

Современные терапевтические подходы и стратификация пациентов с рефрактерной/рецидивной множественной миеломой: реальность и перспективы

Поп В.П. к.м.н

**Главный военный клинический госпиталь
им. акад. Н.Н. Бурденко**

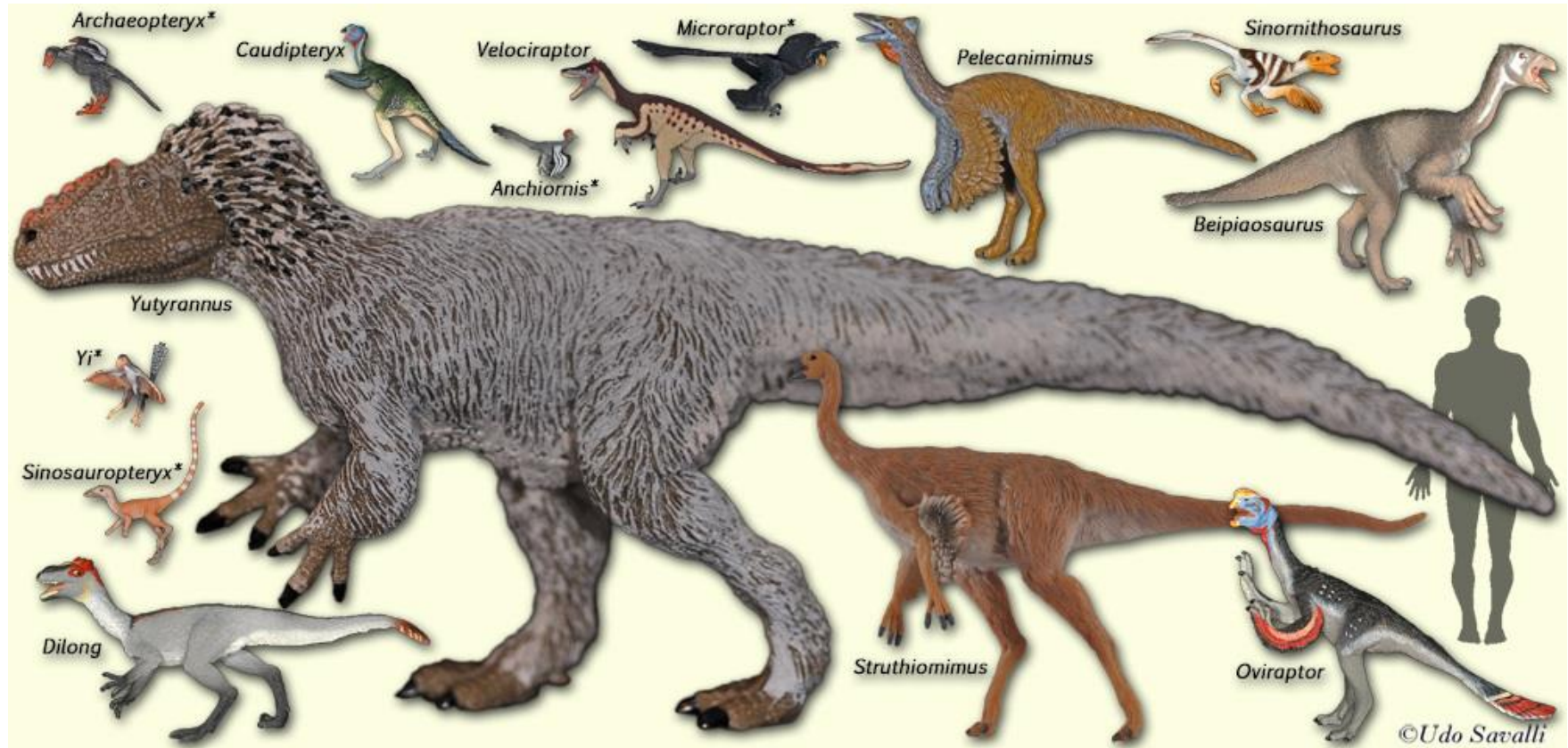
Москва, 2020

Материал подготовлен в рамках осуществления научной деятельности при поддержке компании Санофи.
Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено в данной презентации исключительно в научных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских работников. **SARU.ISX.20.03.0574**

Клинико-биологические сущности плазмоклеточных заболеваний

ИНДОЛЕНТНЫЕ	АГРЕССИВНЫЕ	ВЫСОКОАГРЕССИВНЫЕ
Вялотекущая ММ низкого риска	ММ промежуточного и стандартного риска, вялотекущая ММ ультравысокого риска	Плазмоклеточный 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



Стратификация **цитогенетического** 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 плазмocyта
- Профиль экспрессии генов
 - Высокий риск

Стандартный риск

Все остальные, включая:

- Трисомии
- t(11;14)
- t(6;14)

Цитогенетический риск: практическое значение

- У пациентов с высоким риском триплетная комбинация лекарств является наиболее подходящим выбором
- За исключением мутации V600E BRAF (присутствующей у 3% пациентов) при ММ в настоящее время нет никакой другой поддающейся терапии мутации
- Ингибитор BCL2 венетоклакс, по-видимому, очень эффективен у пациентов с транслокацией t (11; 14) (20% пациентов)
- Наиболее частые мутации при ММ включают гены KRAS и NRAS (по 20-25% каждый), однако на сегодняшний день нет хороших клинически доступных RAS-ингибиторов, что исключает таргетную терапию

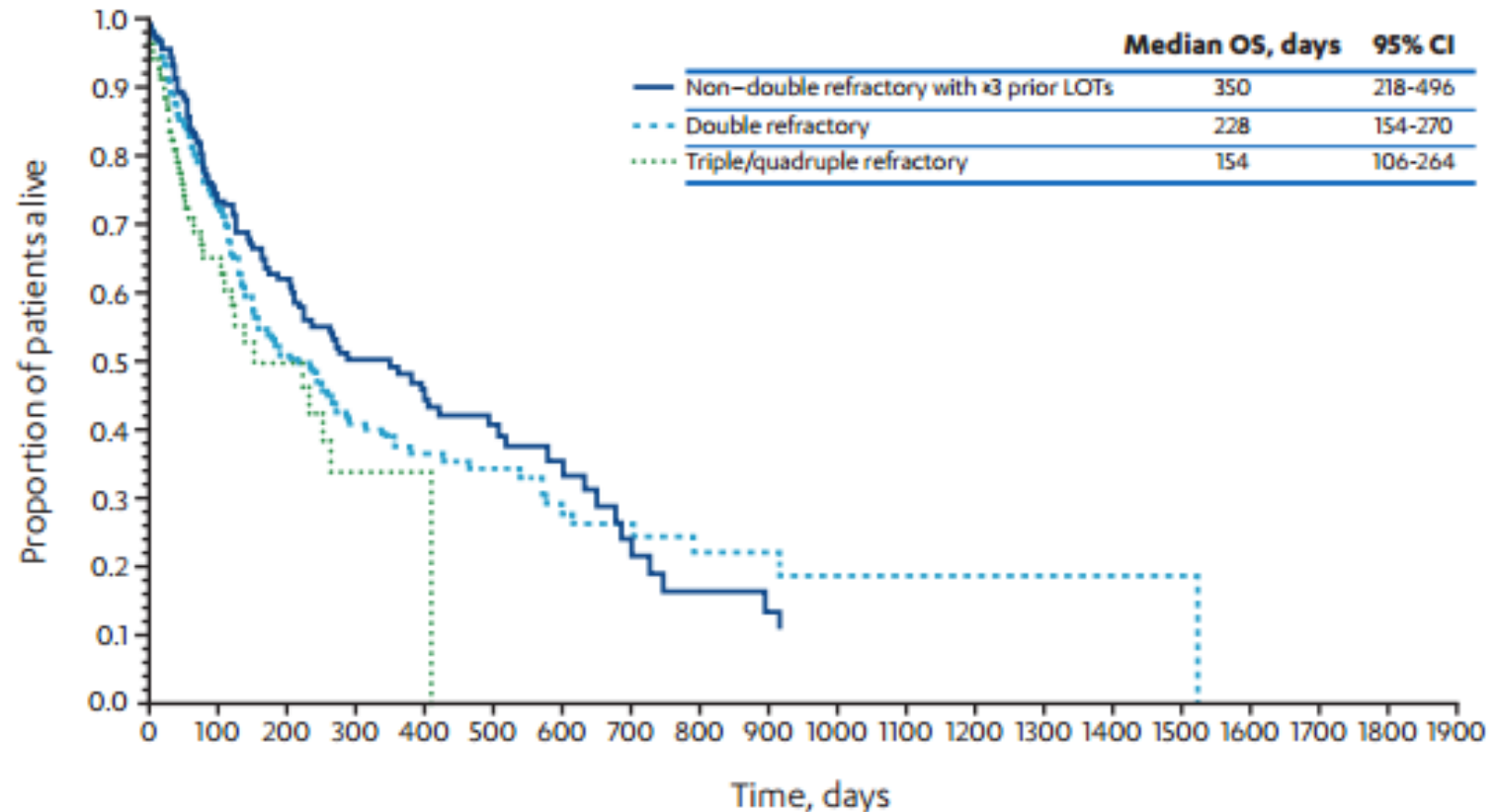
Рефрактерность к различным препаратам: основные механизмы

- К алкилирующим агентам: экспрессия гена MAGE-A
- К глюкокортикостероидам: мутации глюкокортикоидного рецептора (NR3C1, RASD1)
- К ингибиторам протеасомы: мутация β 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 β_2 -микроглобулина – предотвращает распознавание миеломных клеток опухолеспецифичными CD8+ Т-лимфоцитами
- К терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CART): ускользания мишени для воздействия

Двойная, тройная, квадро- 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 квадрорефрактерности (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 квадрорефрактерность – у 2%
- Выявлено также наличие пента-рефрактерности...

Выживаемость при двойной, тройной/квadrорефрактерности



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

Рецидивы в клинических исследованиях

- Рецидив, но не рефрактерность: стандартные критерии (повышение М-протеина на 25%, новые очаги поражения ММ...)
- Рецидив и рефрактерность: отсутствие ответа на «терапию спасения» или прогрессирование в течение 60 дней после завершения последней терапии у больных, которые достигли не менее минимального ответа
- Первичная рефрактерность: пациенты, не достигшие даже минимального ответа после индукционной терапии

Rajkumar SV et al. Lancet Oncol. 2014;15:e538-48.

Rajkumar SV. Am J Hematol. 2016;91:719-34.

Anderson KC et al. Leukemia. 2008;22:231-9.

