Первая линия терапии множественной миеломы

К.м.н. Желнова Е.И.

Зав. отделением высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ГБУЗ ГКБ № 52

Выбор тактики терапии в момент установки диагноза

Кандидаты на высокодозную терапию (аутоТСКК)

↓

Индукция

↓

Мобилизация и сбор ПСКК

↓

Ауто-ТСКК (1 или 2)

↓

Консолидация

↓

Поддерживающая терапия

Не подходят для аутоТГСК (Возраст, соматический статус, сопутствующая патология)

↓

Индукция

↓

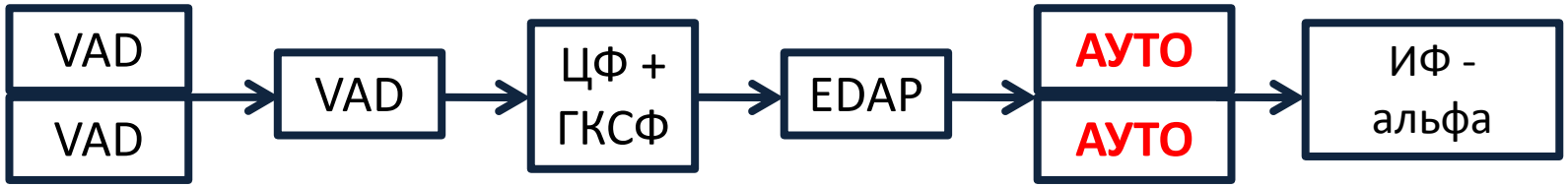
Поддерживающая терапия

Ауто-ТСКК - стандарт терапии ММ (<60-65 лет)

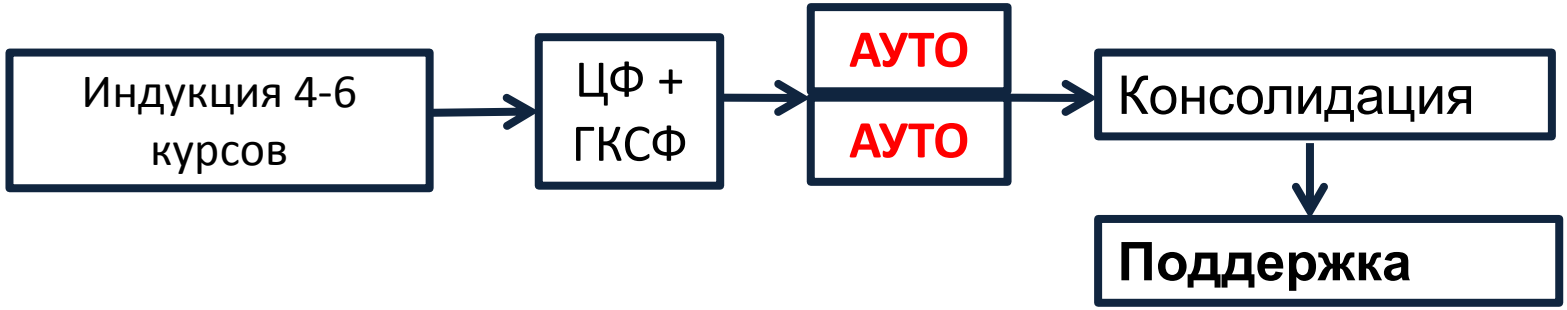
Историческая справка

АутоТСКК применяется в терапии ММ с конца 1980-гг.

«Total therapy» до эры бортезомиба:



«Total therapy» в настоящее время



С появлением новых препаратов трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток не утратила свое значение.

BarlogieB, Jagannath R et al. Blood 1999;93:55-65

MYELOMA THERAPY[1-4]

Exposure to myelotoxic agents (including alkylating agents and nitrosoureas) should be limited to avoid compromising stem cell reserve prior to stem cell harvest in patients who may be candidates for transplants.

Primary Therapy for Transplant Candidates (assess for response after 2 cycles)	
Preferred Regimens:	**Other Regimens:**
• Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Bortezomib/doxorubicin/dexamethasone (category 1) • Bortezomib/lenalidomide[5]/dexamethasone (category 1)	• Bortezomib/dexamethasone (category 1)[6] • Bortezomib/thalidomide/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib[9,10]/lenalidomide[5]/dexamethasone • Ixazomib/lenalidomide[5]/dexamethasone • Lenalidomide[5]/dexamethasone (category 1)[6]
Primary Therapy for Non-Transplant Candidates (assess for response after 2 cycles)	
Preferred Regimens	**Other Regimens**
• Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Lenalidomide/low-dose dexamethasone (category 1)[6,7]	• Bortezomib/dexamethasone[6] • Carfilzomib[10]/lenalidomide/dexamethasone (category 2B) • Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone
Maintenance Therapy	
• Bortezomib • Lenalidomide[8] (category 1)	

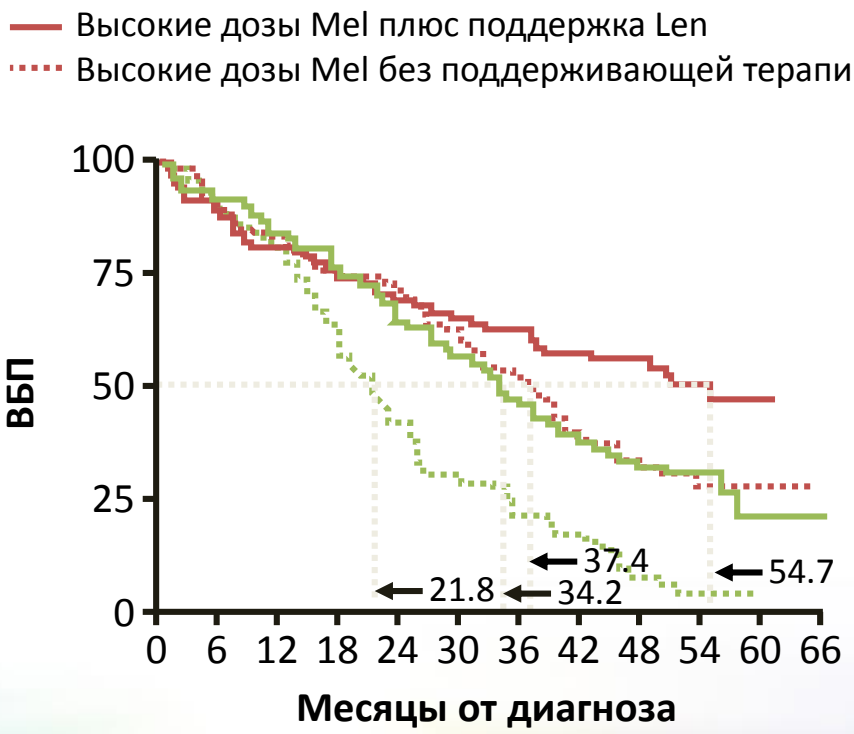
[1]Selected, but not inclusive of all regimens.
[2]Recommend herpes zoster prophylaxis for patients treated with proteasome inhibitors.
[3]Subcutaneous bortezomib is the preferred method of administration for patients with pre-existing or high-risk peripheral neuropathy.
[4]Full-dose aspirin recommended with immunomodulator-based therapy. Therapeutic anticoagulation recommended for those at high risk for thrombosis.
[5]Consider harvesting peripheral blood stem cells prior to prolonged exposure to lenalidomide.
[6]Triplet regimens should be used as the standard therapy for patients with multiple myeloma; however, elderly or frail patients may be treated with doublet regimens.
[7]Continuously until progression. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Continuous lenalidomide and low-dose dexamethasone demonstrates a significant PFS and OS advantage in transplant ineligible NDMM patients. The FIRST: MM-020/IFM0701 [oral]. Oral presented at: 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH) 2013; December 7-10.
[8]There appears to be an increased risk for secondary cancers, especially with lenalidomide maintenance following transplant. The benefits and risks of maintenance therapy vs. secondary cancers should be discussed with patients.
[9]Optimal dosing in this regimen has not been defined.
[10]Can potentially cause cardiac and pulmonary toxicity, especially in elderly patients.

