге;
- соотношение вовлеченных/невовлеченных свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки 100 и более;
- более одного очага поражения по результатам магнитно-резонансной томографии МРТ (размер очага должен быть не менее 5 мм).

План обследования

Сбор анамнеза.

Физикальный осмотр, определение статуса по ECOG.

Развернутый клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы.

Биохимический анализ крови, включающий определение уровня общего белка, альбумина, креатинина, мочевой кислоты, общего билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, калия, кальция, ЛДГ.

Расширенная коагулограмма.

Определение уровня β 2-микроглобулина в сыворотке.

Электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки по градиенту.

Электрофорез и иммунофиксация белков суточной мочи с использованием моноклонального белка.

Исследование уровня свободных легких цепей Ig (СLIP) и иммуноглобулинов.

Определение уровня С-реактивного белка (СРБ).

Морфологическое исследование аспирата костного мозга и трепанобиоптата.

Рентгенография костей скелета, включая: череп, ребра, грудную клетку, лопатки, все отделы позвоночника, кости таза, плечевые и бедренные кости.

Компьютерная томография костей рекомендована при патологических переломах в рентгенограммах, для уточнения локализации и размеров экстрамедуллярной плазмодитомы.

Магнитно-резонансная томография показана при подозрении на локализацию и размеров экстрамедуллярной плазмодитомы.

Имунофенотипирование клеток аспирата костного мозга с использованием панели CD138/CD38/CD45/CD19/CD56.

Цитогенетическое исследование плазматических клеток (кариотипирование и FISH) для выявления наиболее важных неблагоприятных цитогенетических аномалий (при стандартном исследовании) и del 13q при стандартном цитогенетическом исследовании.

HLA-типирование при наличии сибсов (для больных моложе 55 лет).

Имунофенотипирование клеток аспирата костного мозга с использованием панели CD138/CD38/CD45/CD19/CD56.
Цитогенетическое исследование плазматических клеток для выявления наиболее важных неблагоприятных цитогенетических аномалий:
t(4;14), t(14;16), del 17p13, амплификация 1q (при FISH исследовании) и del 13q при стандартном цитогенетическом исследовании.

Типирование генов главного комплекса гистосовместимости (HLA) с целью подбора донора

Первичный скрининг sibсов для выявления родственного донора

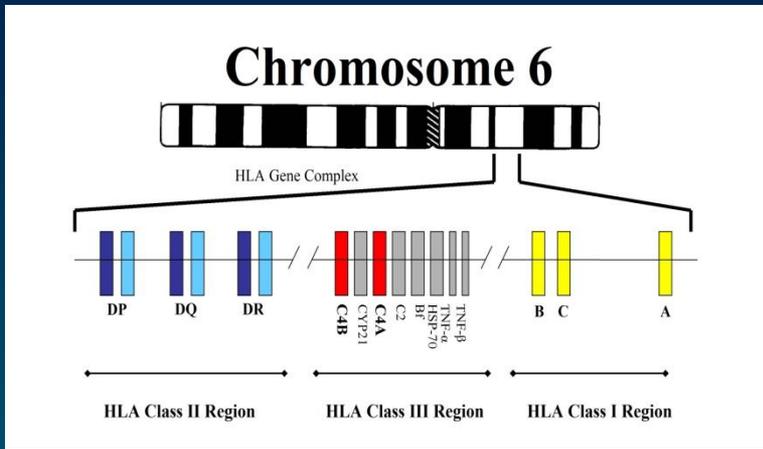
Сибс может быть родственным донором

Отсутствие генетической идентичности родственников

Типирование низкого разрешения перед трансплантацией КМ от родственного донора

Типирование высокого разрешения для поиска неродственного донора

Первичный скрининг сибсов для выявления родственного донора



Методы: Real-time ПЦР («HLA-ДНК-ТЕХ», регистрационное удостоверение РУ № ФСР 2008/03891).

Результаты:

<i>DRB1</i> *15	<i>DRB1</i> *15	<i>DRB1</i> *15	<i>DRB1</i> *15
<i>DQA1</i> *01:02	<i>DQA1</i> *01:02	<i>DQA1</i> *01:02	<i>DQA1</i> *01:02
<i>DQB1</i> *06:02-08	<i>DQB1</i> *06:02-08	<i>DQB1</i> *06:02-08	<i>DQB1</i> *06:02-08

Заключение: В связи с совпадением аллелей генов II класса *DQA1*, *DQB1* и *DRB1* главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) рекомендуется провести полное типирование для родственной пересадки костного мозга.