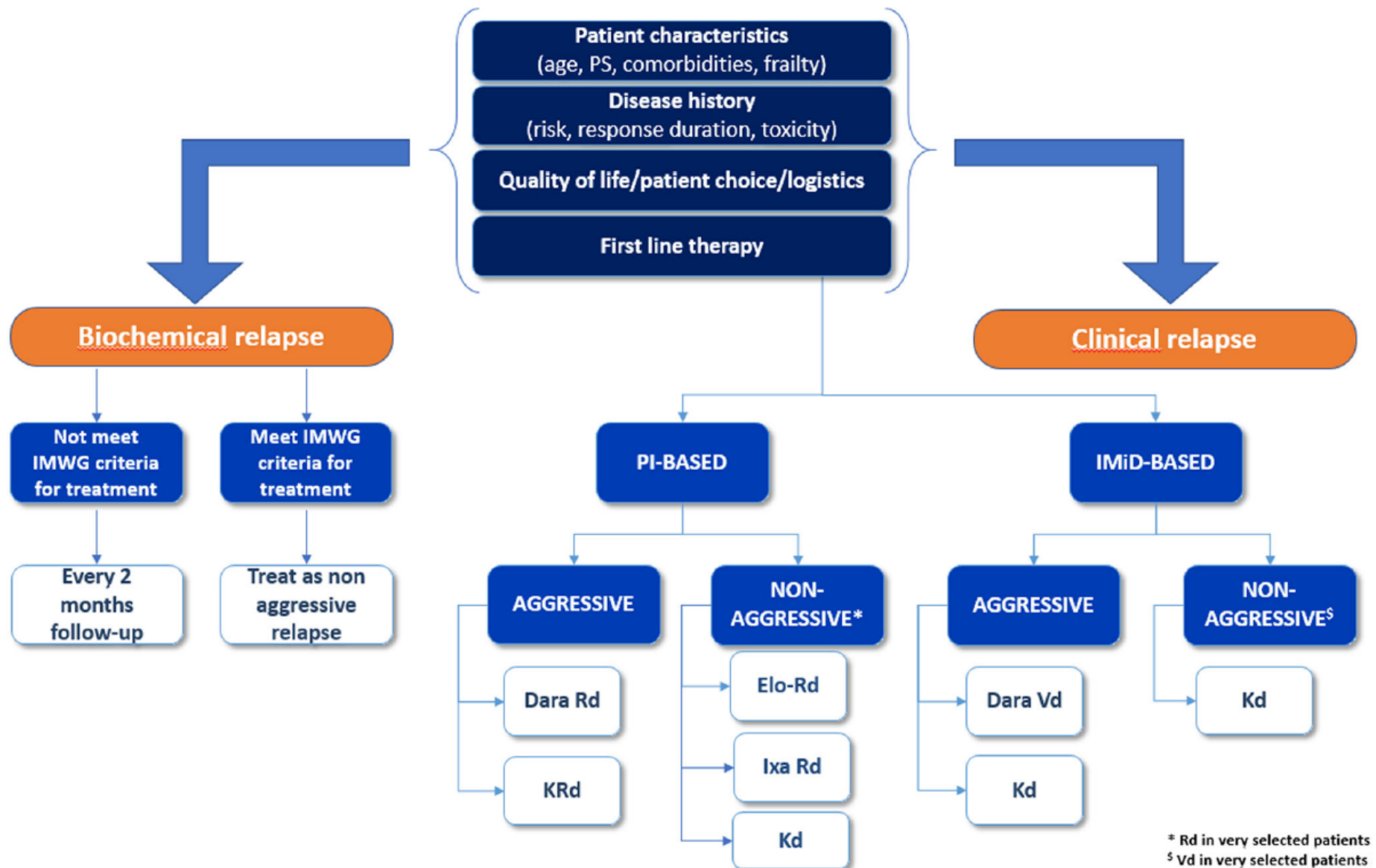
Цитогенетика и рецидив при ММ

- На основании данных клинических исследований таких как ASPIRE, ELOQUENT-2, POLLUX, CASTOR и TOURMALINE MM-1 цитогенетика не являлась дискриминантой для выбора терапии, т.к. все триплеты с новыми препаратами при 1-м рецидиве были также эффективны и при высоком цитогенетическом риске

АЛГОРИТМ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АГРЕССИВНОГО ИЛИ НЕАГРЕССИВНОГО РЕЦИДИВА ПРИ ММ



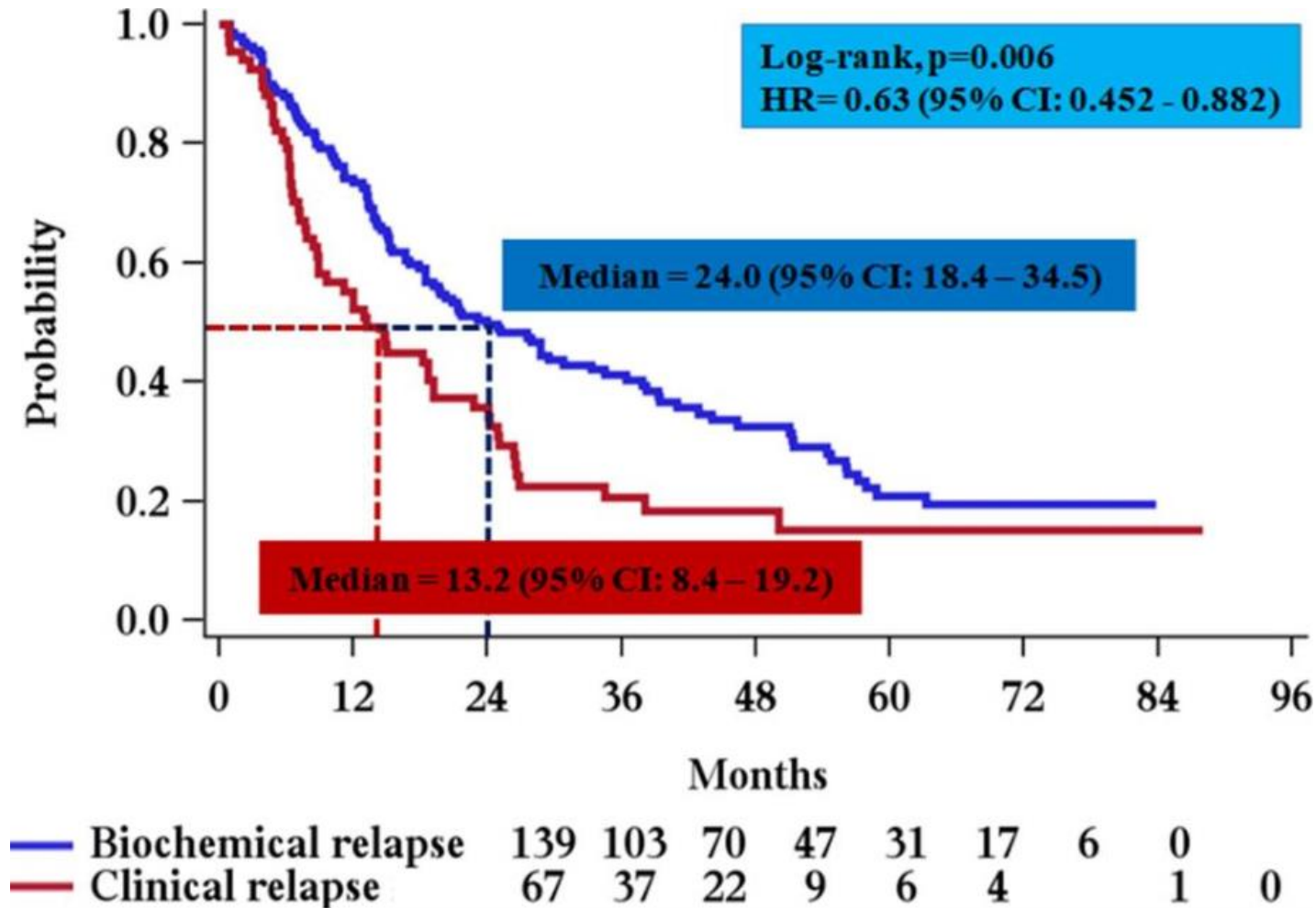
Алгоритм выбора терапии РРММ



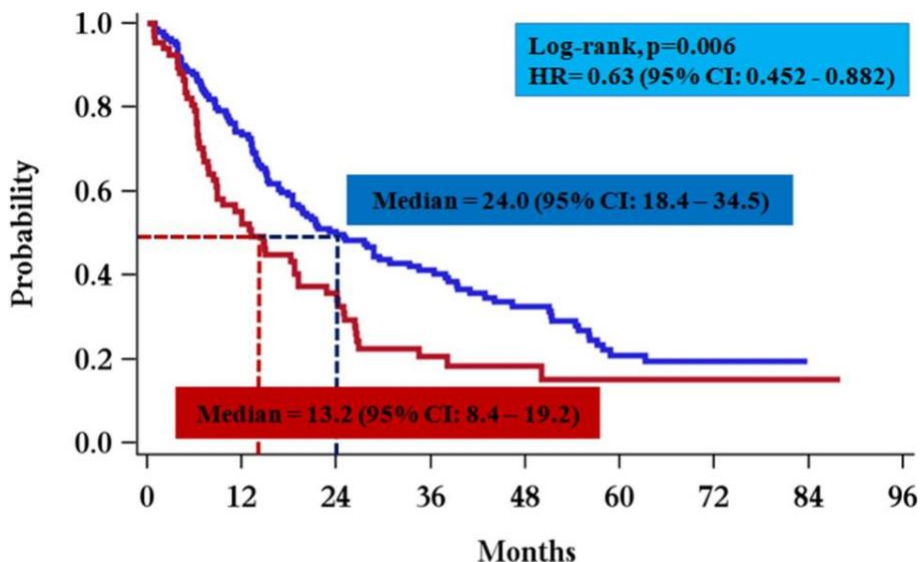
Нужно ли лечить биохимический рецидив ММ?

- 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%)

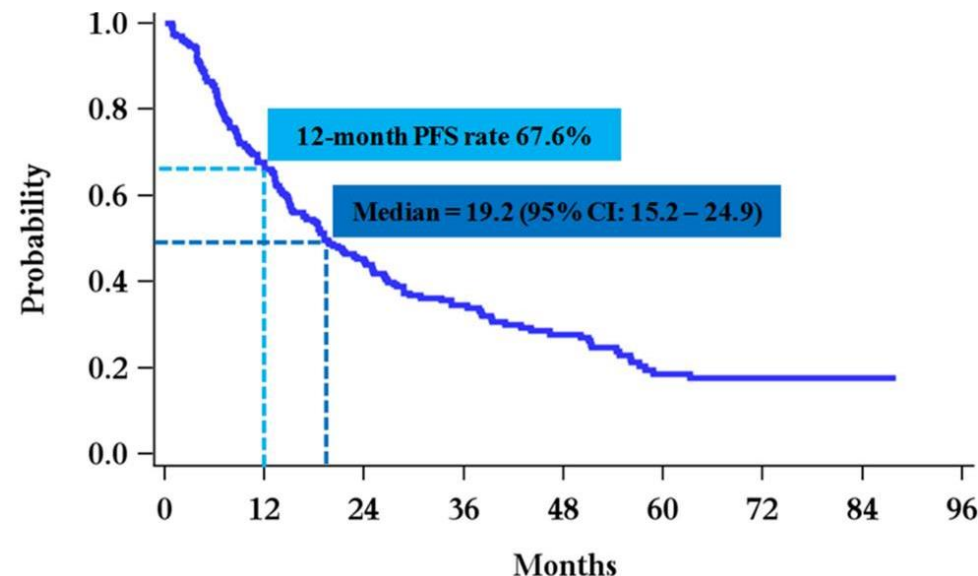
Нужно ли лечить биохимический рецидив ММ?



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

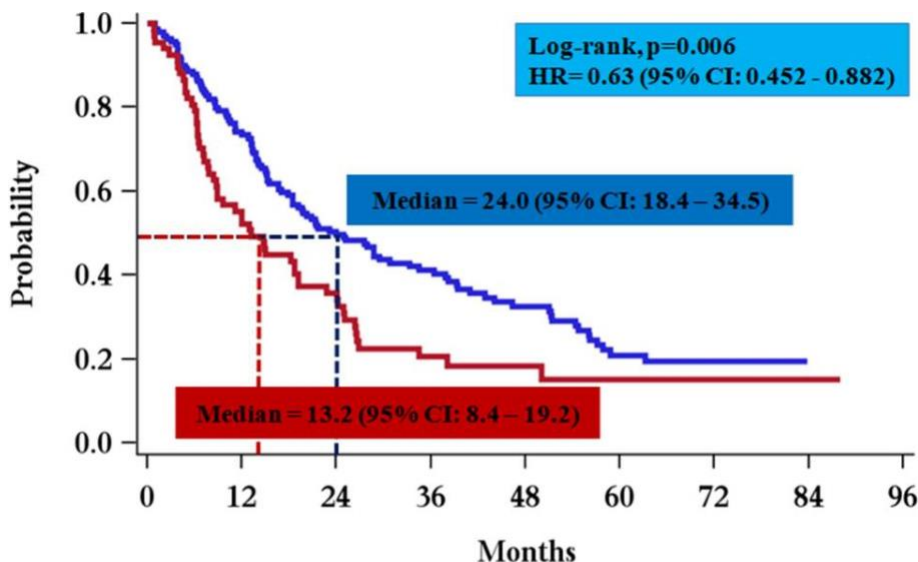


Patients at risk	207	140	92	56	37	21	10	1	0
------------------	-----	-----	----	----	----	----	----	---	---