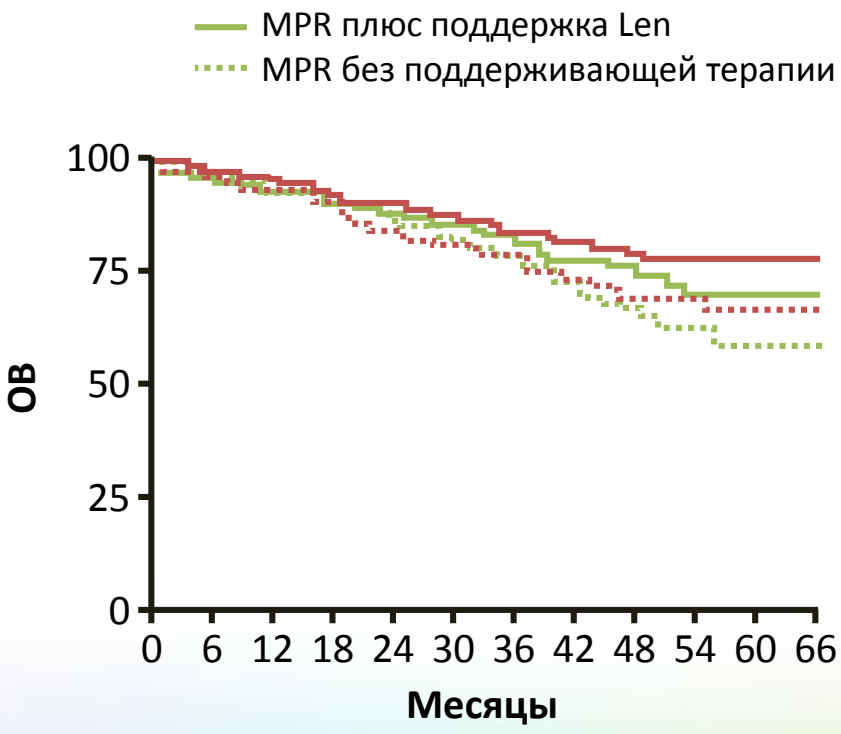
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2017, 11/28/16 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016, All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

Высокодозный мелфалан + АутоТГСК vs MPR у первичных пациентов с ММ

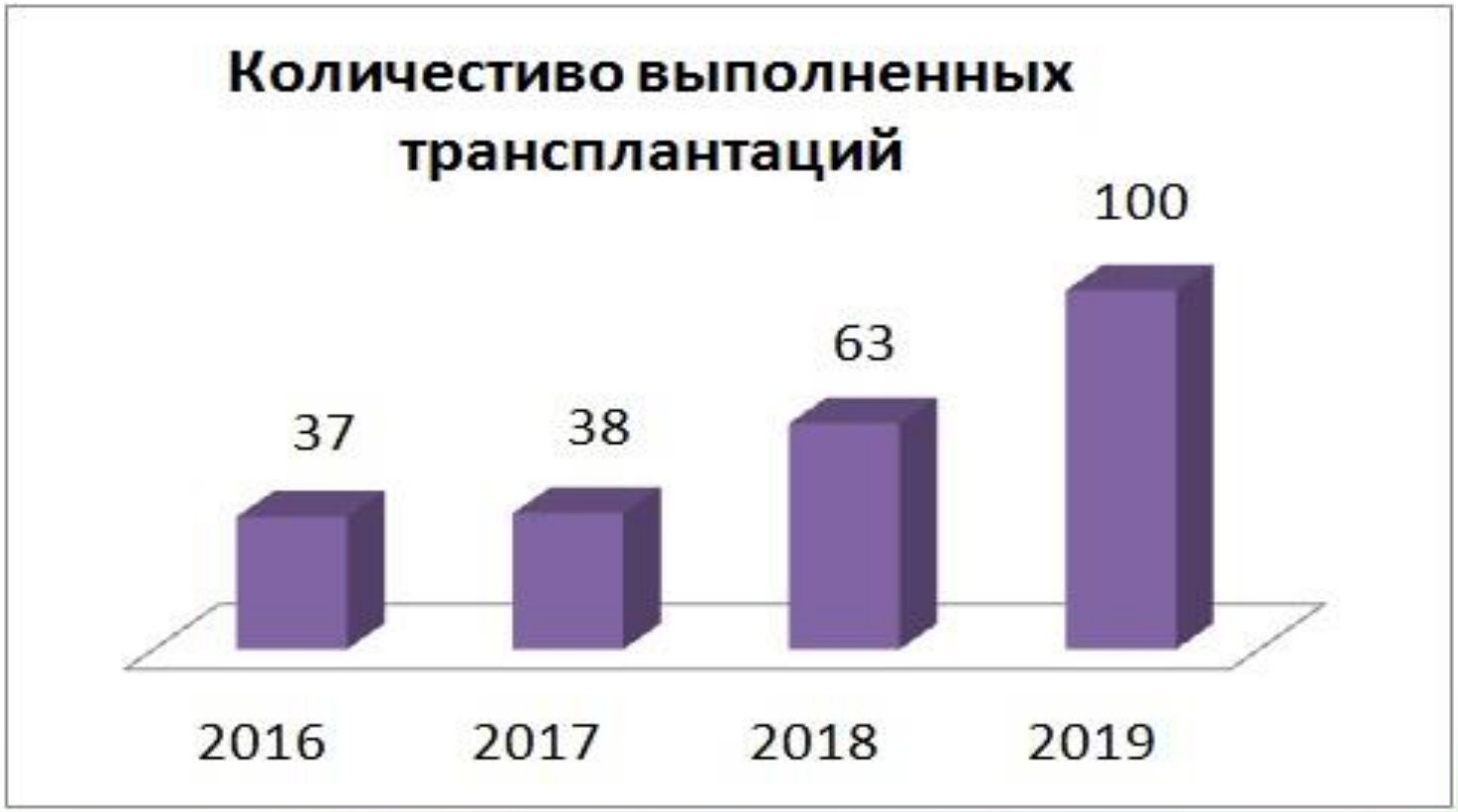
Рандомизированное контролируемое исследование III фазы для подтверждения значимости аутоТГСК (N = 273)



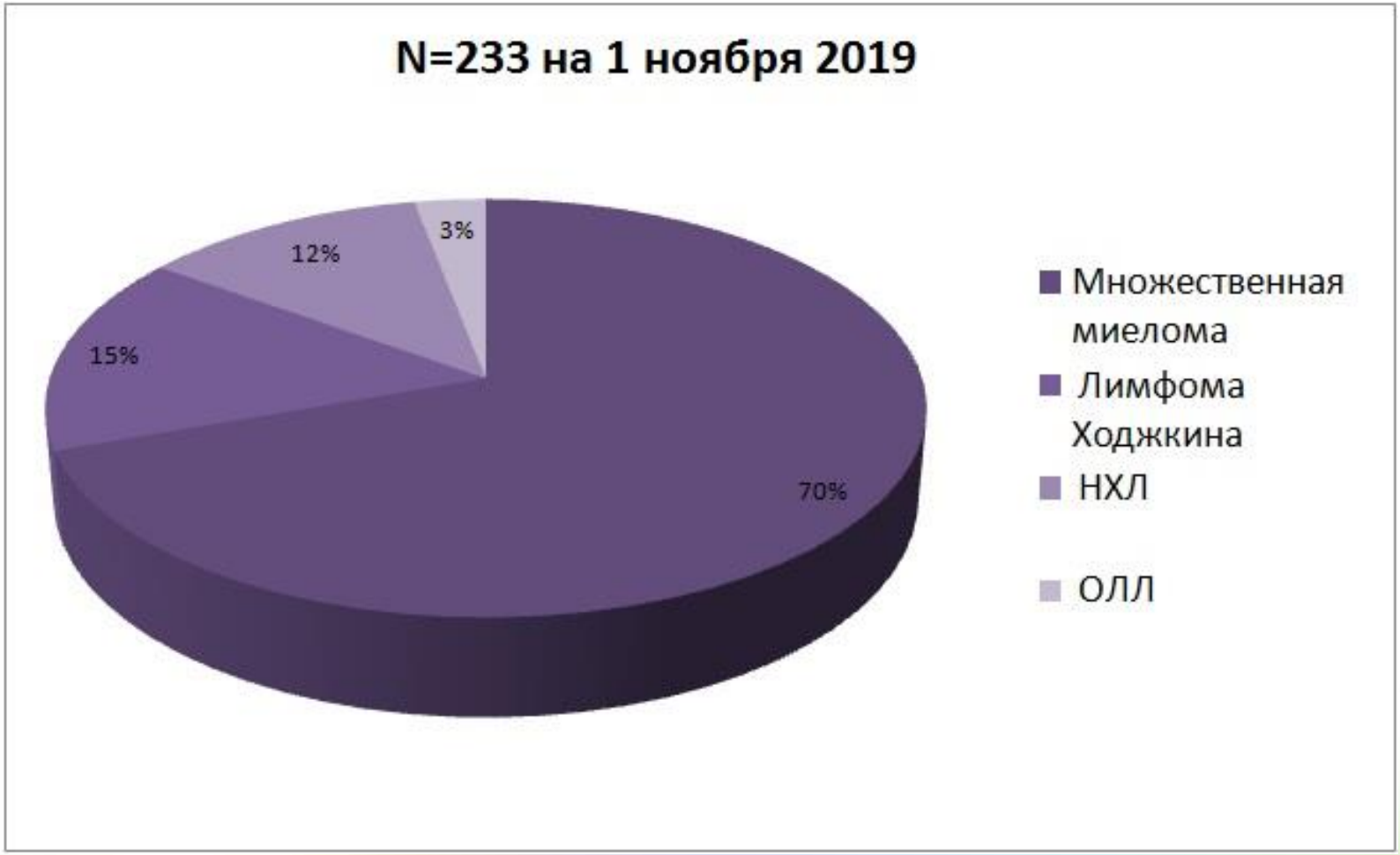


Palumbo A, et al. N Engl J Med. 2014 ;371:895-905.

За период с 2016 по ноябрь 2019 г в ГБУЗ ГКБ 52 ДЗМ выполнено более 230 трансплантаций аутологичных гемопоэтических стволовых клеток



Распределение по нозологиям



ВДХТ

- Большинство пациентов с ОХЧР и ПР перед аутоТСКК
- Мобилизация аутоПСКК: циклофосфамид 4г/м2 + ГКСФ 5 мг/кг
- Количество аферезов – 2 (1-4)
- Количество собранных аутоТСКК: 1,22 - 15,08 (медиана - $3,85*10^6$ CD34+клеток/кг)
- Режимы кондиционирования:
  - ✓ мелфалан 200 мг/$м^2$ (75%)
  - ✓ мелфалан 200 мг/$м^2$ + бендамустин 200 мг/$м^2$ (25%)
- Контрольное обследование через 100 дней после аутоТСКК:
  - ✓ Иммунохимическое исследование
  - ✓ ПЭТ/КТ
- По результатам обследования и с учетом данных исходного цитогенетического исследования – решение вопроса о проведении тандемной аутоСКК

Результаты

- ✓ Выполнено 162 аутоТСКК пациентам с множественной миеломой
- ✓ Тандемная аутоТСКК – 41 человек
- ✓ Возраст – 29 – 70 лет (медиана – 54 г)
- ✓ Медиана наблюдения – 12,5 мес.