Критерии включения больных

Возраст от 18 до 65 лет.

Подтвержденный диагноз множественной миеломы, согласно критериям международной группы по изучению множественной миеломы в 2014г.

Гематологические показатели в следующих пределах:

Абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1.0 \times 10^3/\text{мкл}$,

Количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^3/\text{мкл}$,

Гемоглобин > 8.0 г/дл.

Бал при оценке состояния по шкале ECOG от 0 до 2

Полученные результаты цитогенетического исследования.

Подписанное информированное согласие.

Почечная недостаточность, требующая программного гемодиализа, не является критерием исключения из протокола

Критерии исключения

Возраст старше 65 лет.

Физическая несостоятельность, требующая постоянного ухода, кахексия;

Застойная сердечная недостаточность, тяжелые нарушения ритма и проводимости, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда;

Тяжелые психические нарушения (бред, тяжелые депрессивные расстройства и др.);

Декомпенсированный сахарный диабет;

Печеночная недостаточность, острый гепатит (уровень сывороточного АСТ или АЛТ не должен превышать норму более чем в 2,5 раза, уровень билирубина не более 34 мкмоль/л);

Критерии исключения

Тяжелые инфекционные осложнения (пневмония, сепсис и др.);

Положительный анализ на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С

Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечный тракт, кровоизлияние в головной мозг);

Конкурирующие онкологические заболевания (рак легких, молочной железы, желудка и др.)

Тлеющая миелома.

Моторная и сенсорная периферическая нейропатия 1 степени с болью или 2 степени тяжести.

СуVorD 2-4 курса (при достижении частичного ответа)
сбор гемопоэтических стволовых клеток
Циклофосфан 4гр/м², контроль CD34+ клеток перед сбором

Частичная ремиссия (ЧР)

Группа стандартного прогноза

Группа неблагоприятного прогноза
Цитогенетика *del 17p13, t(4;14), t(14;16), t(11;14)(q13;q32), del 13*

МОБ

Ауто-ТГСК

МОБ

Менее 90% (ОХЧР)

Полная ремиссия

Две
ауто-ТГСК

Ауто-алло-ТКМ
(«тандем»)
при наличии донора

Вторая
Ауто-ТГСК

Поддерживающая терапия
Бортезомиб, леналидомид в течение
двух лет

МОБ

Тотальное облучение тела (Total body irradiation)

TOT - один из режимов кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Методика **тотального облучения тела** на линейных ускорителях электронов с применением фотонного излучения энергией 6 МэВ была разработана и внедрена в практику в ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» МЗ РФ в 2007 г. (Назаренко А.В., Ткачев С.И., Трофимова О.П., Юрьева Т.В., Лебеденко И.М., Мелкова К.Н.)

Цель тотального облучения тела (TOT):

- ✓ подавление химиорезистентного пула опухолевых клеток
- ✓ достижение иммуносупрессии для подавления реакции отторжения стволовых клеток

TOT перед трансплантацией стволовых клеток в нашем Центре в 2007-2018гг. выполнено **40 больным** с различными онкогематологическими заболеваниями дозами от 2 до 12 Гр (за 1-6 фракций, с/без экранирования легких)

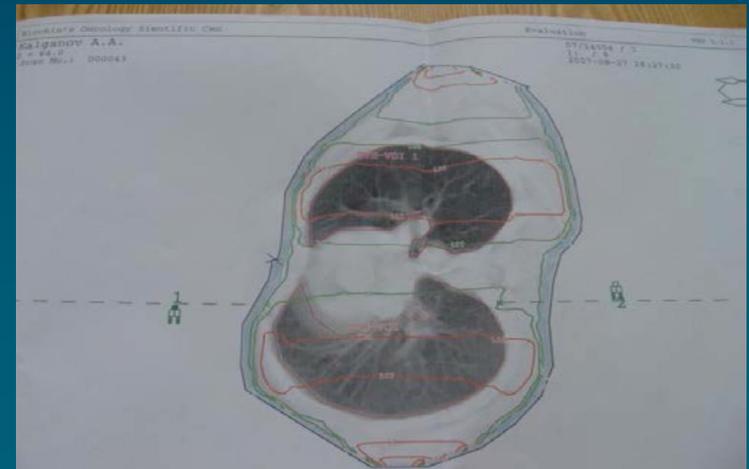


Рис. 1. Положение больного на терапевтическом столе: лежа на боку с фиксацией в вакуумном матрасе и «болусами» за экраном из плексигласа с закрепленными на нем защитными блоками из церробенда

Рис. 2. Изодозное распределение на уровне легких

Собственные результаты

С ноября 2017 г в протокол включено:

28 пациентов (19 мужчин/9 женщин).