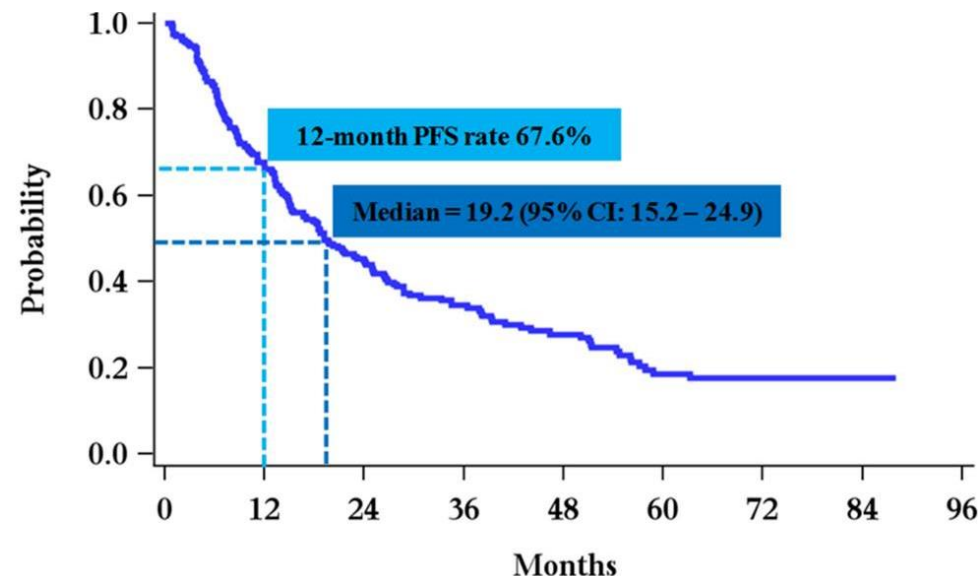
**ВБП с начала 2-й линии
в б/х или клиническом рецидиве**

**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
------------------	-----	-----	----	----	----	----	----	---	---

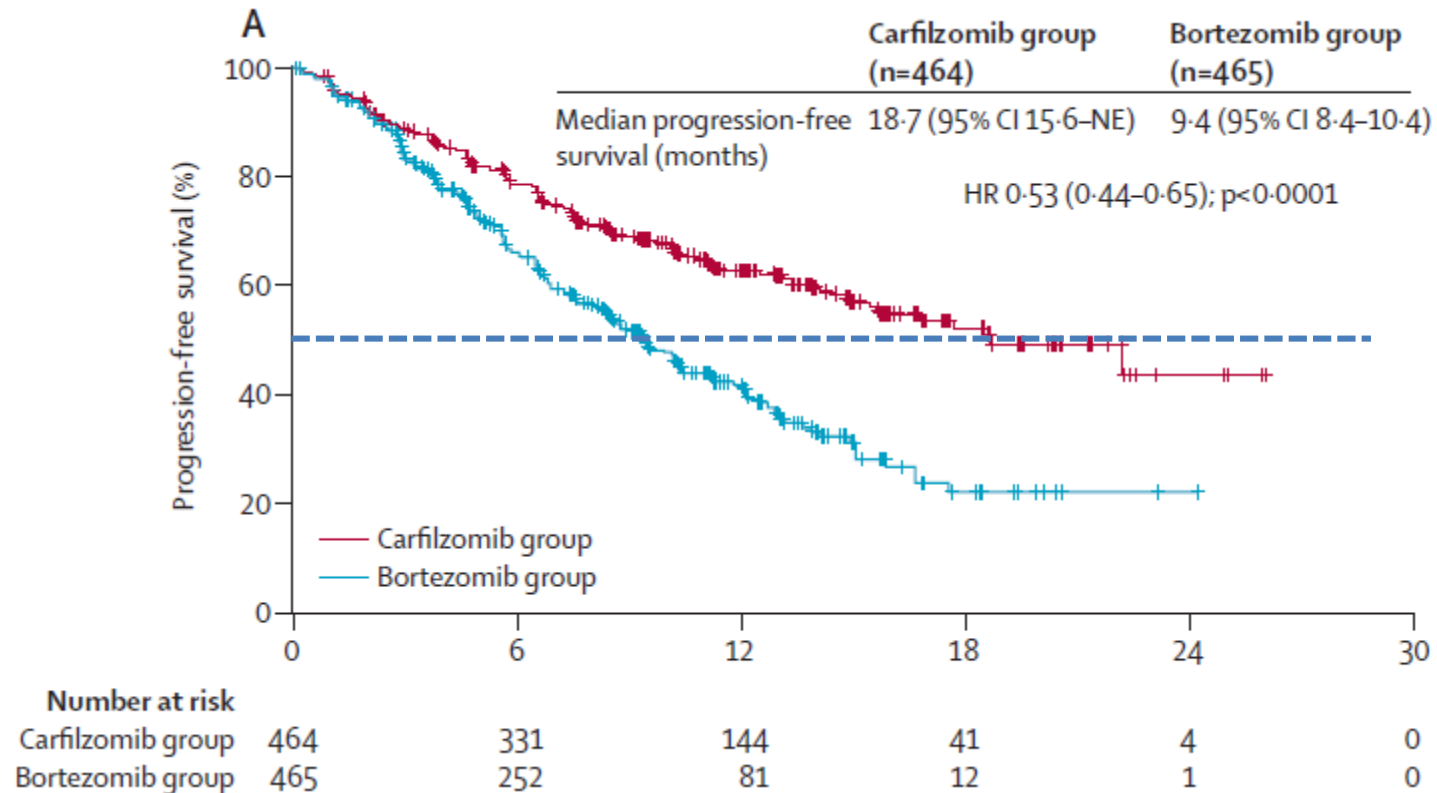
ВБП с начала 2-й линии
в б/х или клиническом рецидиве

ВБП с начала 2-й линии
для всех пациентов

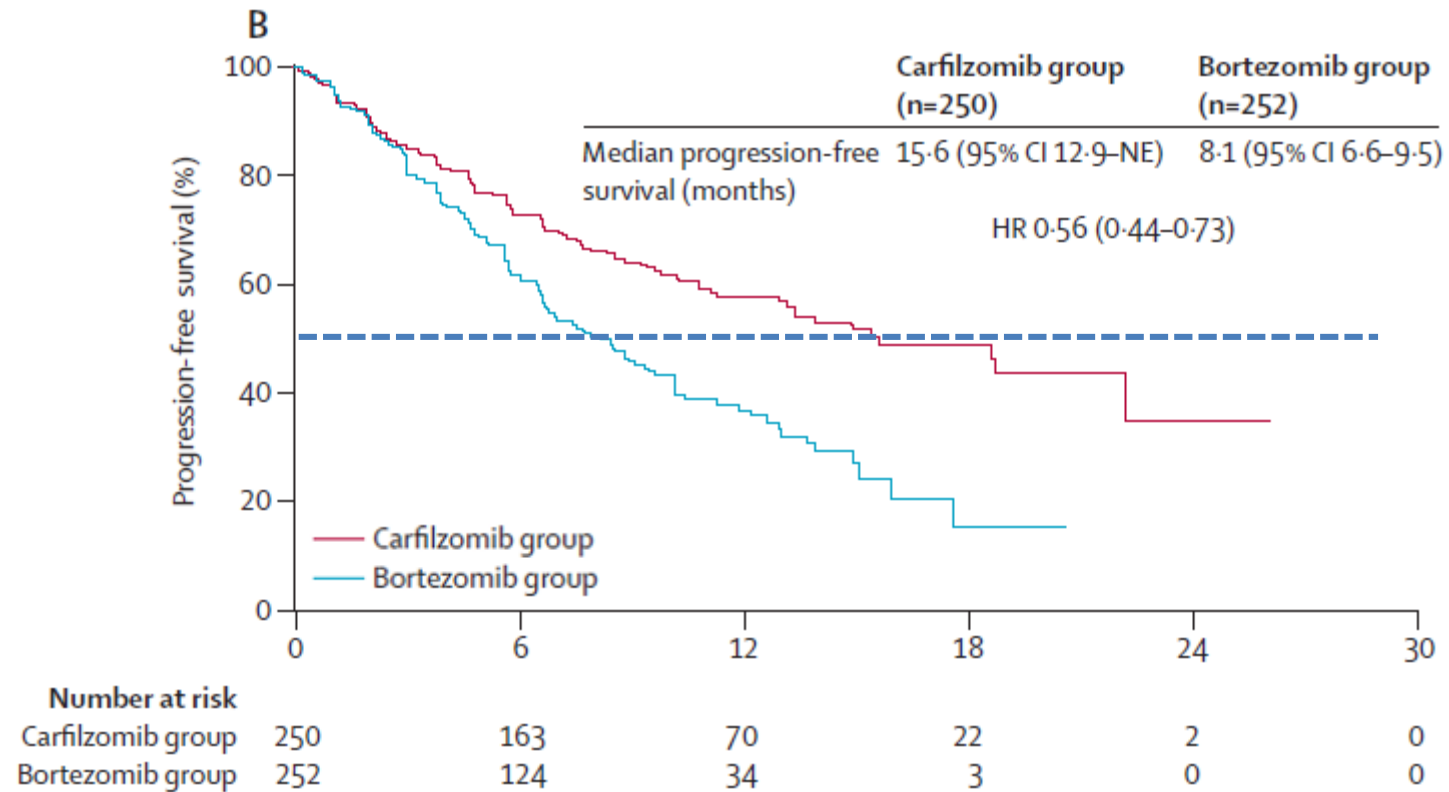
Реальные данные о комбинации Len/Dex при 2-й линии терапии ММ продемонстрировали, что лечение биохимического рецидива («лечение анализов») является значимым прогностическим фактором выживаемости без прогрессирования

Некоторые результаты исследований при РРММ

Carf-Dex vs Bort-Dex: ВБП (исследование ENDEAVOR, 3-я фаза)

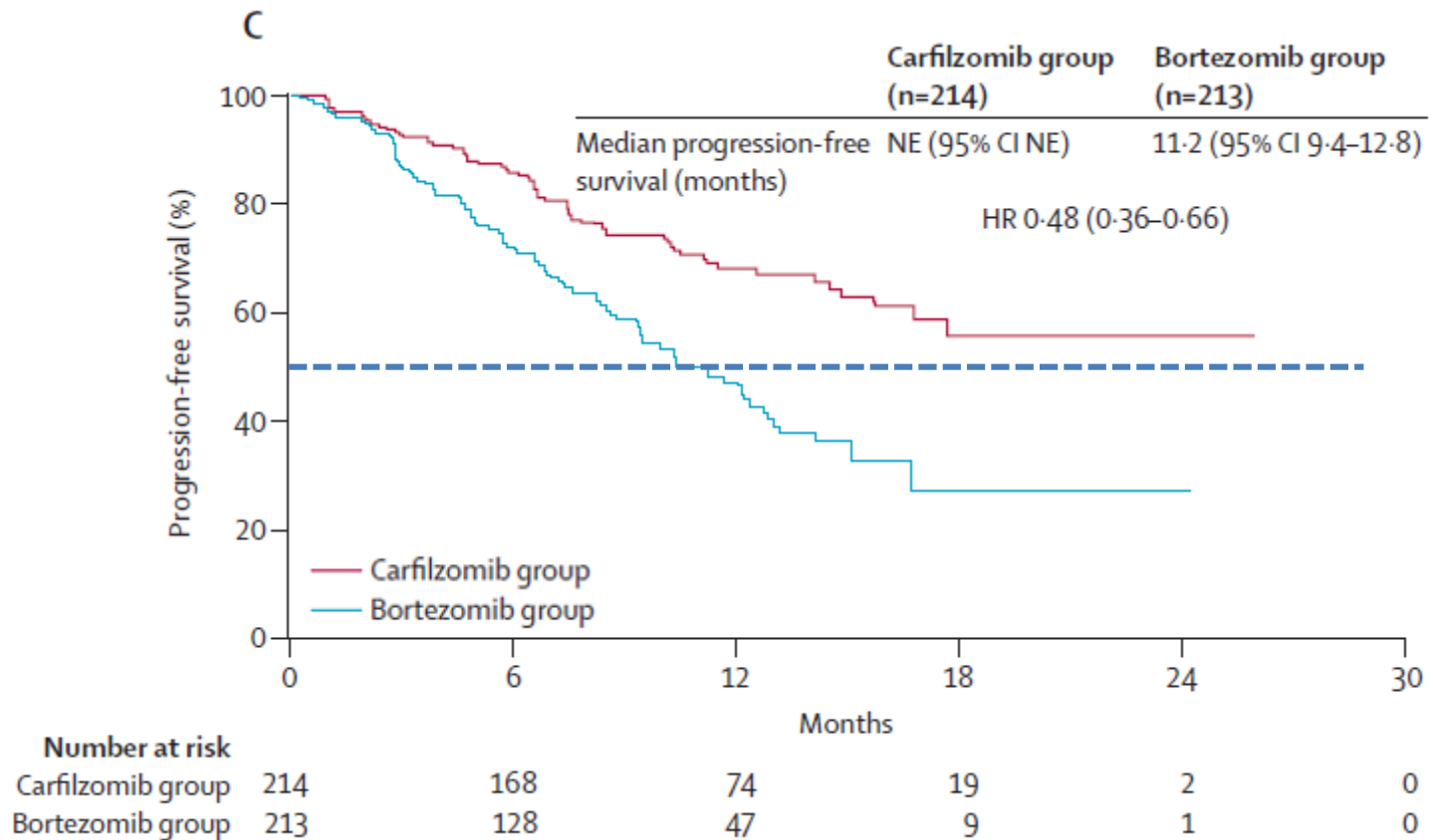


Carf-Dex vs Bort-Dex: ВБП (исследование ENDEAVOR, 3-я фаза)