	До аутоТСКК	После аутоТСКК (D+100)
ЧР	29 (17,9%)	17 (10,5%)
ОХЧР	83 (51,2%)	54 (33,3%)
ПР	50 (30,9%)	69 (42,6%)
Результат не оценен (после аутоТСКК менее 100 дней)		17 (10,5%)
TRM		5 (3,1%)
Прогрессия после 6 мес.		17(10,5%)
В т.ч смерть от прогрессии		5 (3,1%)

Почечная недостаточность при ММ

- Присутствует у 20-50% пациентов с впервые диагностированной ММ **(в ГКБ 52 – до 57%):**
- 2-4% диализ-зависимая ПН **(ГКБ 52 – до 15%)**
- При рецидиве ПН появляется у 25% пациентов, не имевших ее в дебюте
- На стандартной химиотерапии медиана выживаемости – 2 года
- По нашим наблюдениям – 70% пациентов с ММ и ПН – моложе 65 лет **(кандидаты на ВДХТ)**

1. Riccardi A, et al. Eur J Cancer 1991;27:1401-5
2. Abbott KC, et al. Clin Nephrol 2001;56:207-10
3. Tsakiris DJ, et al. Nephrol Dial Transplant 2010;25:1200-6
4. Augustson BM, et al. J Clin Oncol 2005;23:9219-26

АутоТСКК и ГД: токсичность

- 2004-2015
- Возраст 38-67 лет

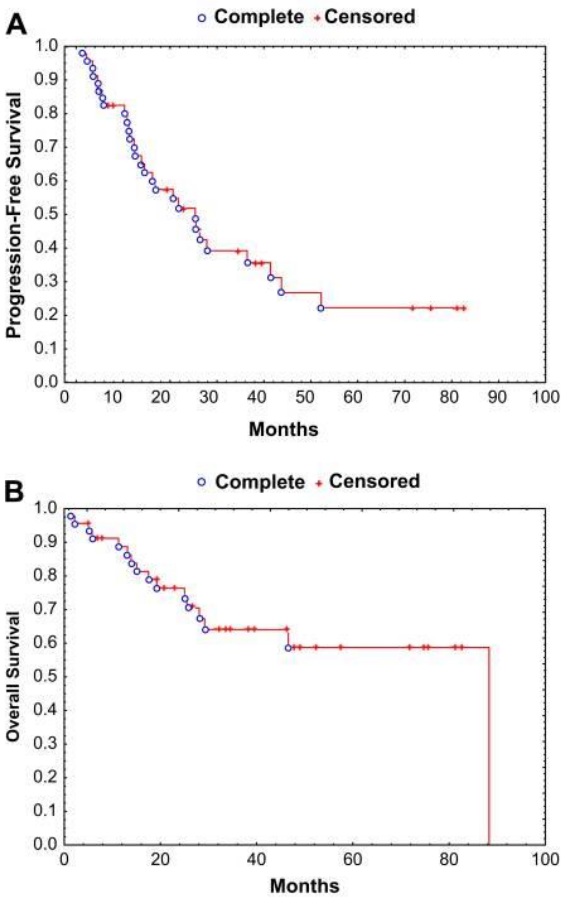
	ММ, без гемодиализа, ISS 3 (N=55)	ММ, Гемодиализ. ISS 3 (N=24)
Мукозит	55%	88%
Сепсис	51%	79%
Энтеропатия	38%	71%
Потребность в трансфузии ЭВ	36%	83%
Продолжительность госпитализации (медиана)	21 день	30 дней

Waszczuk-Gajda A. et al. Eur J Haematol. 2018 Oct;101(4):475-485.

АутоТСКК у пациентов с ПН

Сентябрь 1997 - сентябрь 2006 года

- 46 пациентов с ММ и ПН (креатинин >2 мг/дл), 10 из них зависимы от гемодиализа
- Медиана наблюдения выживших пациентов 34 месяца (диапазон: 5-81).
- Полный (CR) и частичный ответы (PR) после ауто-ГСКТ у 9 (22%) и 22 (53%) из 41 оцениваемого пациента с общей частотой ответов 75%.
- 2 пациента (4%) умерли в течение 100 дней после аутоТГСК.
- Негематологические побочные явления 2-4 степени - 18 пациентов (39%) (нарушения сердечного ритма, отек легких, гипербилирубинемия)
- Значительное улучшение функции почек (увеличение СКФ на 25% выше исходного уровня) наблюдалось у 15 пациентов (32%).
- 3-летняя беспрогрессивная выживаемость (PFS) 36%
- Общая выживаемость (OS) 64%



Gaurav C. Parikh et al. Biol Blood Marrow Transplant. Author manuscript; available in PMC 2014 Jul 28.

АутоТСКК у пациентов с диализзависимой ПН

- ✓ За период с 2016 по ноябрь 2019 г на базе ГБУЗ ГКБ 52 ДЗМ выполнены аутоТСКК 12 пациентам с множественной миеломой, находящимся на ПГД
- ✓ 2 пациентам выполнена тандемная аутоТСКК

Пол:
Женщины – 4 (33.3%)
Мужчины – 8 (66,7%)

Возраст:
43 – 62 г (медиана 51,5 лет)

Медиана наблюдения 12 мес.

Характеристика больных (N=12)

Парапротеин :

- ✓ BJ kappa – 6 (50%)
- ✓ BJ lambda – 2 (16,7%)
- ✓ BJ (?) (из других ЛПУ) – 2 (16,7%)
- ✓ G lambda + BJ lambda – 1 (8,3%)
- ✓ A lambda + BJ lambda – 1 (8,3%)

ISS:

- ✓ II – 1 пациент (8,3%)
- ✓ III – 11 пациентов (91,7%)

Цитогенетическое исследование:

- ✓ del p53 – 1 (8,3%)
- ✓ Амплификация 1q21 – 1 (8,3%)
- ✓ Не выявлено цитогенетических изменений – 6 (50%)
- ✓ Цитогенетическое исследование не проводилось – 4 (33,3%)

Индукционная терапия

- ✓ 1 линия (VD, VCD) – 5 (41,7%)
- ✓ 1 линия (VRD) – 1 (8,3%)
- ✓ 2 линии терапии - 6 (50%)

Общее количество курсов до аутоТСКК –
от 5 до 10 (медиана – 6,5)

Статус заболевания перед аутоТСКК

- ✓ Полная ремиссия: 4 (33,3%)
- ✓ Очень хорошая частичная ремиссия: 5 (41,7%)
- ✓ Частичная ремиссия: 3 (25%)

Мобилизация и сбор ПСКК

- Циклофосфамид + ГКСФ 5 мкг/кг

✓ 3 г/м2 – 7 пациентов (58,3%)

✓ 4 г/м2 – 5 пациентов (41,7%)

Количество сеансов афереза – 1 – 3 (медиана – 2)

- Медиана собранных ПСКК – $4,83*10^6$/кг CD34+ клеток

- 5 пациентам (41,7%) – собрано достаточное для проведения 2 аутоТСКК количество CD34+клеток

- 1 пациенту потребовалось дополнительное проведение мобилизации ПСКК ГКСФ на фоне стабильного кроветворения.

АутоТСКК

Режим кондиционирования

- ✓ Мелфалан 140 мг/м2 (N=9+1 тандем)
- ✓ Мелфалан 140 мг/м2 + бендамустин 200 мг/м2 (N=3+1 тандем)

Количество перелитых ПСКК

- ✓ Минимальное количество – 2,24*10^6 CD34+клеток
- ✓ Среднее количество перелитых ПСКК: 4,4*10^6 CD34+клеток