От 45 до 66 лет (медиана 55).

Выполнены всего:

ауто-ТГСК 15 – R-ISS I,

две ауто-ТГСК 2, ауто-алло 4 – R-ISS II-III

Время наблюдения 9 месяцев.

Поддерживающая терапия проводится двум пациентам.

Совместная работа с Дарской Еленой Игоревной, К.М.Н., зав.отделением ТКМ НИИ ДОГТ им. Р.М.Горбачевой в рамках выполнения аллогенной неродственной трансплантации.

Оценка эффективности терапии

- Оценка эффективности лечения на индукционном этапе проводится после каждых двух курсов терапии согласно единым критериям ответа на лечение, разработанным Международной рабочей группой по изучению множественной миеломы в 2006 г. и пересмотренным в 2011 г.
- При достижении ответа выполняется исследование минимальной остаточной болезни методом проточной цитофлуориметрии при достижении и сохранении полной или очень хорошей частичной ремиссий через 100 дней после трансплантации.
- Морфологическое исследование аспирата костного мозга проводится для подтверждения полной ремиссии и обязательно перед проведением высокодозной полихимиотерапии.

Посттрансплантационное наблюдение

1. Электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови с количественным определением уровня М-градиента через 1.5, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 и 48 месяцев после ТКМ.
2. Электрофорез и иммунофиксация белков суточной мочи с количественным определением уровня моноклонального белка в те же сроки.
3. Исследование уровня свободных легких цепей Ig (СЛЦ) в те же сроки.
4. Определение уровня β 2-микроглобулина в сыворотке крови в те же сроки.
5. ПЭТ-КТ (если патологические изменения были выявлены до ТКМ или при появлении клинических признаков поражения) через 6, 12, 24 и 36 месяцев после ТКМ.
6. Морфологическое исследование аспирата костного мозга и трепанобиоптата через 3, 12 и 24 месяцев после ТКМ.

Посттрансплантационное наблюдение

7. Исследование МОБ методом проточной цитофлуориметрии при достижении и сохранении полной или очень хорошей частичной ремиссий через 3 месяца после ТКМ.

8. Исследование химеризма через 1, 3, 6 и 12 месяцев после аллогенной ТКМ.

9. Начало поддерживающей терапии через 100 дней

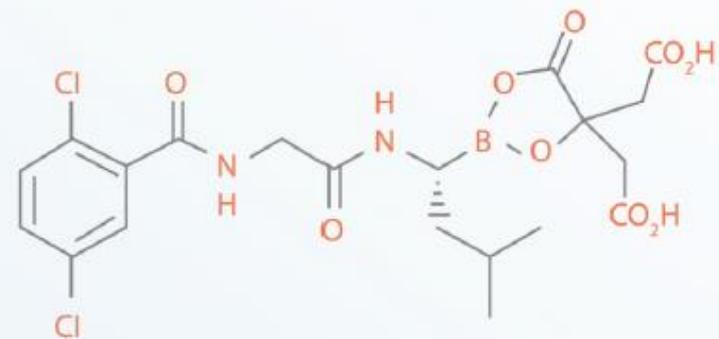
Препараты, одобренные для лечения множественной миеломы

IMiDs	Ингибиторы протеасомы	Антрациклины	Алкилирующие агенты	Стероиды	Ингибиторы гистондеацетилазы	Моноклональные антитела
Талидомид (PO)	Бортезомиб (BB/ПК)	Доксорубин (BB)	Циклофосфамид (BB, PO)	Дексаметазон (BB, PO)	Панобинестат (PO)	Элотузумаб (BB)
Леналидомид (PO)	Карфилзомиб (BB)	Липосомальный доксорубин	Бендамустин (BB)	Преднизолон (PO)		Даратумумаб (BB)
Помалидомид (PO)	Иксазомиб (PO)		Мелфалан (PO, BB)			

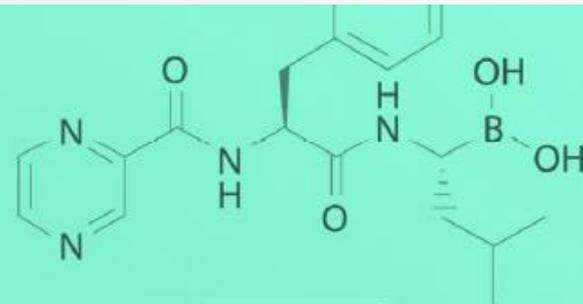
- Сопроводительная терапия с момента установления диагноза:
 - Агенты, регулирующие костный метаболизм (золедроновая кислота, памидронат и деносумаб)