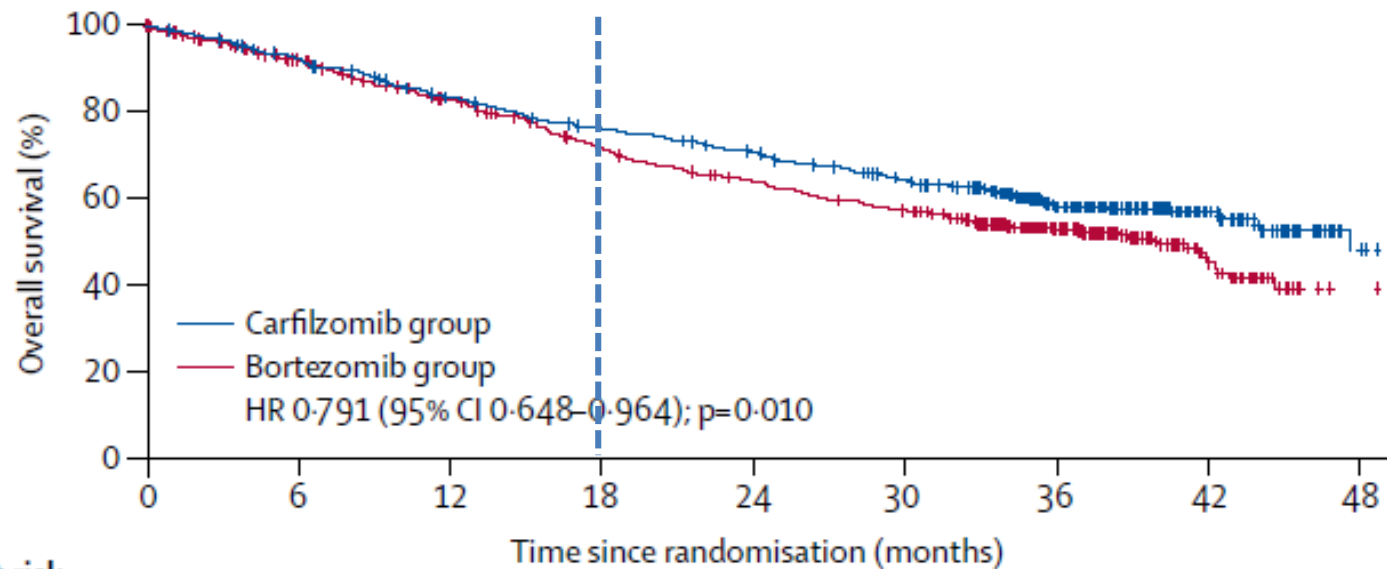
Ранее лечились бортезомибом: особых различий нет

Carf-Dex vs Bort-Dex: ВБП (исследование ENDEAVOR, 3-я фаза)



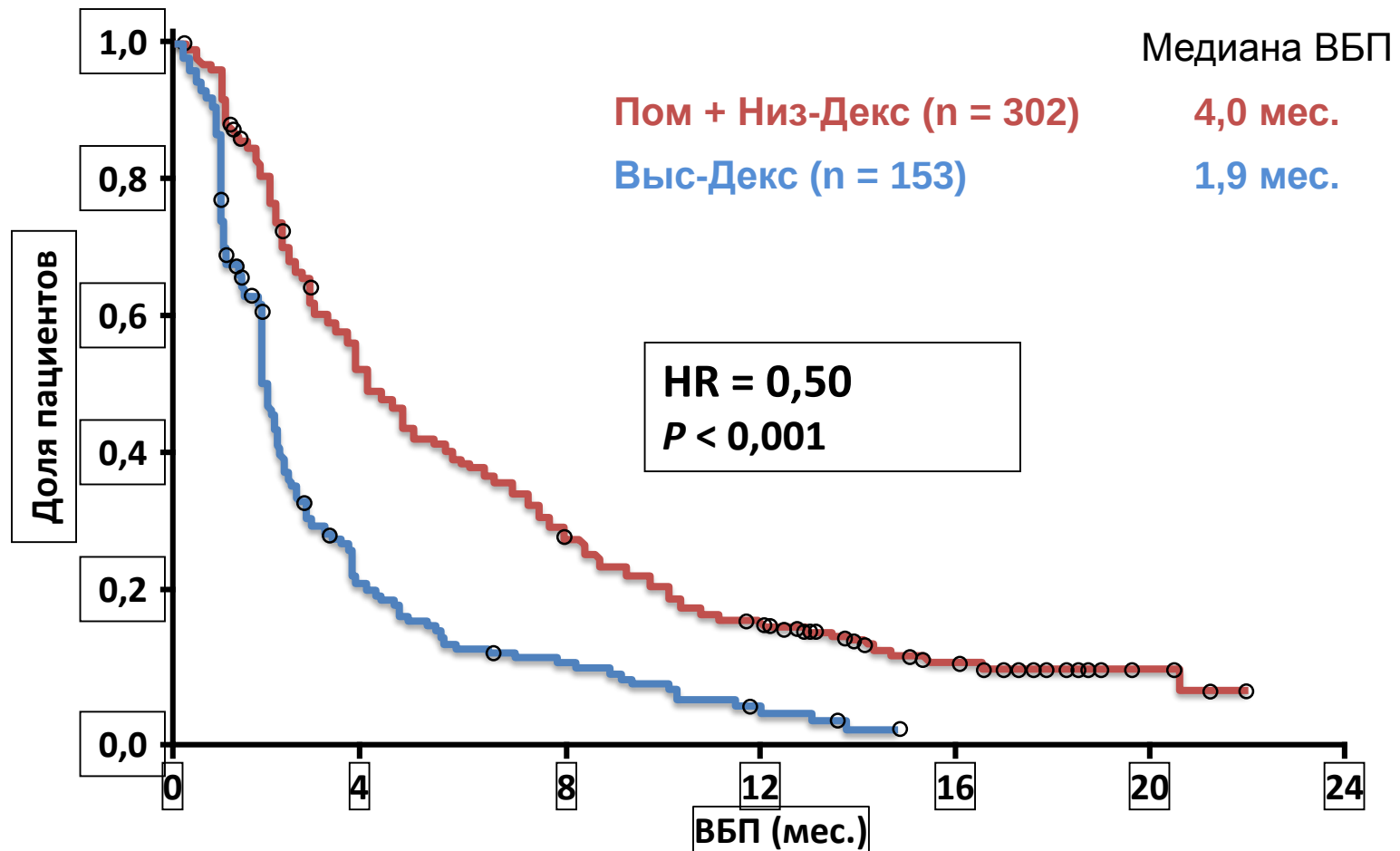
Ранее Не лечились бортезомибом

Carf-Dex vs Bort-Dex: **ОВ** (исследование ENDEAVOR, 3-я фаза)



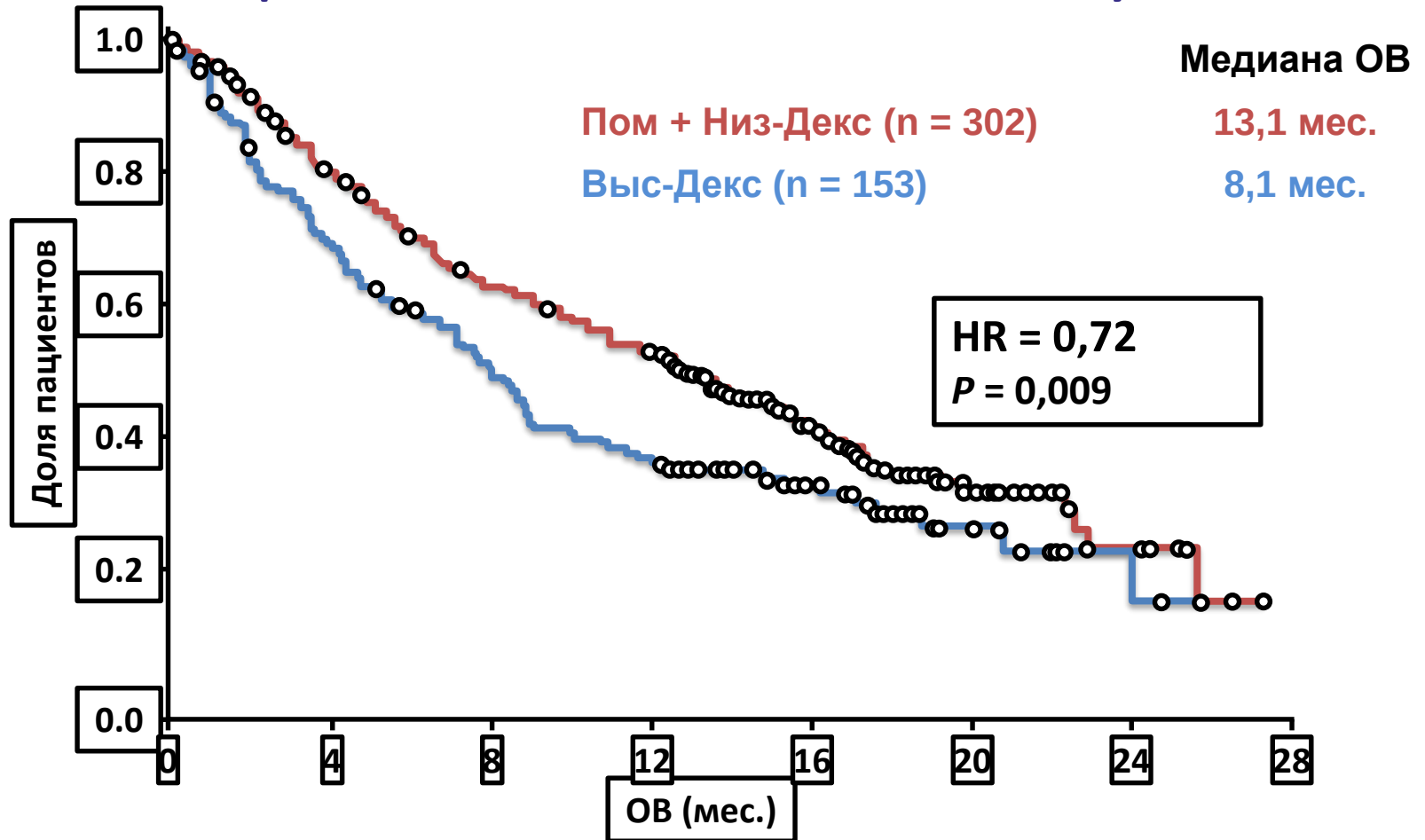
Number at risk (number censored)		Time since randomisation (months)							
Carfilzomib group	464 (0)	423 (7)	373 (16)	335 (21)	308 (25)	270 (35)	162 (121)	66 (215)	10 (266)
Bortezomib group	465 (0)	402 (28)	351 (40)	293 (50)	256 (56)	228 (58)	140 (130)	39 (221)	5 (251)