Проведение сеансов ГД в дни: -4, -2, 0, +1, далее – по потребности

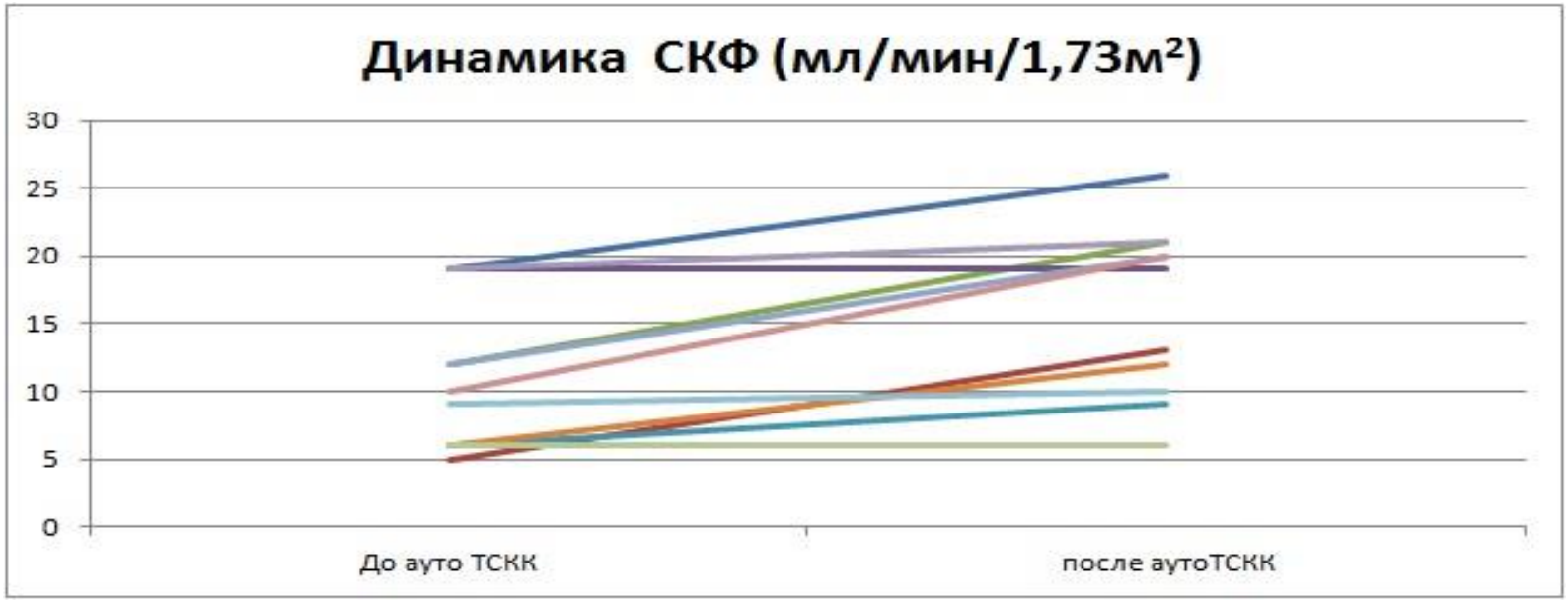
Результаты

	Возраст	ЦГ	ВДХТ	Статус до АутоТСКК	Статус после аутоТСКК (D+100)	Гемодиализ после аутоТСКК
1	ЛВ, 51	?	Mel 140 №2	ОХЧР	ПР	да
2	МН, 46	-	Mel 140	ОХЧР	ОХЧР	нет
3	ВС, 51	-	Mel 140 +ben 200	ЧР	ЧР	нет
4	ТА, 62	?	Mel 140	ПР	ПР	нет
5	КИ, 43	Del p53	Mel 140 +ben 200	ОХЧР	ПР	да
6	ЧА, 51	-	Mel 140	ОХЧР	ОХЧР	да
7	БИ, 52	Gain 1q21	Mel 140	ПР	ПР	нет
8	СТ, 60	-	Mel 140	ЧР	ОХЧР	нет
9	ХГ, 49	?	Mel 140	ПР	ПР	да
10	ХМ, 58	-	1. Mel 140 2. Mel 140 +ben 200	ЧР ОХЧР	ОХЧР D+50	нет
11	ЯМ, 54	-	Mel 140	ПР	D+50	да
12	НВ, 56	?	Mel 140 +ben 200	ОХЧР	D+30	нет

4 пациента (33,3%) – углубление ответа

7 пациентов (58,3%) – независимы от ГД после проведения ВДХТ

Почечная функция



СКФ до аутоТСКК

5 – 19 мл/мин/1,73м^2

(медиана -10 мл/мин/1,73м^2)

СКФ после аутоТСКК

6 – 26 мл/мин/1,73м^2

(медиана -19 мл/мин/1,73м^2)

АутоТСКК у пациентов старше 65 лет

- ✓ 8 пациентов: м/ж 3/5
- ✓ Среднее количество перелитых ПСКК: 4,4*10^6 CD34+клеток (1,22-10,53)

	Возраст	ЦГ	ВДХТ	Статус до ауто-ТСКК	Статус после ауто-ТСКК (Д+100)
1	Н.Т., 66	-	1. Mel 140 2. Mel 140+ ben 200	ОХЧР	ПР
2	Г.А., 68	моносомия 14, делеция локуса гена IGH/14q32, делеция 17p13/TP53, полисомия 17	1. Mel 140 2. Mel 140+ ben 200	ПР	ПР
3	В.Б., 70	-	1. Mel 140 2. Mel 140+ ben 200	ОХЧР	ПР
4	К.А., 66	изменений не выявлено	1. Mel 140	ПР	ПР
5	Б.В., 68	-	1. Mel 140	ПР	ПР
6	З.А., 66	-	1. Mel 140	ОХЧР	
7	К.С., 66	транслокация (11;14), делеция 13 q, моносомия 11	1. Mel 120	ПР	ПР
8	Л.И., 66	-	1. Mel 140	ОХЧР	ПР

Гематологическая токсичность

	ГД + (N=14)	Старше 65 лет (№ 11)	Общая выборка (N=162)
Восстановление лейкоцитов	+11 - +35 дни	+10- +20	+9 - +35 дни
Медиана периода восстановления лейкоцитов	17 дней	+15 дней	14,5 дней
Восстановление тромбоцитов	На +9 - +30 дни	+10- +15 дни	Медиана – 13 дней

Длительный агранулоцитоз (более 3 недель) – 2 из 12 пациентов (16,7%)

3 из 12 пациентов - персистирующая тромбоцитопения более 6 месяцев (гемотрансфузионная зависимость)

Осложнения

Инфекционные

	ГД + (N=14)	Старше 65 лет (№ 11)
Мукозит 1-2 ст Мукозит 3-4 ст	6 (43%) 8 (57%)	8 (70%)
Энтеропатия	9 (64%)	5 (45%)
Фебрильная нейтропения	14 (100%)	4 (36%)
Пневмония	3 (21%)	1 (9%)
Септицемия	3 (21%)	
Сепсис	3 (21%)	
Вирусные инфекции	4 (29%)	1 (9%)

Неинфекционные

	ГД + (N=14)	Старше 65 лет (№ 11)
ЖКК	1	
Токсическая кардиомиопатия	1	1

Алгоритм терапии первой линии для больных не кандидатов на ауто-ТСКК

“R-CHOP” для ММ

Рецидив/резистентность	даратумумаб/ леналидомид/ дексаметазон[1] фаза 1/2	SAR650984/ леналидомид/ дексаметазон[2] фаза 1b	элотузумаб/ леналидомид/ дексаметазон[3] фаза 1b/2
ОО	**100%**	**66%**	**61%**
ПР	31%	8% (сПР)	10
ОХЧО	46%	29%	31
ЧР	23%	25%	20
МО	-	4%	-

1. Plesner, ASH 2014, abstr 84
2. Martin, ASH 2014, abstr 83
3. Richardson, ASH 2014, abstr 32

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

MYELOMA THERAPY[a-c,e-g,i,j]

PRIMARY THERAPY FOR NON-TRANSPLANT CANDIDATES
Preferred Regimens
• Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1)[n]
• Daratumumab[m]/lenalidomide/dexamethasone (category 1)
• Lenalidomide/low-dose dexamethasone (category 1)[k,q]
• Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone[h]
Other Recommended Regimens
• Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone
• Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone
• Daratumumab[m]/bortezomib/melphalan/prednisone (category 1)
Useful In Certain Circumstances
• Bortezomib/dexamethasone[k]
• Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone
• Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone[l]

MAINTENANCE THERAPY
Preferred Regimens
• Lenalidomide[o] (category 1)
Other Recommended Regimens
• Bortezomib
Useful In Certain Circumstances
• Bortezomib/lenalidomide

[a] Selected, but not inclusive of all regimens.
[b] See Supportive Care Therapy (MYEL-G).
[c] Subcutaneous bortezomib is the preferred method of administration.
[e] See Management of Renal Disease in Multiple Myeloma (MYEL-H).
[f] Frailty assessment should be considered in older adults. See NCCN Guidelines for Older Adult Oncology.
[g] Both weekly and twice-weekly dosing schemas for bortezomib may be appropriate and acceptable. [h] Preferred primarily as initial treatment in patients with acute renal insufficiency or those who have no access to bortezomib/lenalidomide/dexamethasone. Consider switching to bortezomib/lenalidomide/ dexamethasone after renal function improves.
[i] Carfilzomib can be used once or twice weekly and at different doses.
Treatment option for patients with renal insufficiency and/or peripheral neuropathy.
[m] Daratumumab may interfere with serologic testing and cause false-positive indirect Coombs test. Type and screen should be performed before using daratumumab.
[o] There appears to be an increased risk for secondary cancers, especially with lenalidomide maintenance following transplant. The benefits and risks of maintenance therapy vs. secondary cancers should be discussed with patients.
[p] This is the only regimen shown to have overall survival benefit.
[q] Continuously until progression. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 2.2020, 10/09/2019 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