Иксазомиб – первый пероральный ингибитор протеасом

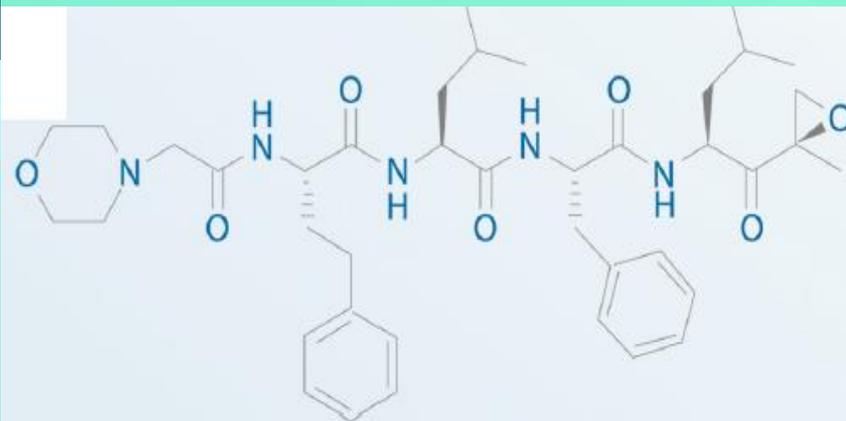
- Орально биодоступный ингибитор боронатной протеасомы¹
- Быстро диссоциирует вне протеасомы in vitro¹.
- После перорального введения среднее время для достижения максимальной концентрации в плазме крови составляло 1 час
- In vitro продемонстрировал цитотоксическую активность по отношению к миеломным клеткам, резистентным к множественным предшествующим препаратам³.
- Показал синергическую цитотоксическую активность при сочетании с дексаметазоном и леналидомидом на множественных клеточных линиях миеломы³



ИКСАЗОМИБ



Бортезомиб



Карфилзомиб

Иксазомиб: обзор клинической фармакологии

- Иксазомиб быстро всасывается, медиана T_{max} составляет 0,5–2,0 ч^{1,2,3,5}
- Конечный период полувыведения иксазомиба составляет 4-9 суток, обеспечивая возможность приема 1 или 2 раза в неделю^{1,2,3,5}
- Иксазомиб обладает высокой биодоступностью при пероральном приеме по сравнению с в/в лекарственной формой (67%)⁴
- ФК характеристики были сходными в различных категориях пациентов (солидные опухоли, лимфома и ММ)⁵
- В анализе семи исследований фазы I или I/II, в которых иксазомиб использовался в виде монотерапии либо в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (Len/Dex), какие-либо ФК взаимодействия при сочетании с Len/Dex отсутствовали⁵
- Начальная доза сходна у монголоидных и европеоидных пациентов.⁶ Данные исследования фазы 1, изучавшего влияние пищи с высоким содержанием жиров на ФК иксазомиба после однократного приема, поддерживают текущий режим приема иксазомиба натощак (прием пищи запрещен за 2 ч до и в течение 1 ч после приема препарата)¹
- В анализе 245 пациентов из четырех исследований фазы 1 иксазомиб не вызывал удлинения интервала QTc. В исследовании III фазы после приема дозы 4 мг среднее изменение QTc относительно исходного уровня составляло 0,07 мсек (от –0,22 до –0,36; 90% ДИ)²