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



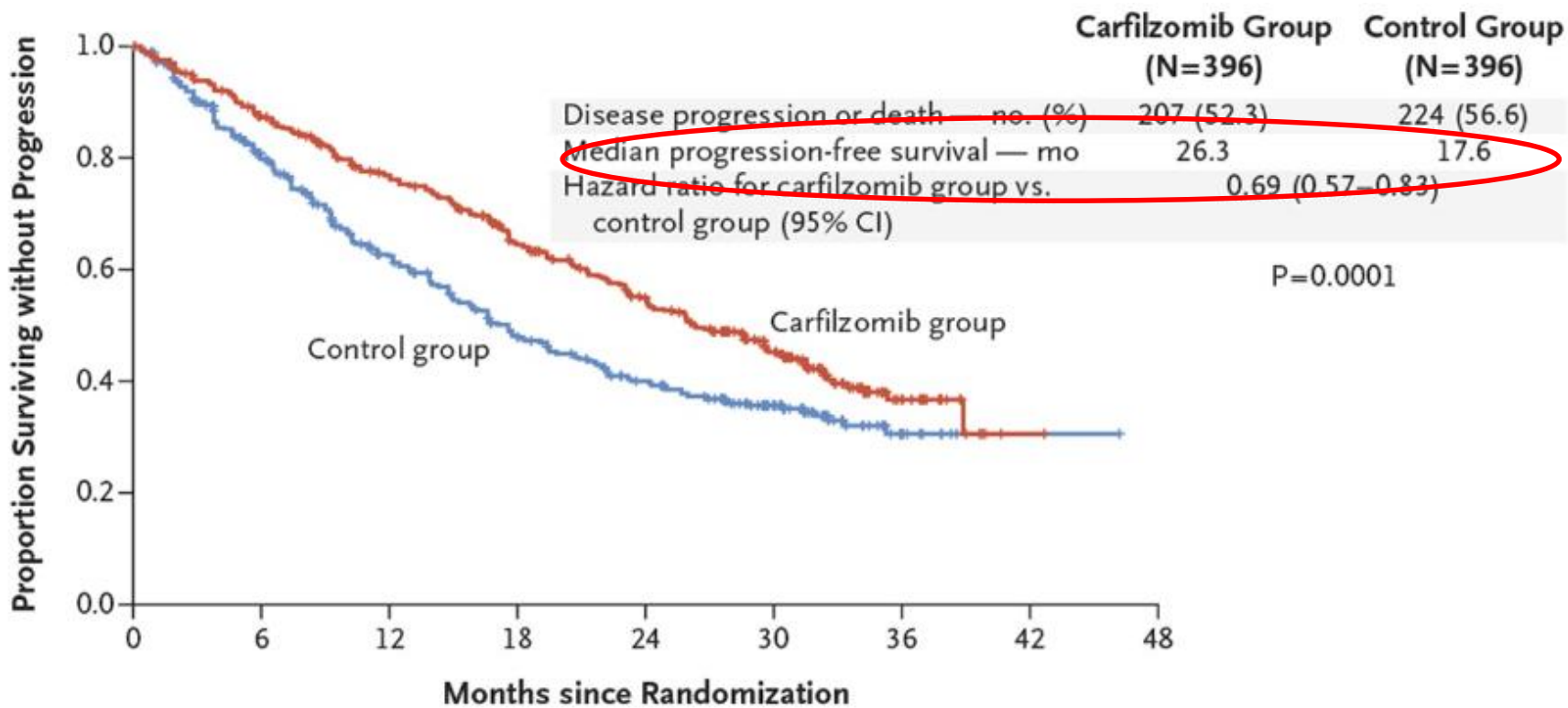
Пом + Низ-Декс значительно увеличивает ВБП по сравнению с Выс-Декс
(4,0 vs 1,9 мес.; $p < 0,001$)

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

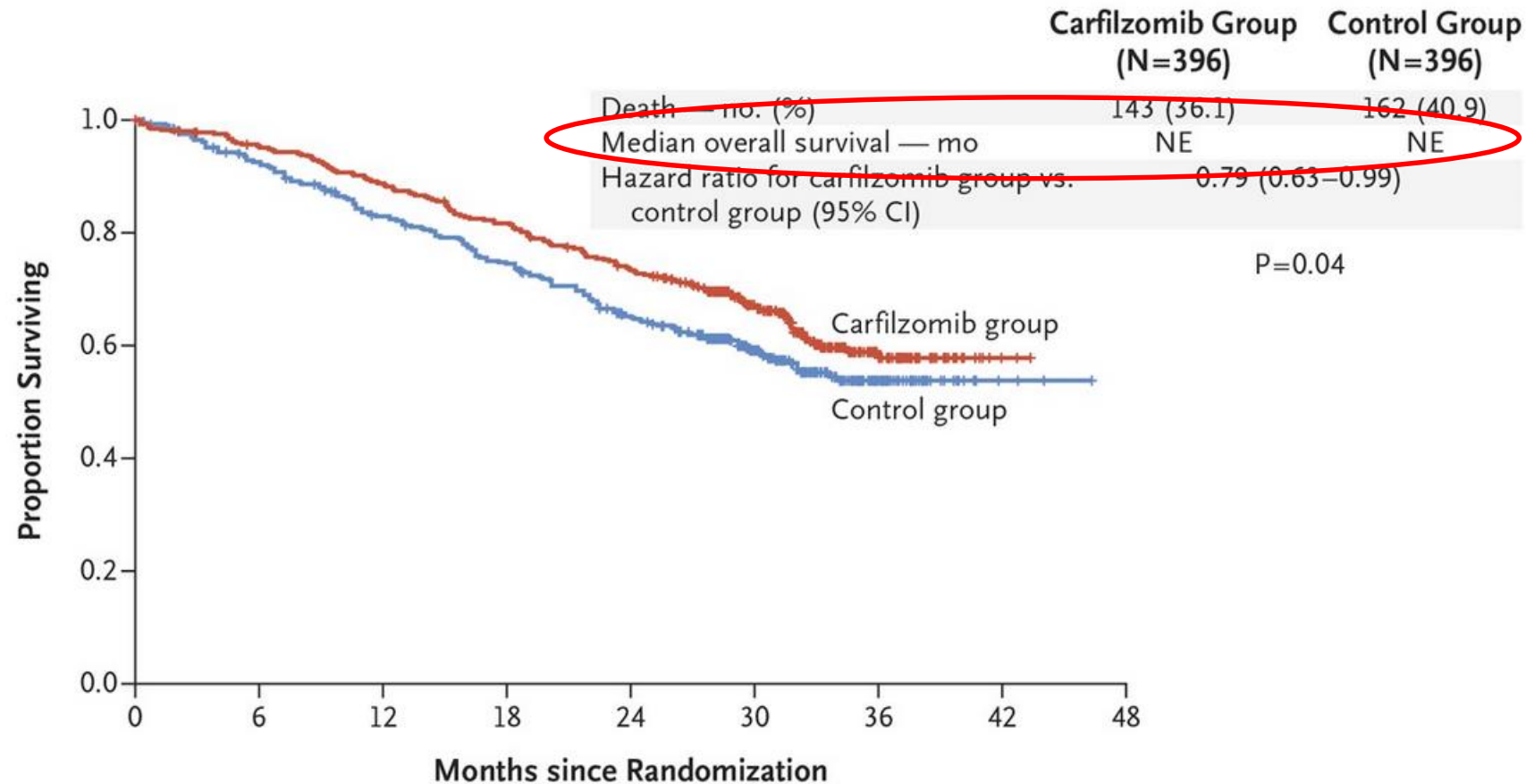
ASPIRE: KRd vs Rd, III фаза, ВБП



No. at Risk

Carfilzomib group	396	332	279	222	179	112	24	1
Control group	396	287	206	151	117	72	18	1

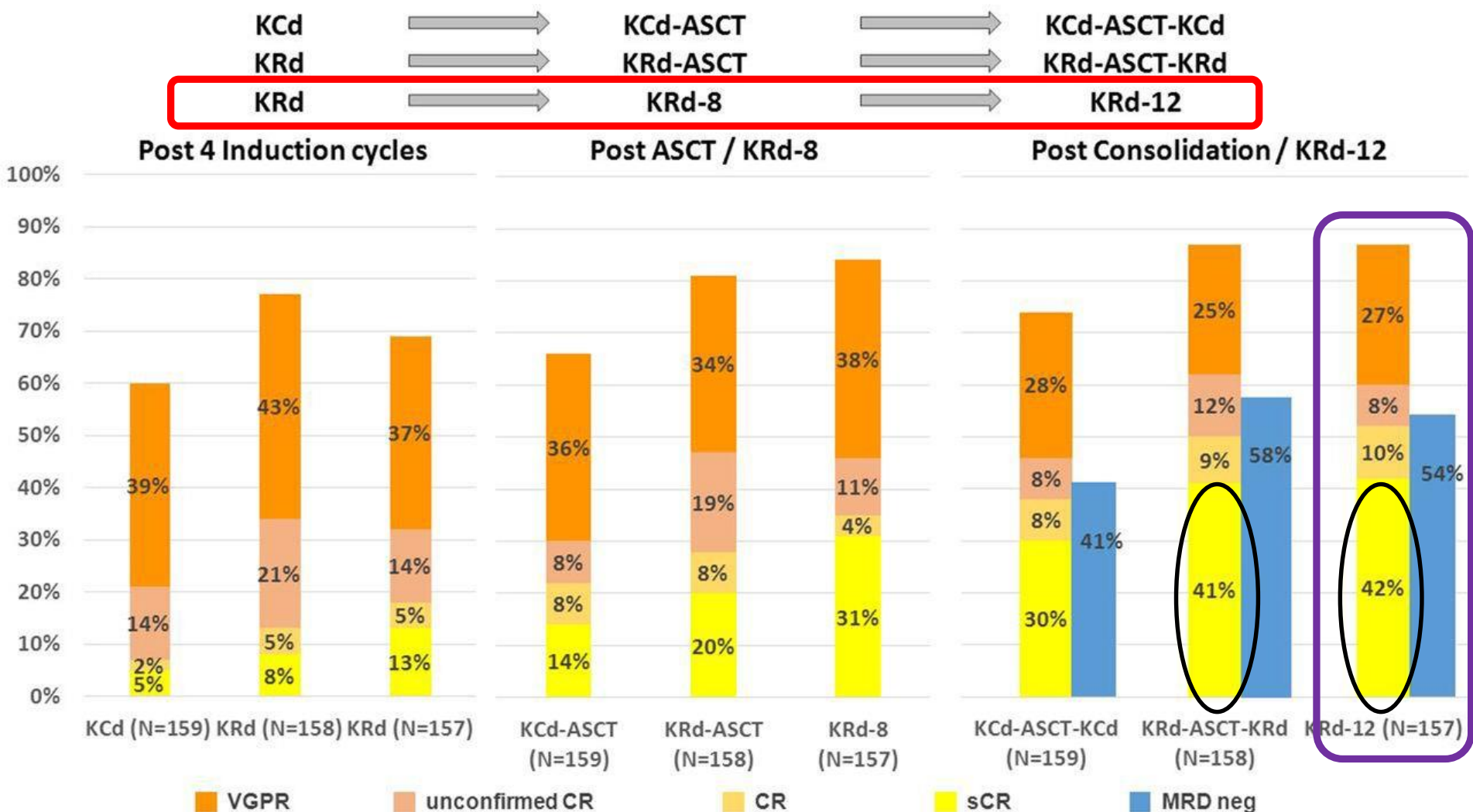
ASPIRE: KRd vs Rd, III фаза, OB



No. at Risk

Carfilzomib group	396	369	343	315	280	191	52	2
Control group	396	356	313	281	237	144	39	3