1 линия для пациентов не кандидатов для ТКМ

	FIRST[1,2]		SWOG S077[a,3]		VRd-Lite[4]	ALCYONE[5]		VISTA[6-8]	
	Rd[b]	MPT	VRd	Rd	VRd-Lite	D-VMP	VMP	VMP	MP
Медиана follow-up, мес.	45,5[C]		55		30	27,8		16,3	
Медиана ВБП, мес.	**26,0**	**21,9**	**43**	**30**	**35,1**	**NR**	**19,1**	**18,3**	**14,0**
ОР для ВБП (95% ДИ) p-value	**0,69 (0,59-0,80) p<0,001**		**0,71 (0,56-0,91)[d] p=0,0018**		**NA**	**0,43 (0,35-0,54) p<0,0001**		**0,61 (0,49-0,76) p=0,00001**	
ОО, %	81	67	82	72	86	91	74	74	39
≥ОХЧО	48	30	44	32	66	73	50	41	8
≥ПО	21[e]	12[e]	16	8	44[e]	45	25	33[e]	4[e]
МОБ-негативность (10^{-5}), %	NA	NA	NA	NA	NA	27	7	NA	NA
Медиана ОВ, мес.	**59,1[g]**	**49,1[g]**	**75**	**64**	**NR**	**NA**	**NA**	**56,4[f]**	**43,1[f]**
ОР для ОВ (95% ДИ) p-value	0,78 (0,67-0,92) p=0,0023		0,71 (0,52-0,96) p=0,0250		NA	NA		0,69 p=0,0004	

[a] Исследование включало кандидатов (69%) и не кандидатов на трансплантацию (31%)
[b] Rd до прогрессии заболевания
[c] медиана follow-up для выживших пациентов
[d] 96% доверительный интервал
[e] уровень ПО
[f] медиана follow-up 60.1 месяцев
[g] медиана follow-up 67 месяцев

1. Hulin C, et al. *J Clin Oncol.*2016;34(30):3609-3617.
2. Facon T, et al. *Blood.*2018;131(3):301-310.
3. Durie BG, et al. *Lancet.*2017;389(10068):519-527.
4. O'Donell EK, et al. *Br J Haematol*. 2018;182(2): 222–230.
5. Dimopoulos MA, ASH 2018.
6. San Miguel JF, et al. *N Engl J Med.*2008;359(9):906-917.
7. VELCADE® (bortezomib) for injection [package insert]. Cambridge, MA: Millennium Pharmaceuticals; 2017.
8. San-Miguel JF, ASH 2011.

Исследование ALCYONE

ДАРЗАЛЕКС + бортезомиб + мелфалан + преднизолон (DVMP)

ALCYONE: дизайн исследования[1,2]

Критерии включения:

- Пациенты с ВДММ, не кандидаты на АТСК
- ECOG 0-2
- Клиренс креатинина ≥40 мл/мин
- Отсутствие периферической нейропатии или нейропатической боли ≥2 степени

1:1 рандомизация (n = 706)

VMP × 9 циклов (n = 356)

Бортезомиб: 1.3 мг/м² – п/к
Цикл 1: 2 раза в неделю
Циклы 2-9: 1 раз в неделю
Мелфалан: 9 мг/м² – п/о в дни 1-4
Преднизолон: 60 мг/м² – п/о в дни 1-4

D-VMP × 9 циклов (n = 350)

Даратумумаб: 16 мг/кг – в/в
Цикл 1: еженедельно
Циклы 2-9: каждые 3 недели
+
VMP

D
циклы 10+

16 мг/кг – в/в

Каждые 4 недели до прогрессии

Наблюдение на предмет прогрессии заболевания и выживаемости

Первичная конечная точка:

- ВБП

Вторичные конечные точки:

- ОО
- ≥ОХЧО
- ≥ПО
- МОБ (NGS; 10^{-5})
- ОВ
- Безопасность

Циклы 1-9: 6-недельные (42-дневные) циклы
Циклы 10+: 4-недельные (28-дневные) циклы

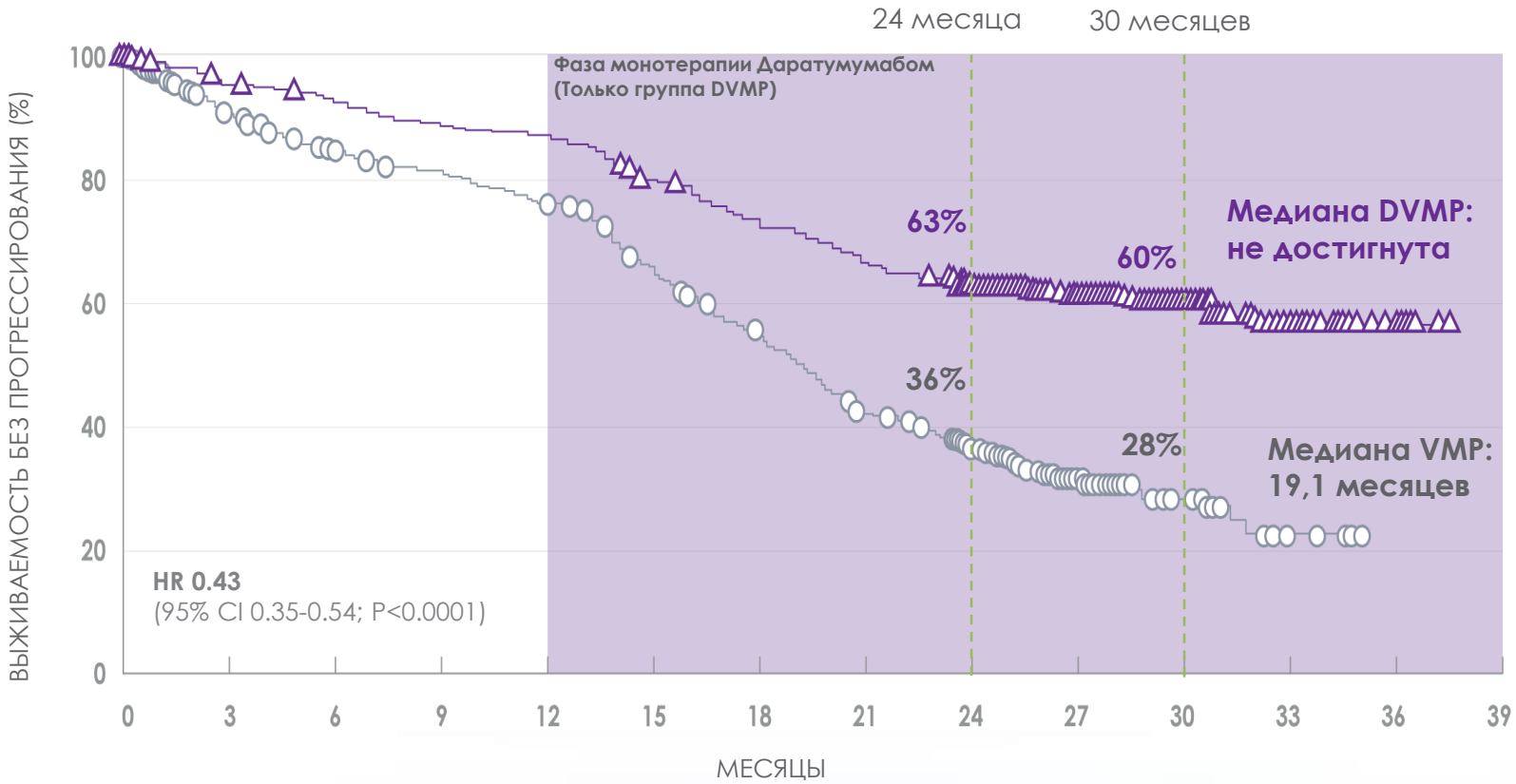
DVMP, ДАРЗАЛЕКС + бортезомиб + мелфалан + преднизолон; VMP, бортезомиб + мелфалан + преднизолон, в/в – внутривенно, п/к – подкожно, п/о – перорально, ВДММ – впервые диагностированная множественная миелома, АТСК – аутологичная трансплантация стволовых клеток, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОО – общий ответ, ОХЧО – очень хороший частичный ответ, ПО – полный ответ, МОБ – минимальная остаточная болезнь, ОВ – общая выживаемость.

ДАРЗАЛЕКС
даратумумаб
концентрат для приготовления раствора для инфузий

1. Mateos M-V, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med. 2018;378:518-528.
2. Mateos M-V, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med. 2018;378:518-528. Supplementary Appendix.

DVMP ВБП

Медиана follow-up – 27,8 месяца[2]

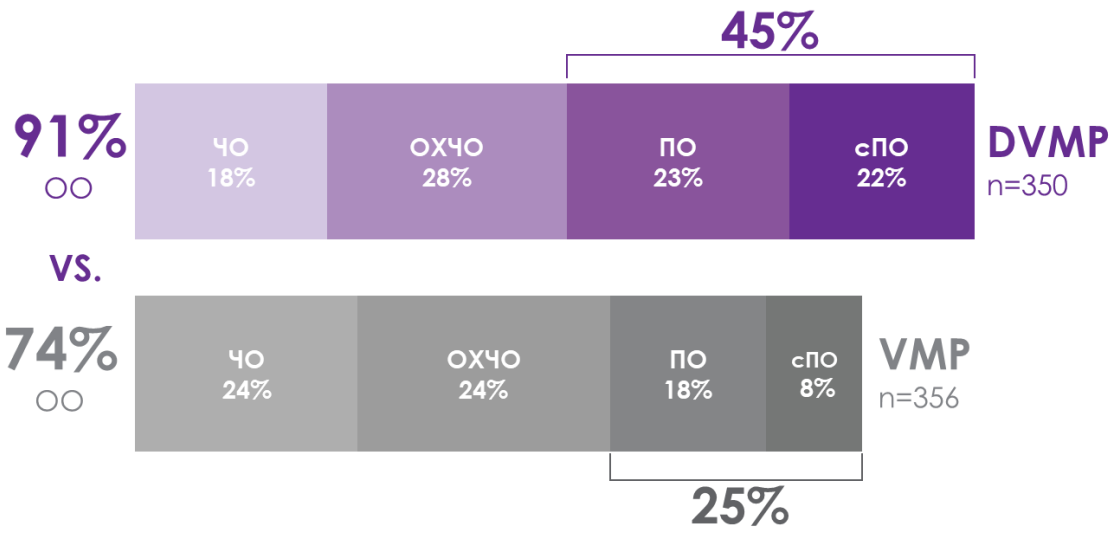


1. Mateos M-V, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med. 2018;378:518-528.
2. Dimopoulos MA, et al. One-year Update of a Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (D-VMP) Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (VMP) in Patients (Pts) With Transplant-ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): ALCYONE. Oral presentation presented at ASH 2018; San-Diego, California, USA. https://ir.genmab.com/static-files/6b8046a9-010f-4ed6-ba19-86faed7b6d71