1. Gupta N, et al. ASH 2010; Orlando, USA (Abstract 1813)

2. Richardson P, et al. Blood 2014; 124(7): 1038-46

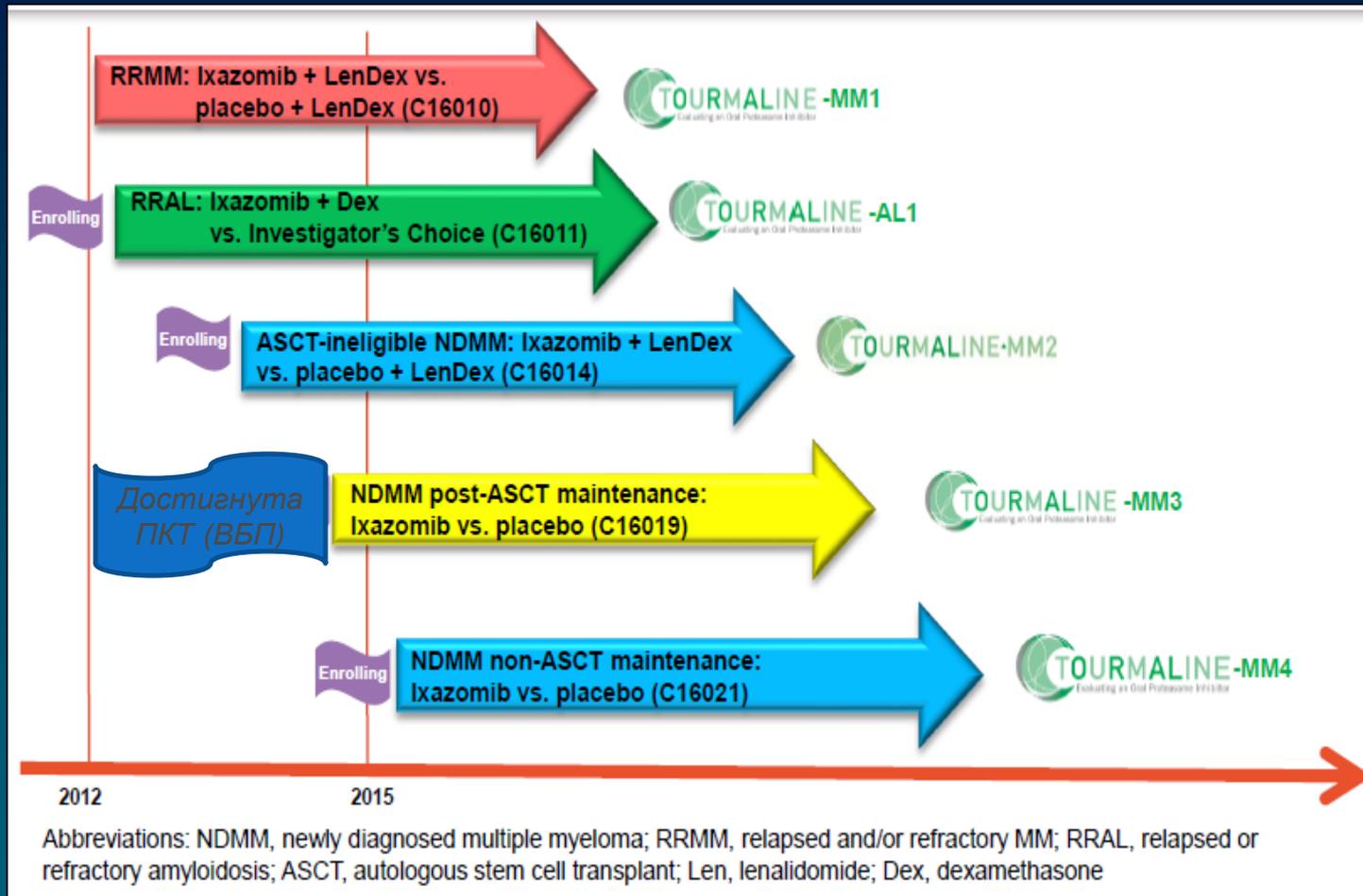
3. Kumar S, et al. Blood 2014; 124(7): 1047-55

4. Gupta N, et al. ASH 2011; San Diego, USA (Abstract 1433)

5. Gupta N et al. ASCPT 2013; Indianapolis, USA (Abstract PI-51)

6. Gupta N et al. EHA 2014; Milan, Italy (Abstract P981)

Исследования TOURMALINE



Эффективность

Улучшение частоты ответов, длительности ответов и времени до прогрессирования

Ответы	Ixa-Rev-Dex (n = 360)	Placebo-Rev-Dex (n = 362)	p-value
Подтвержденная ОЧО (\geq ПО), %	78.3	71.5	p = 0.035
ПО + ОХЧО, %	48.1	39.0	p = 0.014
Категории ответов			
ПО, %	11.7	6.6	p = 0.019
ЧО, %	66.7	64.9	–
ОХЧО, %	36.4	32.3	–
Медиана времени до ответа, мес.	1.1	1.9	–
Медиана длительности ответа, мес.	20.5	15.0	–
Медиана времени до прогрессирования, мес.	21.4	15.7	HR 0.712 p = 0.007