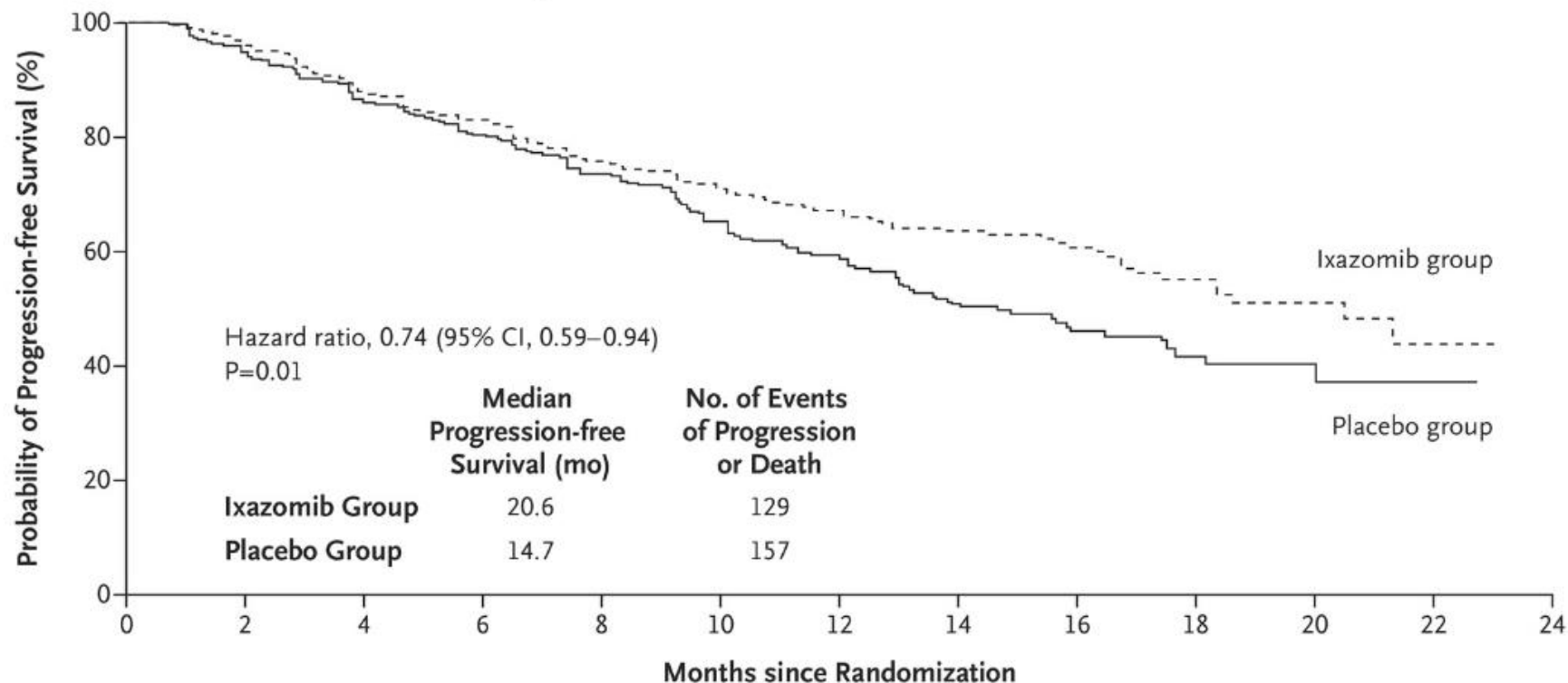
Первые результаты ауто-ТГСК и терапии KRd без трансплантации оказались одинаковыми



Медиана наблюдения – 20 месяцев

TOURMALINE MM-1: IRd vs placebo-Rd, III фаза, ВБП

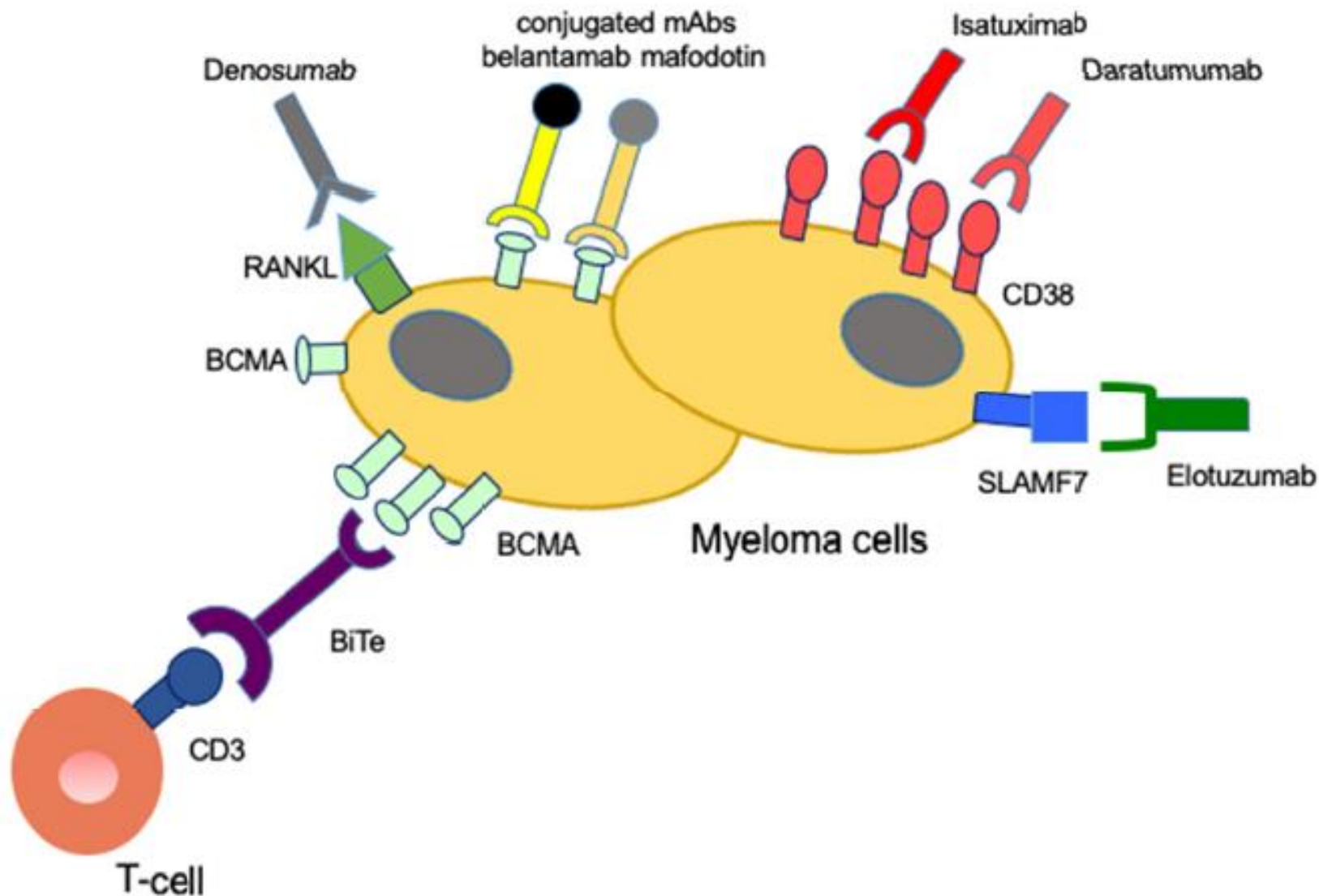
A Progression-free Survival in the Intention-to-Treat Population



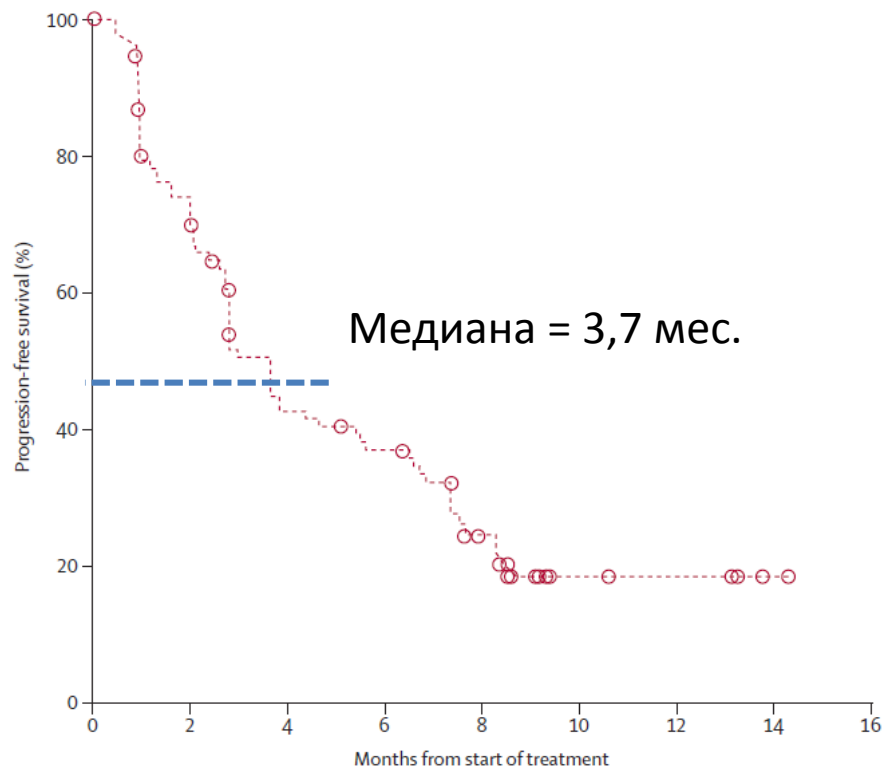
No. at Risk

Ixazomib group	360	345	332	315	298	283	270	248	233	224	206	182	145	119	111	95	72	58	44	34	26	14	9	1	0
Placebo group	362	340	325	308	288	274	254	237	218	208	188	157	130	101	85	71	58	46	31	22	15	5	3	0	0

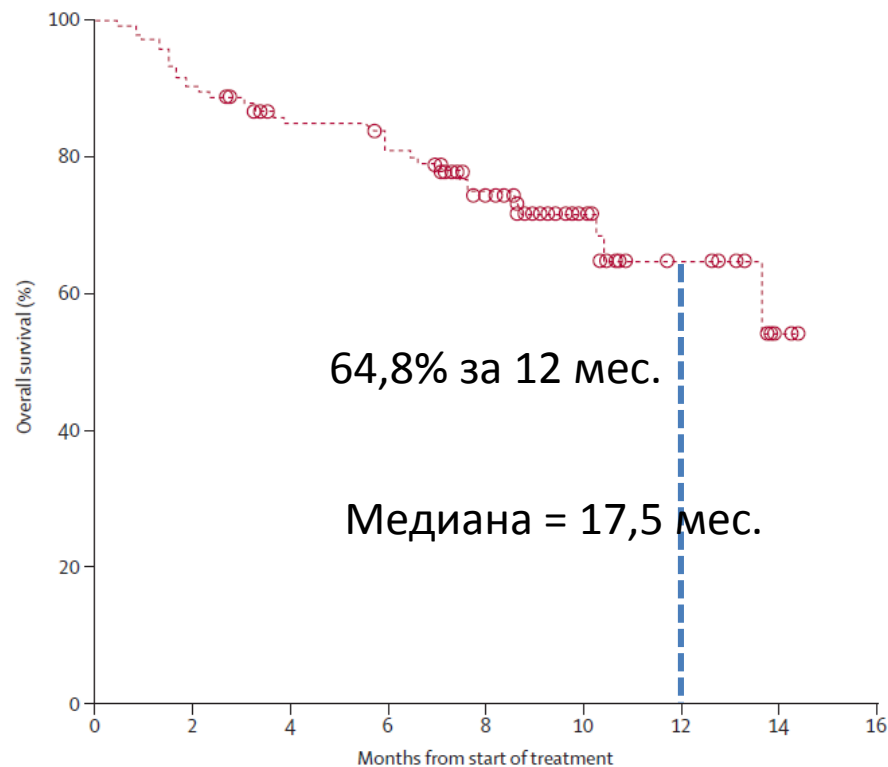
Антитела в терапии ММ



Монотерапия Даратумумабом (SIRIUS, II фаза)