ДАРЗАЛЕКС
даратумумаб
концентрат для приготовления раствора для инфузий

DVMP ПО

Медиана длительности ответа – не достигнута vs. 21,1 месяца[2]



*Критерии сПО включали критерии ПО плюс нормальное соотношение легких цепей и отсутствие клональных плазматических клеток по результатам ИГХ или ИФ анализа или двух-четырехцветной проточной цитометрии.[1]

DVMP, ДАРЗАЛЕКС + бортезомиб + мелфалан + преднизолон; ≥ПО – полный ответ или лучше; ПО - полный ответ; ИГХ - иммуногистохимический;
ИФ - иммунофлуоресцентный; ЧО - частичный ответ; сПО - строгий полный ответ; ОХЧО - очень хороший частичный ответ; VMP, бортезомиб + мелфалан + преднизолон.

>2x ПО

В 2 раза больше пациентов достигают полного ответа[1]

Значительно больше пациентов достигли глубокого ответа на DVMP по сравнению с VMP в первой линии терапии[1,2]

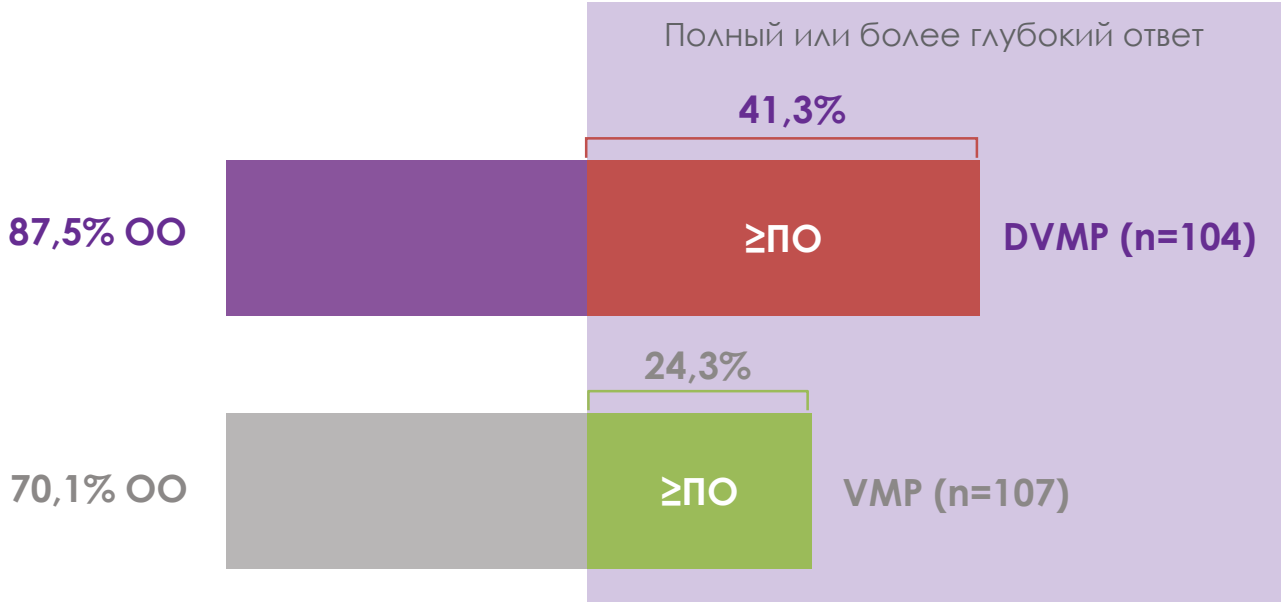
ДАРЗАЛЕКС
даратумумаб
концентрат для приготовления раствора для инфузий

1. Mateos M-V, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med. 2018;378:518-528.
2. Dimopoulos MA, et al. One-year Update of a Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (D-VMP) Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (VMP) in Patients (Pts) With Transplant-ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): ALCYONE. Oral presentation presented at ASH 2018; San-Diego, California, USA. https://ir.genmab.com/static-files/6b8046a9-010f-4ed6-ba19-86faed7b6d71

DVMP ПО

Пожилые пациенты ≥75 лет

Медиана follow-up – 16,5 месяца[1]



2x ПО

В 2 раза больше пациентов достигают полного ответа[1]

Пациенты ≥75 лет чаще достигают глубоких ответов на терапию DVMP по сравнению с VMP, что сопоставимо с ITT-популяцией[1]

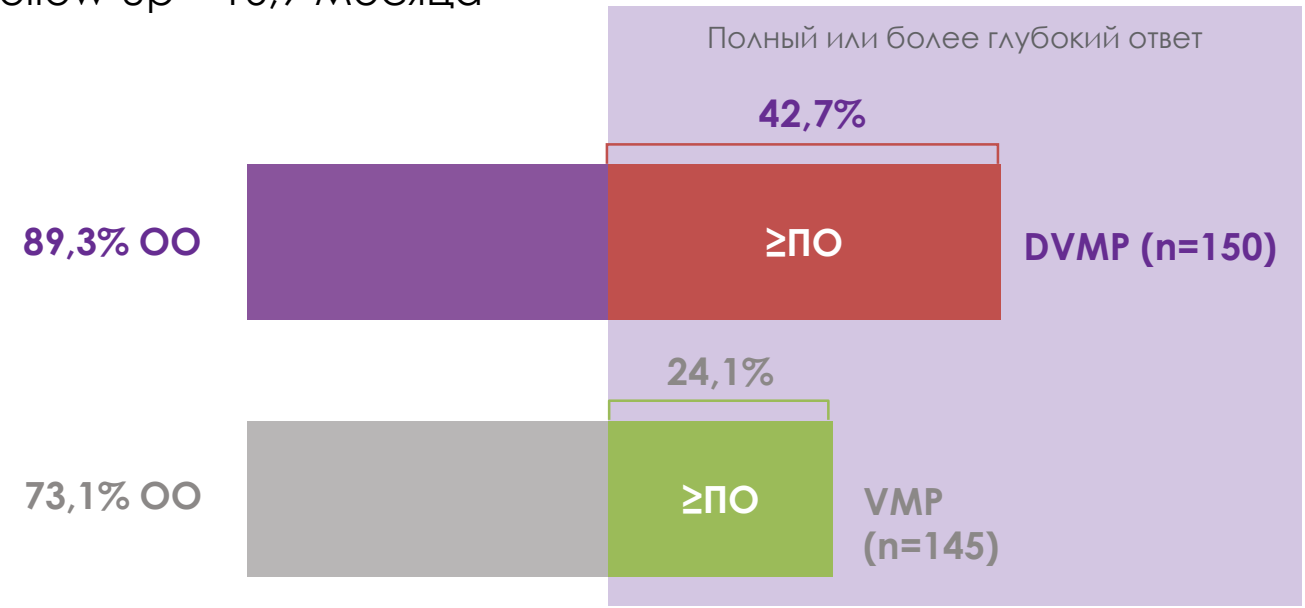
ДАРЗАЛЕКС
даратумумаб
концентрат для приготовления раствора для инфузий

1. Cavo M, et al. Oral presentation S107 presented at EHA Congress, Stockholm, Sweden, 2018.

DVMP ПО

Пациенты с почечной недостаточностью (CrCl 30-60 мл/мин)

Медиана follow-up – 16,9 месяца[1]



2 ПО x

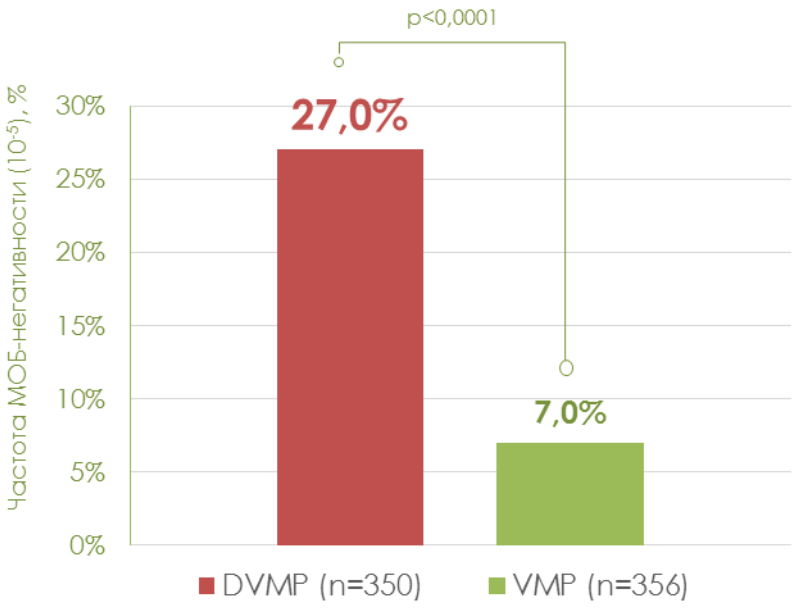
В 2 раза больше пациентов достигают полного ответа[1]