Преимущество в отношении ВБП во всех подгруппах пациентов*

Показатель	Подгруппа	N		Медиана ВБП (месяцы)		OP
		Плацебо-Rd	IRd	Плацебо-Rd	IRd	
Все пациенты	ВСЕ	362	360	14,7	20,6	0,742
Возраст (лет)	≤ 65	176	168	14,1	20,6	0,683
	от > 65 до 75	125	145	17,6	17,5	0,833
	> 75	61	47	13,1	18,5	0,868
Стадия ISS (фактор стратификации)	I или II	318	314	15,7	21,4	0,746
	III	44	46	10,1	18,4	0,717
Цитогенетический риск	Стандартный риск	216	199	15,6	20,6	0,640
	Высокий риск	62	75	9,7	21,4	0,543
Число предшеств. режимов терапии	1	217	224	15,9	20,6	0,832
	2	111	97	14,1	17,5	0,749
	3	34	39	10,2	НПО	0,366
Ингибитор протеасом	Получали	253	250	13,6	18,4	0,739
	Не получали	109	110	15,7	НПО	0,749
Предшеств. терапия ИМ	Получали	204	193	17,5	НПО	0,744
	Не получали	158	167	13,6	20,6	0,700
Рефрактерность к последней предшеств. терапии	Да	55	59	НПО	НПО	0,712
	Нет	307	301	14,1	20,6	0,742
Рецидивирующее или рефрактерное	Рецидивирующее	280	276	15,6	18,7	0,769
	Рефрактерное	40	42	13,0	НПО	0,784
	Реф. и рец.	42	41	13,1	НПО	0,506

0,250 0,500 1,000 2,000

В пользу IRd ← ————— → В пользу плацебо-Rd

Исходы в зависимости от группы цитогенетического риска

	ОЧО, %		≥ ОХЧО, %		≥ ПО, %		Медиана ВБП, месяцы		
	IRd	Плацебо-Rd	IRd	Плацебо-Rd	IRd	Плацебо-Rd	IRd	Плацебо-Rd	OP
Все пациенты	78,3*	71,5	48,1*	39	11,7*	6,6	20,6	14,7	0,742*
Пациенты со стандартным риском	80	73	51	44	12	7	20,6	15,6	0,640*
Все пациенты с высоким риском	79*	60	45*	21	12*	2	21,4	9,7	0,543
Пациенты с del(17p)†	72	48	39	15	11*	0	21,4	9,7	0,596
Пациенты с изолированной t(4;14)	89	76	53	28	14	4	18,5	12,0	0,645

* p < 0,05 для сравнения между режимами. † Изолированной либо в комбинации с t(4;14) или t(14;16).
Данные для пациентов с изолированной t(14;16) не включены из-за малого количества (n = 7).

- Медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп
- В группе IRd медиана ВБП у пациентов с высоким риском была сходна с таковой в общей популяции пациентов и у пациентов со стандартным цитогенетическим риском

IMWG рекомендует триплеты, содержащие PI и IMiD у пациентов с высоким цитогенетическим риском

IMWG recommends triplets containing a PI and an IMiD agent in patients with high-risk cytogenetics

Цитогенетический риск

	Высокий риск	Стандартный риск
Цитогенетические нарушения	FISH: t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17/17p), gain(1q) Nonhyperdiploid karyotype Karyotype del(13) GEP: high-risk signature	All others including: FISH: t(11;14), t(6;14)

- **IMWG consensus:**

«Группа рекомендует лечить пациентов с NDMM с высокой степенью цитогенетического риска комбинацией ингибитора протеасомы с леналидомидом или помалидомидом и дексаметазоном».

“The group advises treating NDMM patients with high-risk cytogenetics with the combination of a proteasome inhibitor with lenalidomide or pomalidomide and dexamethasone”

Профиль безопасности

- Медиана длительности последующего наблюдения: 23,3 месяца в группе IRd и 22,9 месяца в группе плацебо-Rd
- Медиана числа циклов лечения: 17 (диапазон 1–34) для IRd и 15 (1–34) для плацебо-Rd
 - 48 и 43% пациентов соответственно получили ≥ 18 циклов
 - 20 и 19% пациентов соответственно получили ≥ 25 циклов

Медиана относительной интенсивности дозы (%)	Группа иксазомиба (N = 361)	Группа плацебо (N = 359)
Иксазомиб	97,4	не применимо
Плацебо	не применимо	98,8
Леналидомид	93,8	96,6
Дексаметазон	92,2	94,9