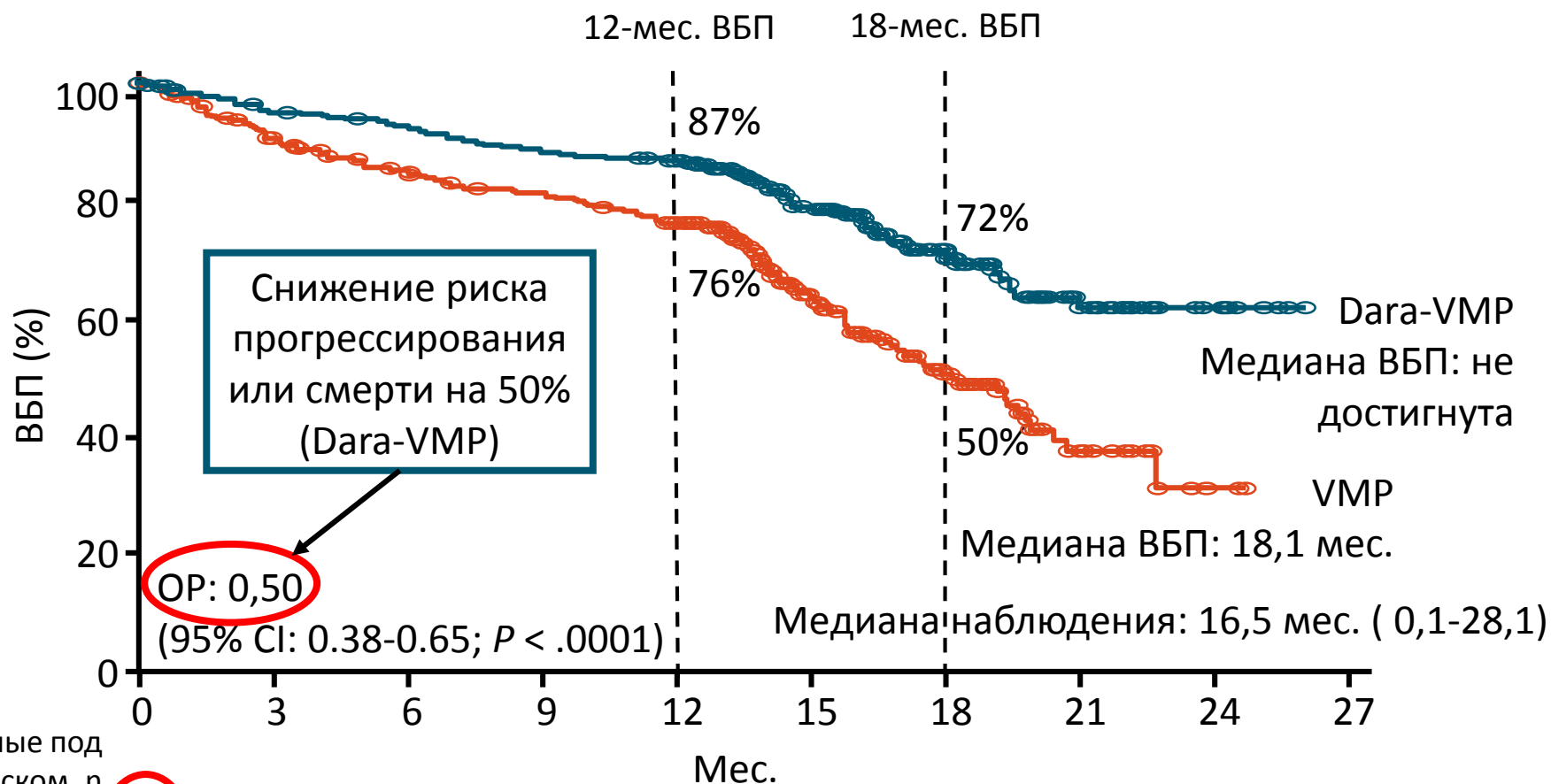
ВБП



ОВ

Пациенты (n=106) до назначения Даратумумаба получили 2-14 линий терапии (медиана – 5); как минимум 3 линии терапии (включая ингибиторы протеасомы и иммуномодуляторы), или были рефрактерны как к ингибиторам протеасомы, так и иммуномодуляторам; 80% после ауто-ТГСК. Общий ответ составил 29,2%.

ALCYONE: Dara-VMP vs VMP, III фаза, ВБП



Больные под
риском, n

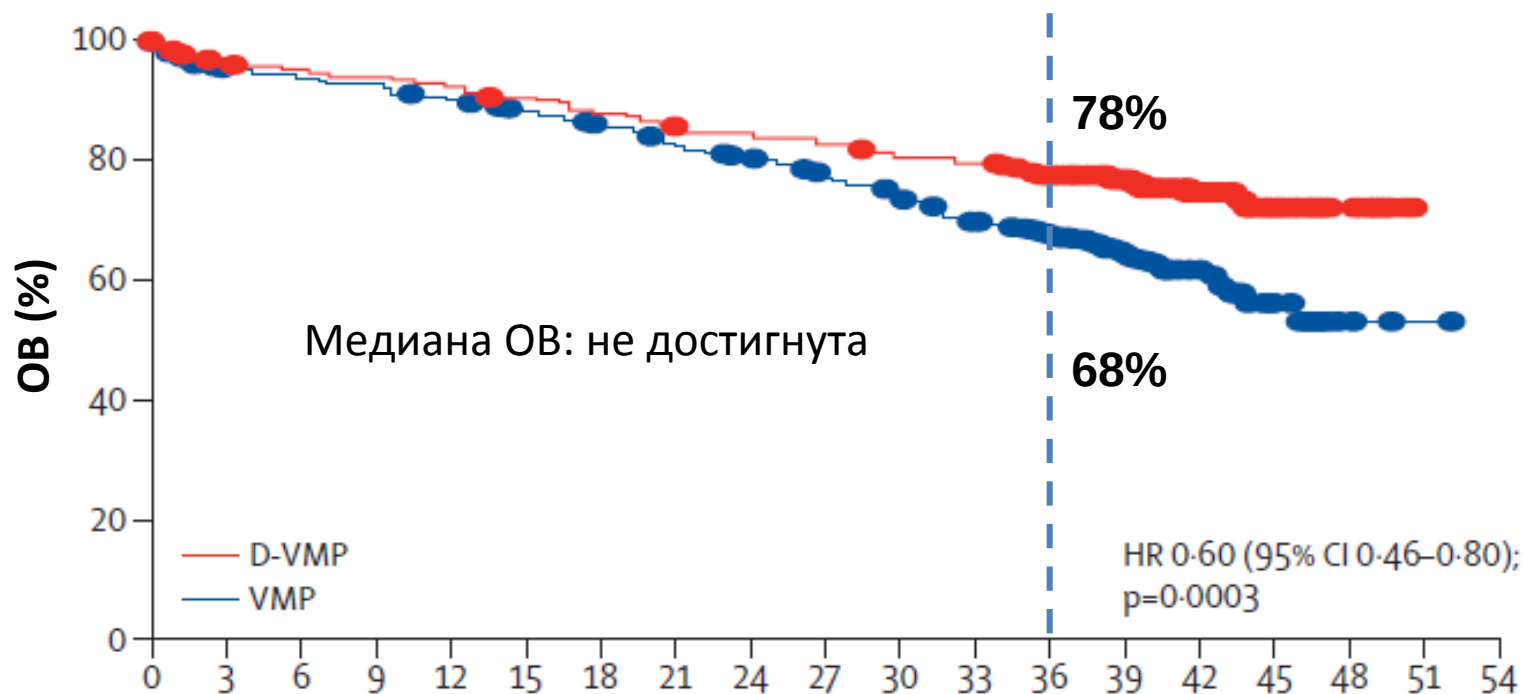
VMP	356	303	276	261	231	127	61	18	2	0
Dara-VMP	350	322	312	298	285	179	93	35	10	0

■ Устойчивое преимущество в ВБП между подгруппами

Mateos MV, et al. N Engl J Med. 2018;378:518-528.

Представленная комбинация ЛК. не зарегистрирована на территории РФ. Упоминание торговых наименований препаратов и их МНН приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских работников.

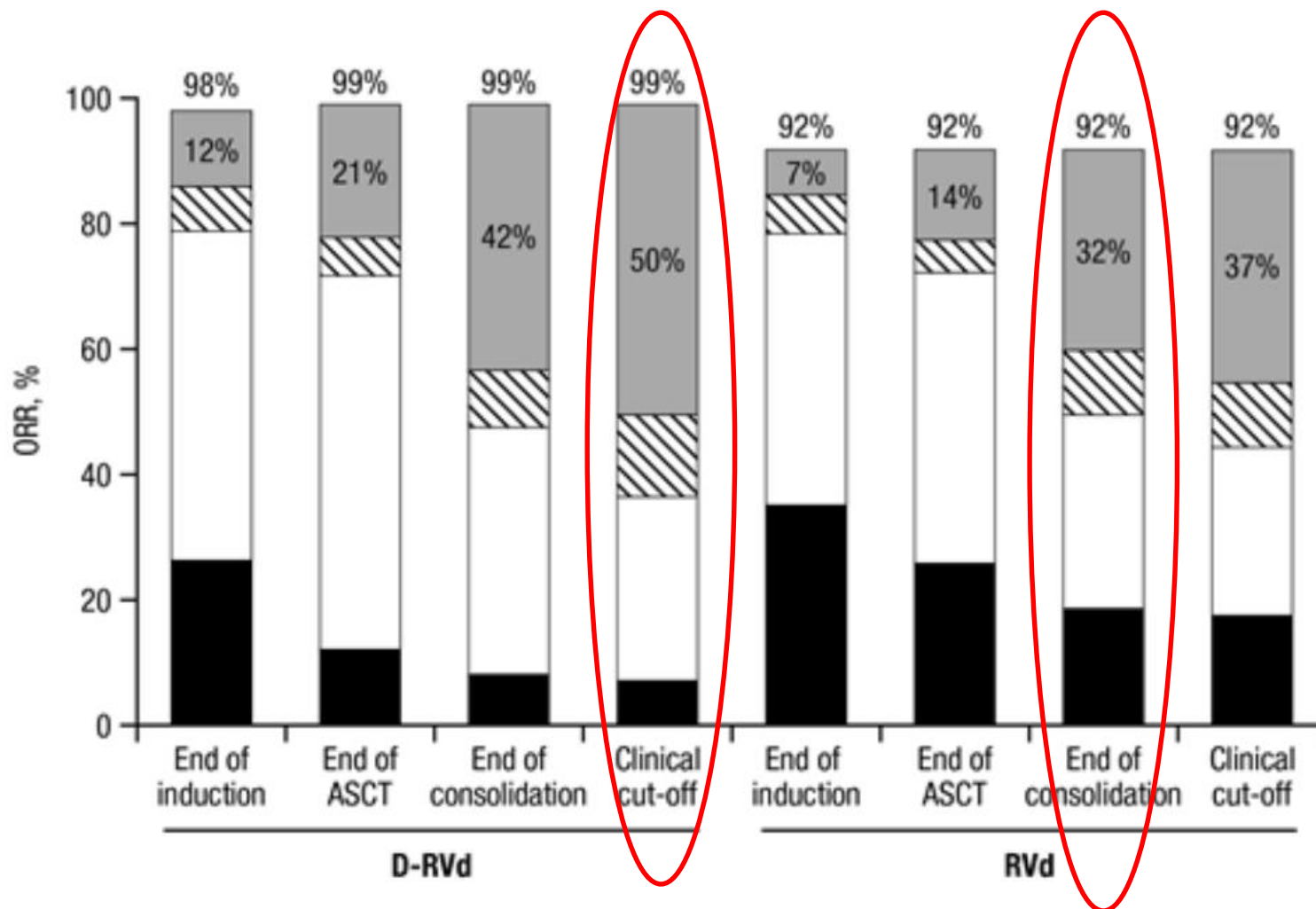
ALCYONE: Dara-VMP vs VMP, III фаза, **ОВ**



- Сохраняется устойчивое преимущество в ОВ между подгруппами

Mateos MV. et al. Lancet. 2020 Jan 11;395(10218):132-141.

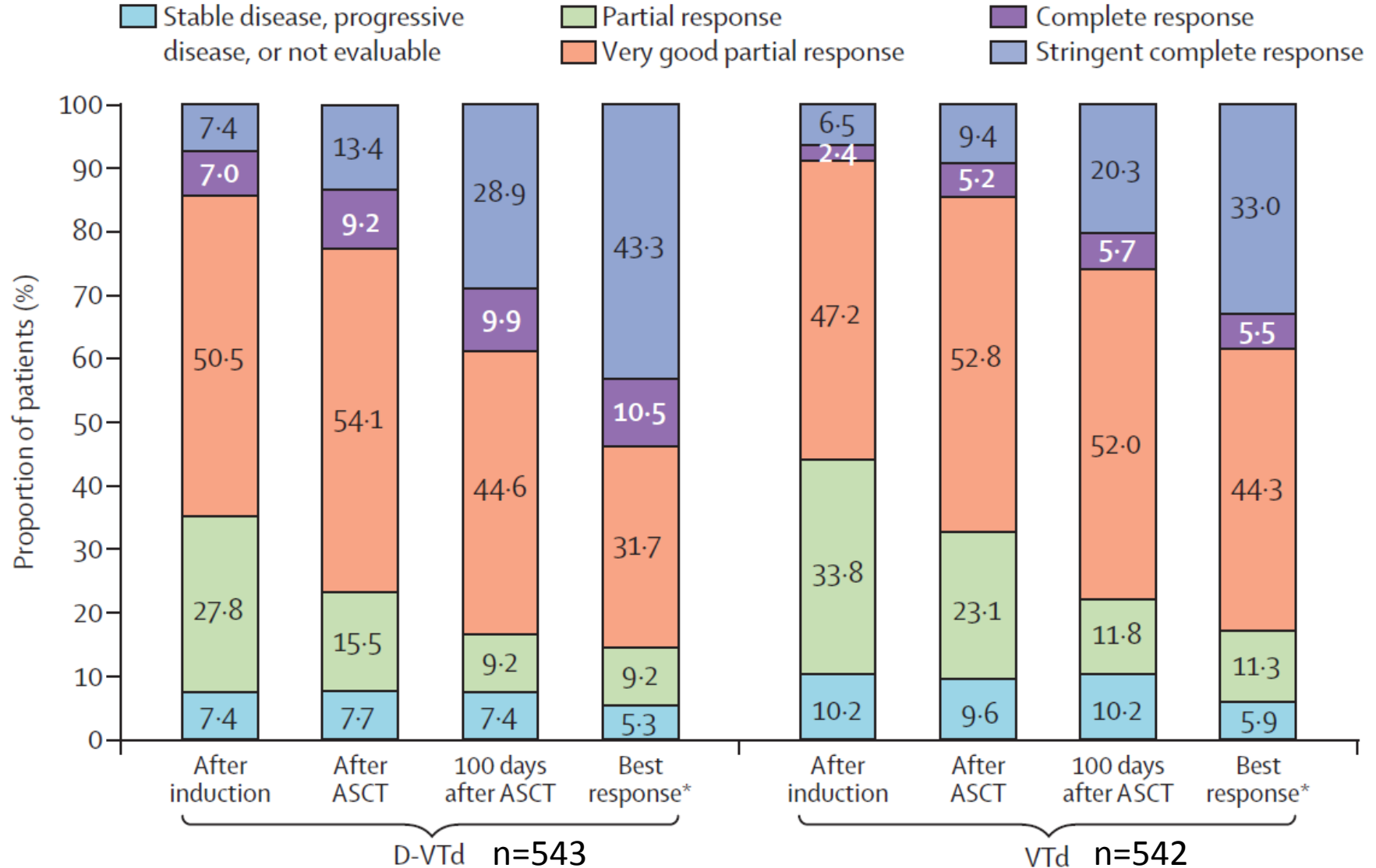
Исследование II фазы GRIFFIN: D-RVd vs RVd (ASH 2019)