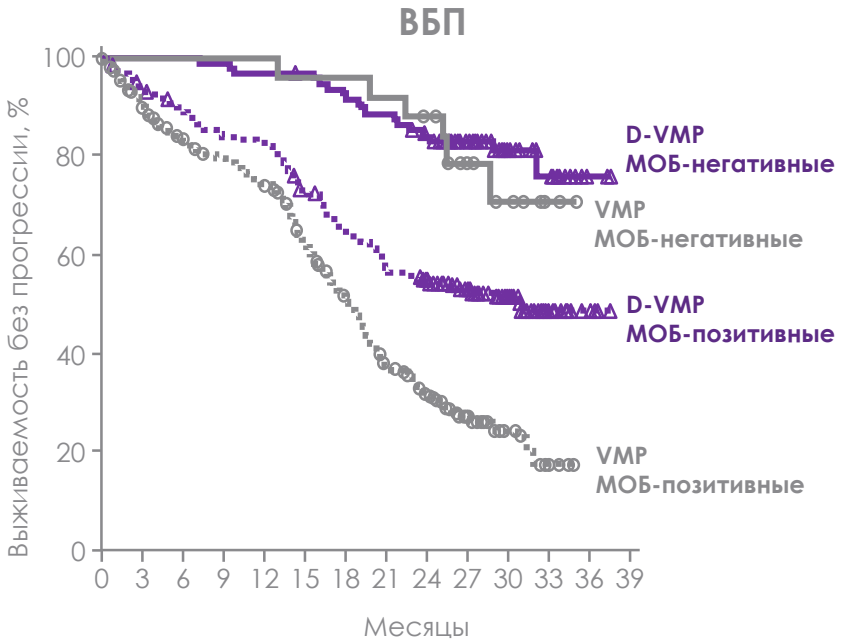
Пациенты с почечной недостаточностью (CrCl ≤60 мл/мин) чаще достигают глубоких ответов на DVMP, что сопоставимо с ITT-популяцией[1]

ДАРЗАЛЕКС
даратумумаб
концентрат для приготовления раствора для инфузий

1. Cavo M, et al. Encore Poster presented at the annual meeting of The German, Austrian, and Swiss Associations of Hematology and Medical Oncology (DGHO) Vienna, Austria, Sept 28 – Oct 2, 2018.

DVMP МОБ





4x МОБ-

В 4 раза больше пациентов достигают МОБ-негативности[1,2]

Значительно больше пациентов достигли наиболее глубокого ответа на терапию, что отразилось в увеличении ВБП[1,2]

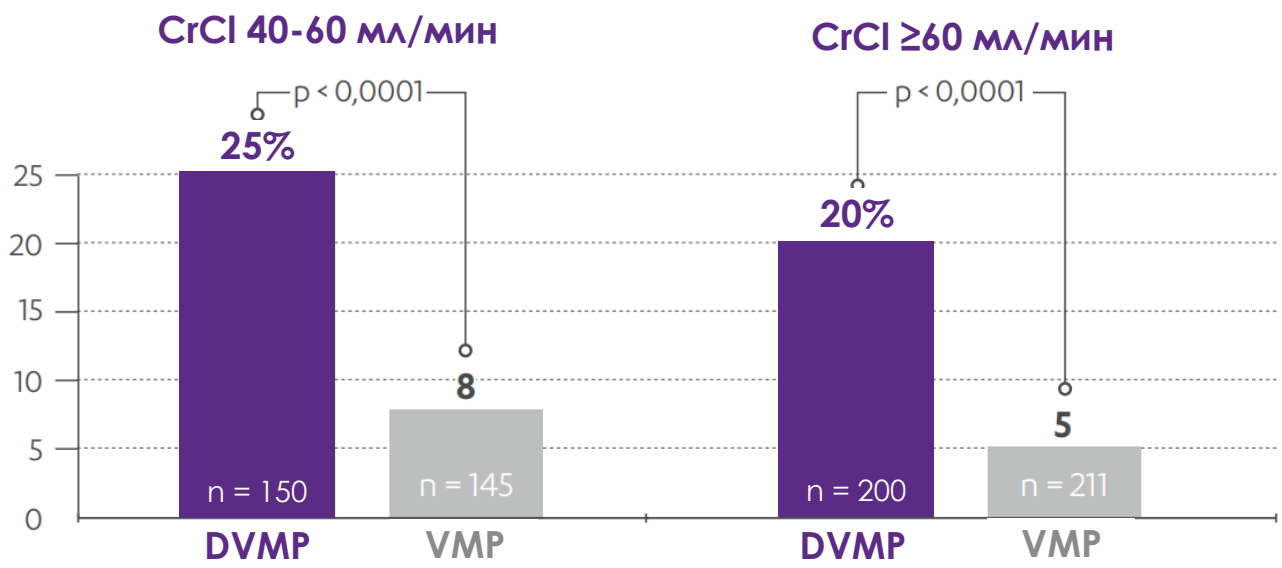
ДАРЗАЛЕКС
даратумумаб
концентрат для приготовления раствора для инфузий

1. Mateos M-V, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med. 2018;378:518-528.
2. Dimopoulos MA, et al. One-year Update of a Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (D-VMP) Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (VMP) in Patients (Pts) With Transplant-ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): ALCYONE. Oral presentation presented at ASH 2018; San-Diego, California, USA. https://ir.genmab.com/static-files/6b8046a9-010f-4ed6-ba19-86faed7b6d71

DVMP МОБ

Пациенты с почечной недостаточностью (CrCl ≤60 мл/мин)

Медиана follow-up – 16,5 месяца[1]



>3x МОБ-

В 3 раза больше пациентов достигают МОБ-негативности[1]

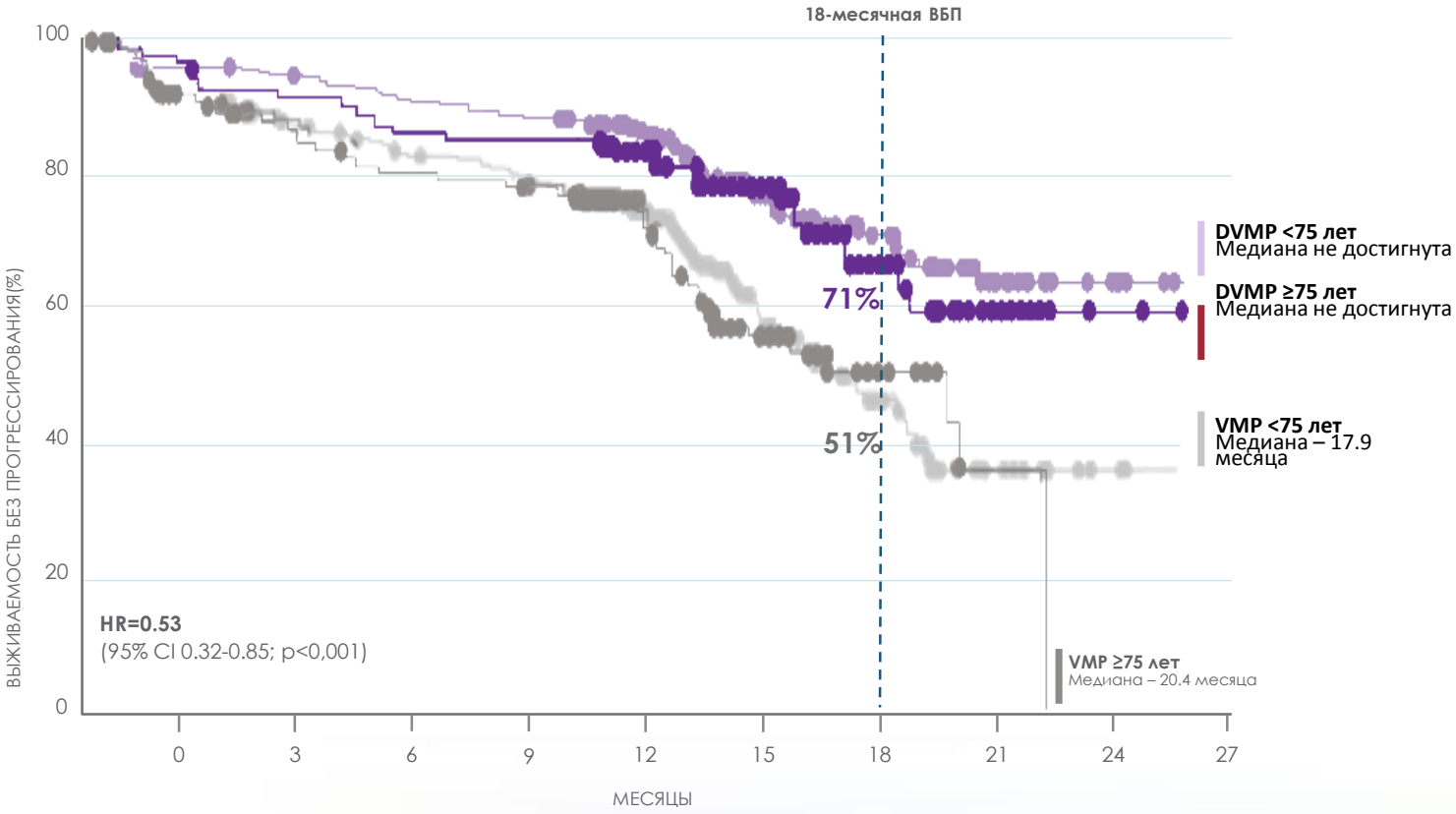
Значительно больше пациентов достигли наиболее глубокого ответа на терапию, что отразилось в увеличении ВБП[1]