Нежелательные явления (НЯ)	IRd (N = 361), n (%)	Плацебо-Rd (N = 359), n (%)
Любое НЯ	355 (98)	357 (99)
Любое НЯ степени ≥ 3	267 (74)	247 (69)
Любое серьезное НЯ	168 (47)	177 (49)
НЯ, ставшее причиной отмены любого препарата	91 (25)	73 (20)
НЯ, ставшее причиной отмены исследуемого режима	60 (17)	50 (14)
Смерть в ходе исследования (до 30 дней с момента последней дозы)	15 (4)	23 (6)

- Более высокая частота НЯ степени ≥ 3 , преимущественно за счет тромбоцитопении
- Частота НЯ, приводящих к отмене терапии, а также случаев смерти была сходной между двумя группами

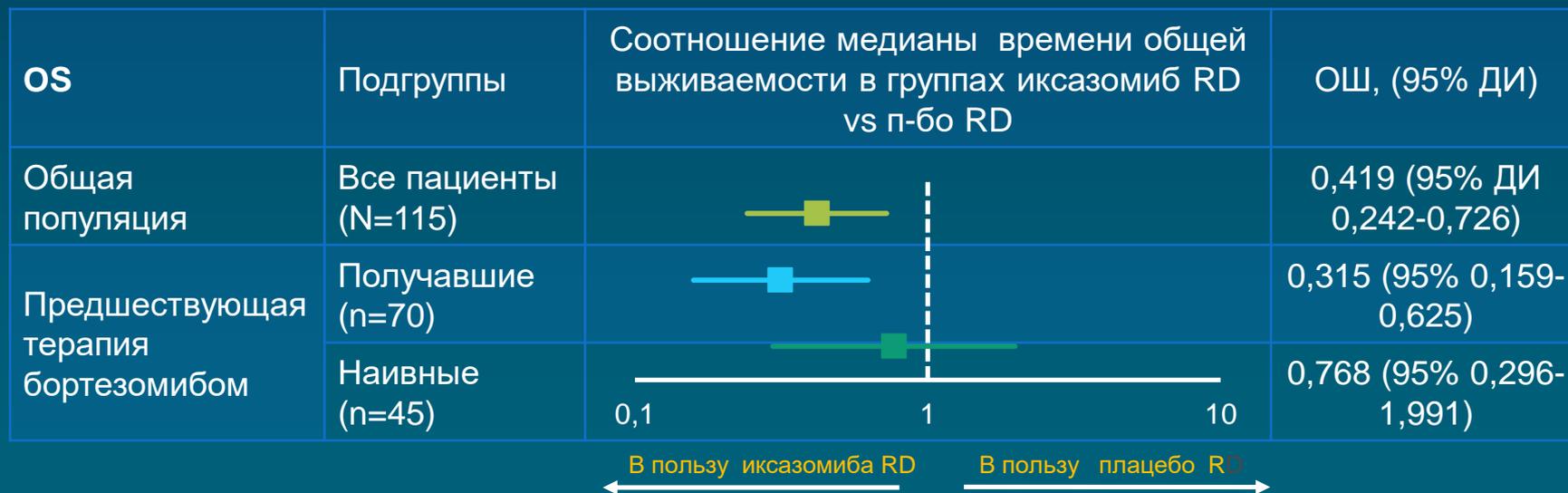
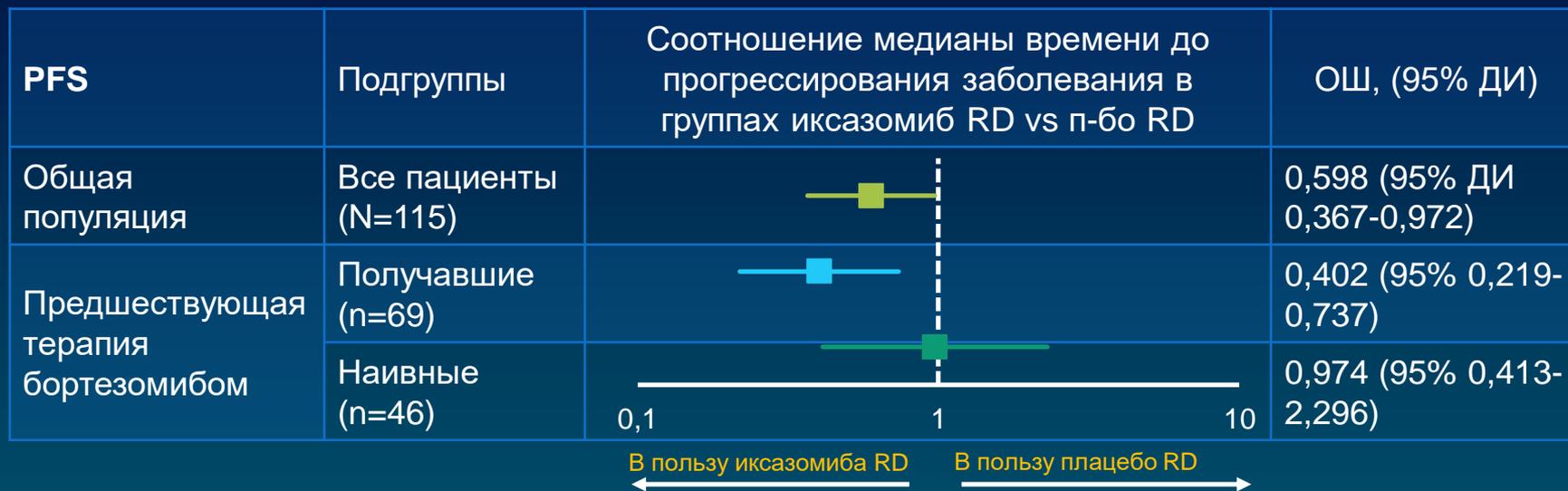
НЯ за период наблюдения (медиана 23 месяца)