ДАРЗАЛЕКС
даратумумаб
концентрат для приготовления раствора для инфузий

1. Cavo M, et al. Oral presentation S107 presented at EHA Congress, Stockholm, Sweden, 2018.

DVMP ВБП
у пожилых пациентов ≥75 лет

Медиана наблюдения – 16,5 месяца[1]



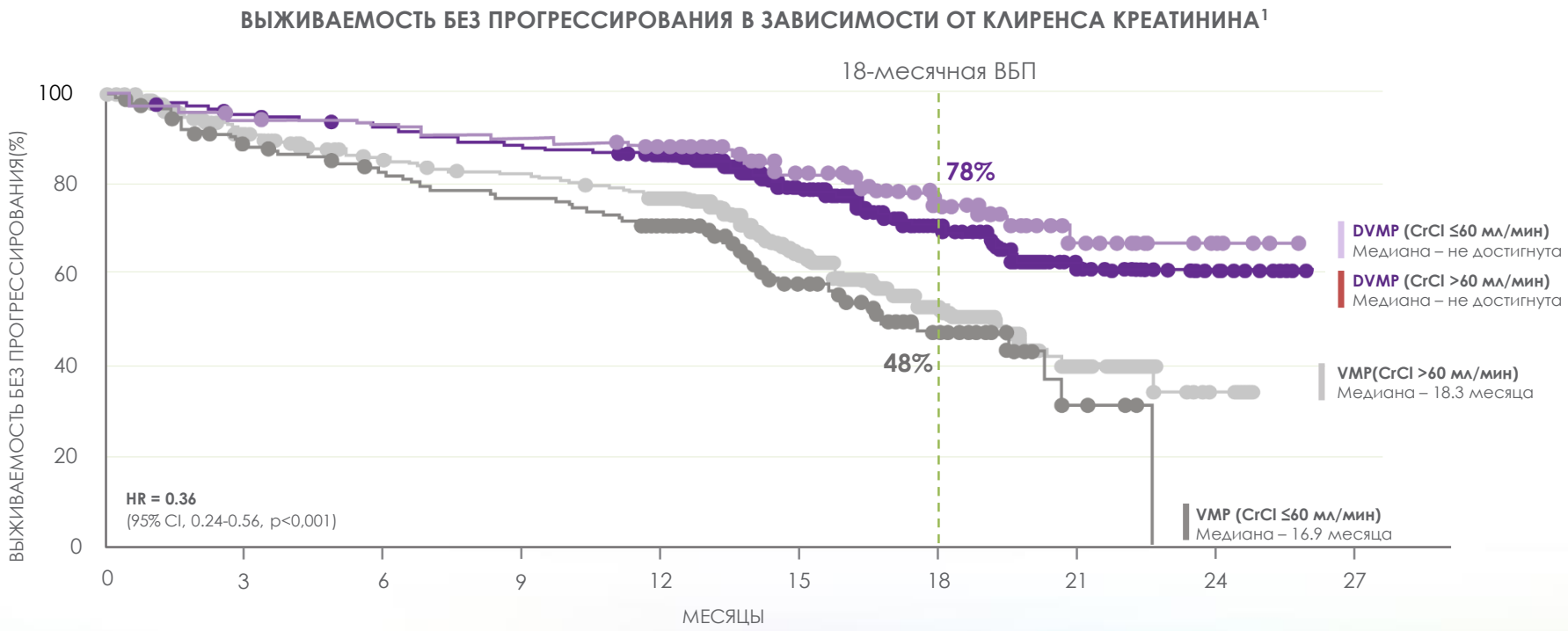
1. *Cavo M, et al. Oral presentation S107 presented at EHA Congress, Stockholm, Sweden, 2018.*

ДАРЗАЛЕКС
даратумумаб
концентрат для приготовления раствора для инфузий

DVMP ВБП

у пациентов с почечной недостаточностью (CrCl 30-60 мл/мин)

Медиана follow-up – 16,9 месяца[1]

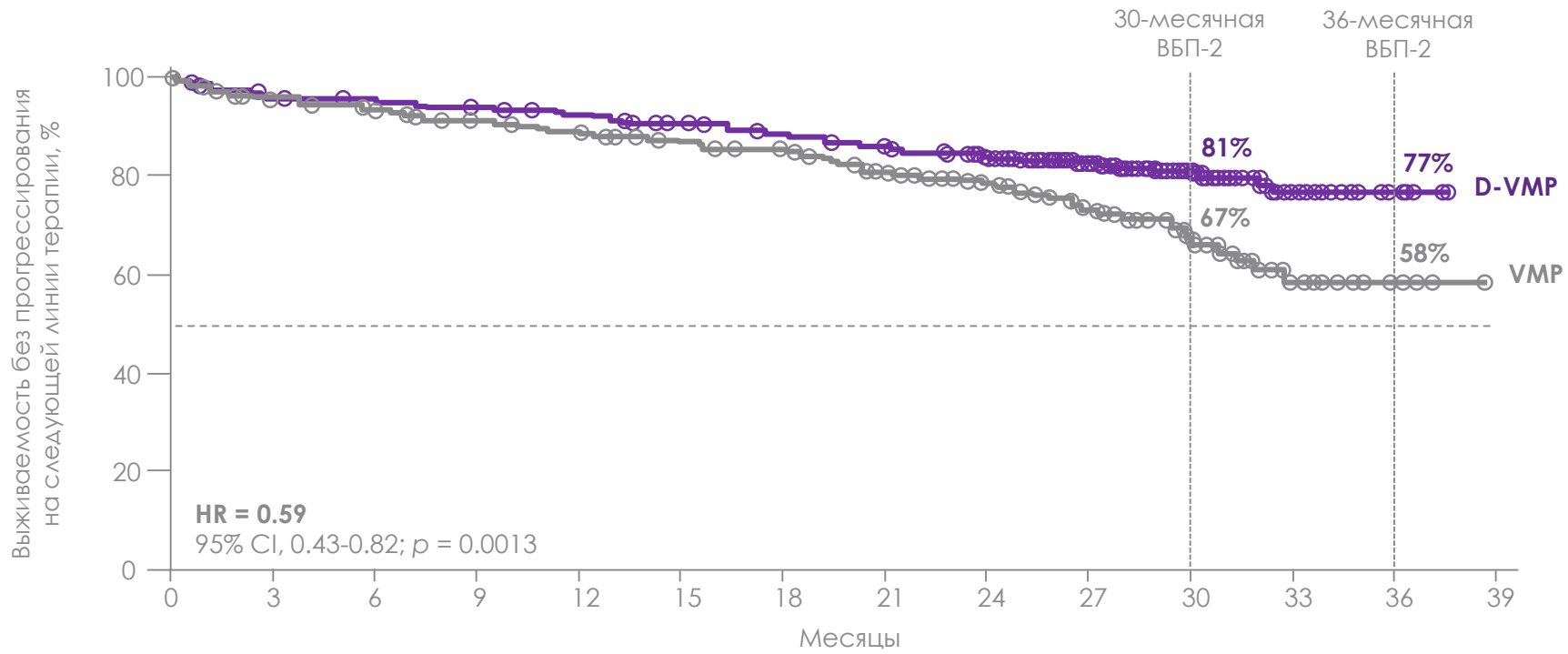


1. Cavo M, et al. Encore Poster presented at the annual meeting of The German, Austrian, and Swiss Associations of Hematology and Medical Oncology (DGHO) Vienna, Austria, Sept 28 – Oct 2, 2018.

ДАРЗАЛЕКС
даратумумаб
концентрат для приготовления раствора для инфузий

DVMP OB

Медиана follow-up – 27,8 месяца[2]



No. at risk

VMP	356	323	308	294	285	275	264	244	213	123	62	21	4	0
D-VMP	350	327	323	317	310	300	290	280	265	172	90	38	9	0

1. Mateos M-V, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med. 2018;378:518-528.
2. Dimopoulos MA, et al. One-year Update of a Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (D-VMP) Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (VMP) in Patients (Pts) With Transplant-ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): ALCYONE. Oral presentation presented at ASH 2018; San-Diego, California, USA. https://ir.genmab.com/static-files/6b8046a9-010f-4ed6-ba19-86faed7b6d71

ДАРЗАЛЕКС
даратумумаб
концентрат для приготовления раствора для инфузий

Заключение

- Ауто-трансплантация-стандарт первой линии терапии множественной миеломы.
- Пациентам с ПГД и старшей возрастной группы может быть выполнен этот метод лечения.
- Для некандидатов появились схемы терапии, которые позволяют добиться длительных глубоких ответов.
- Добавление даратумумаба к терапии леналидомидом и дексаметазоном значимо продлевает выживаемость без прогрессии.
- Добавление даратумумаба к терапии леналидомидом и дексаметазоном повышает частоту выраженность и длительность ответа на лечение. В том числе у пациентов старшей возрастной группы и у пациентов с почечной недостаточностью.

1. Mateos M-V, et al. Poster presented ASH 2018; #3270. https://ir.genmab.com/static-files/6b8046a9-010f-4ed6-ba19-86faed7b6d71