НЯ	IRd (N = 361), n (%)			Плацебо-Rd (N = 359), n (%)		
	Любой степени	Степени 3	Степени 4	Любой степени	Степени 3	Степени 4
Гематологические НЯ						
Нейтропения*	118 (33)	64 (18)	17 (5)	111 (31)	63 (18)	22 (6)
<u>Тромбоцитопения*</u>	<u>112 (31)</u>	<u>43 (12)</u>	<u>26 (7)</u>	<u>57 (16)</u>	<u>19 (5)</u>	<u>13 (4)</u>
Анемия	103 (29)	34 (9)	0	98 (27)	48 (13)	0
Негематологические НЯ						
Диарея	164 (45)	23 (6)	0	139 (39)	9 (3)	0
Сыпь (SMQ)*	131 (36)	18 (5)	0	82 (23)	6 (2)	0
Сыпь (ТВУ)*	72 (20)	9 (2)	0	45 (13)	6 (2)	0
Запор	126 (35)	1 (< 1)	0	94 (26)	1 (< 1)	0
Повышенная утомляемость	106 (29)	13 (4)	0	102 (28)	10 (3)	0
Тошнота	104 (29)	6 (2)	0	79 (22)	0	0
Периферические отеки	101 (28)	8 (2)	0	73 (20)	4 (1)	0
Периферическая нейропатия*	97 (27)	9 (2)	0	78 (22)	6 (2)	0
Боль в спине	87 (24)	3 (< 1)	0	62 (17)	9 (3)	0
Рвота	84 (23)	4 (1)	0	42 (12)	2 (< 1)	0
Инфекция верхних дыхательных путей	83 (23)	2 (< 1)	0	70 (19)	3 (< 1)	0
Назофарингит	81 (22)	0	0	73 (20)	0	0
Бессонница	73 (20)	7 (2)	0	98 (27)	11 (3)	0
Мышечные спазмы	66 (18)	0	0	95 (26)	2 (< 1)	0

* Включает несколько предпочтительных терминов MedDRA. ТВУ — термин высокого уровня; SMQ — стандартизированный опросник MedDRA.

CHINA CONTINUATION STUDY:

выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость



TOURMALINE-MM1: заключение

- Иксазомиб в сочетании с Rd у пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной ММ приводил к следующим эффектам:
 - статистически и клинически значимое увеличение ВБП;
 - значимое увеличение ВДП и частоты ответа на лечение;
 - улучшение ВБП у пациентов с высоким риском, сходное с таковым в общей популяции пациентов и у пациентов со стандартным цитогенетическим риском
- Добавление иксазомиба сопровождалось ограниченным увеличением токсичности по сравнению с режимом плацебо-Rd.
 - Наиболее частыми наблюдаемыми НЯ были токсические проявления со стороны ЖКТ, тромбоцитопения, периферическая нейропатия, сыпь и периферические отеки.
 - Отмечалась низкая частота периферической нейропатии и отсутствие сердечно-сосудистых либо почечных НЯ
- Сохранение сообщенного пациентами качества жизни.
- Иксазомиб был одобрен FDA США 20 ноября 2015 г. , затем зарегистрирован в странах Европы
- В России Иксазомиб зарегистрирован 19 октября 2017г

Благодарю за внимание