**Значительное увеличение строгого полного ответа
в группе D-RVd по сравнению с RVd**

Представленная комбинация ЛК не зарегистрирована на территории РФ. Упоминание торговых наименований препаратов и их МНН приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских работников.

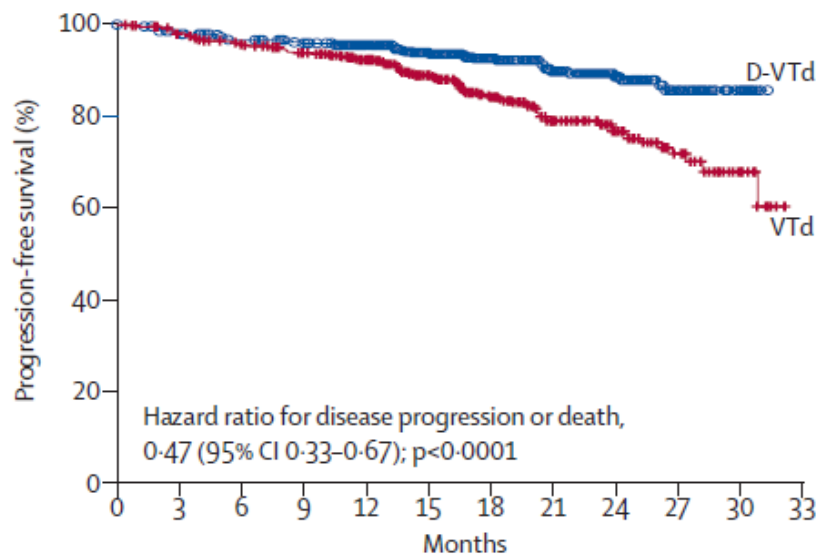
CASSIOPEIA: D-VTd vs VTd, нарастание сПО



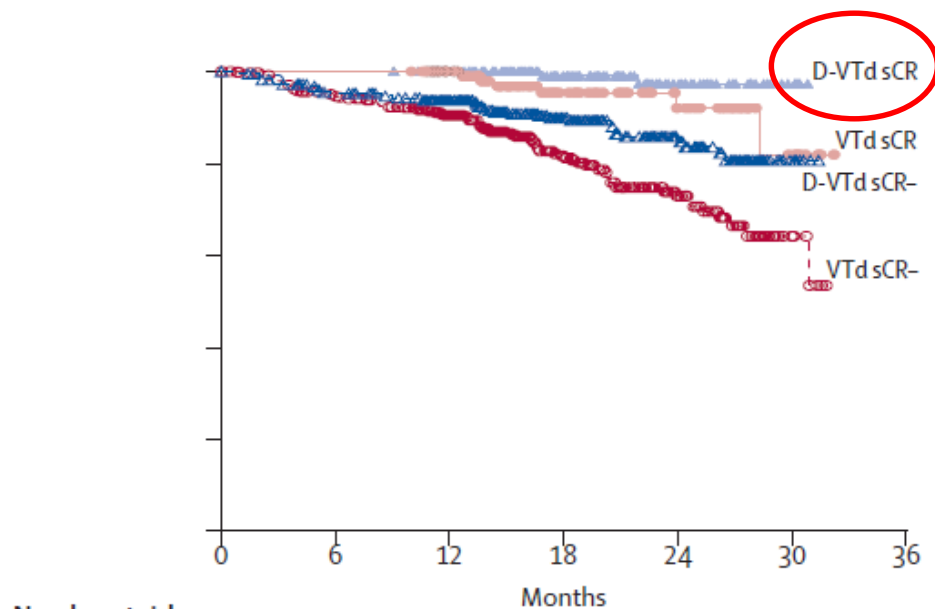
P. Moreau et al. Lancet. 2019 Jul 6;394(10192):29-38.

Представленная комбинация ЛК. не зарегистрирована на территории РФ. Упоминание торговых наименований препаратов и их МНН приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских работников.

CASSIOPEIA: улучшение ВБП, особенно при строгом ПО



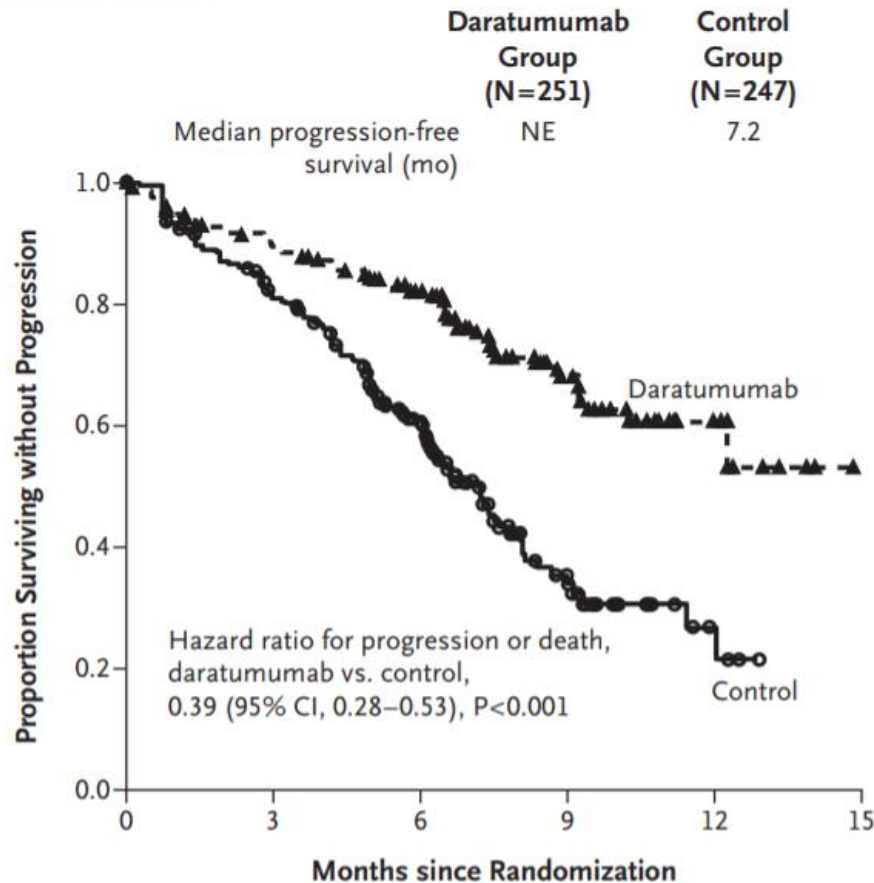
Number at risk											
D-VTd	543	520	501	492	442	346	261	185	122	61	14
VTd	542	519	497	475	413	319	233	163	104	50	14



Number at risk							
D-VTd sCR	157	157	148	89	37	5	0
VTd sCR	110	110	100	57	27	6	0
D-VTd sCR-	386	344	294	172	85	9	0
VTd sCR-	432	387	313	176	77	8	0

CASTOR: Dara-Vd vs Vd, III фаза, ВБП

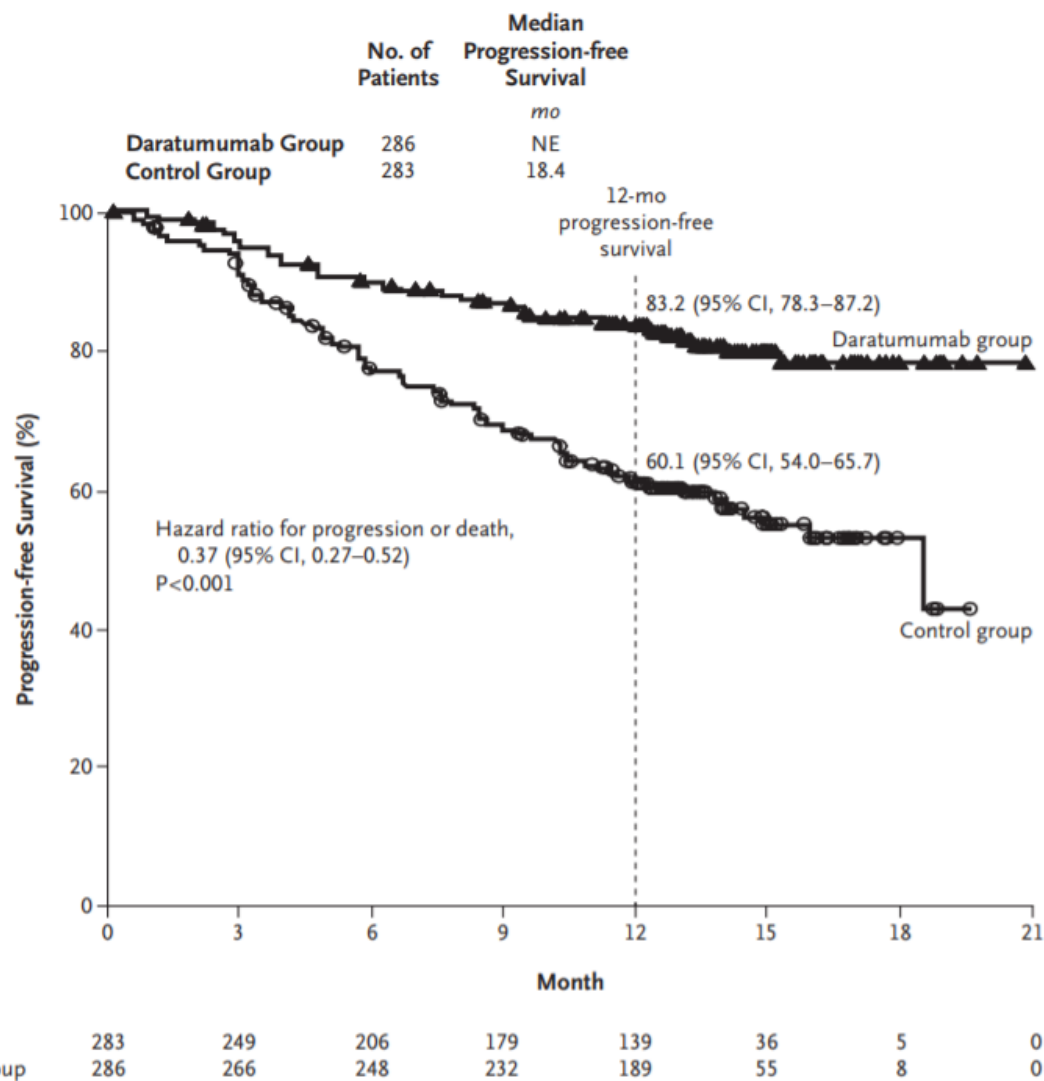
A Progression-free Survival



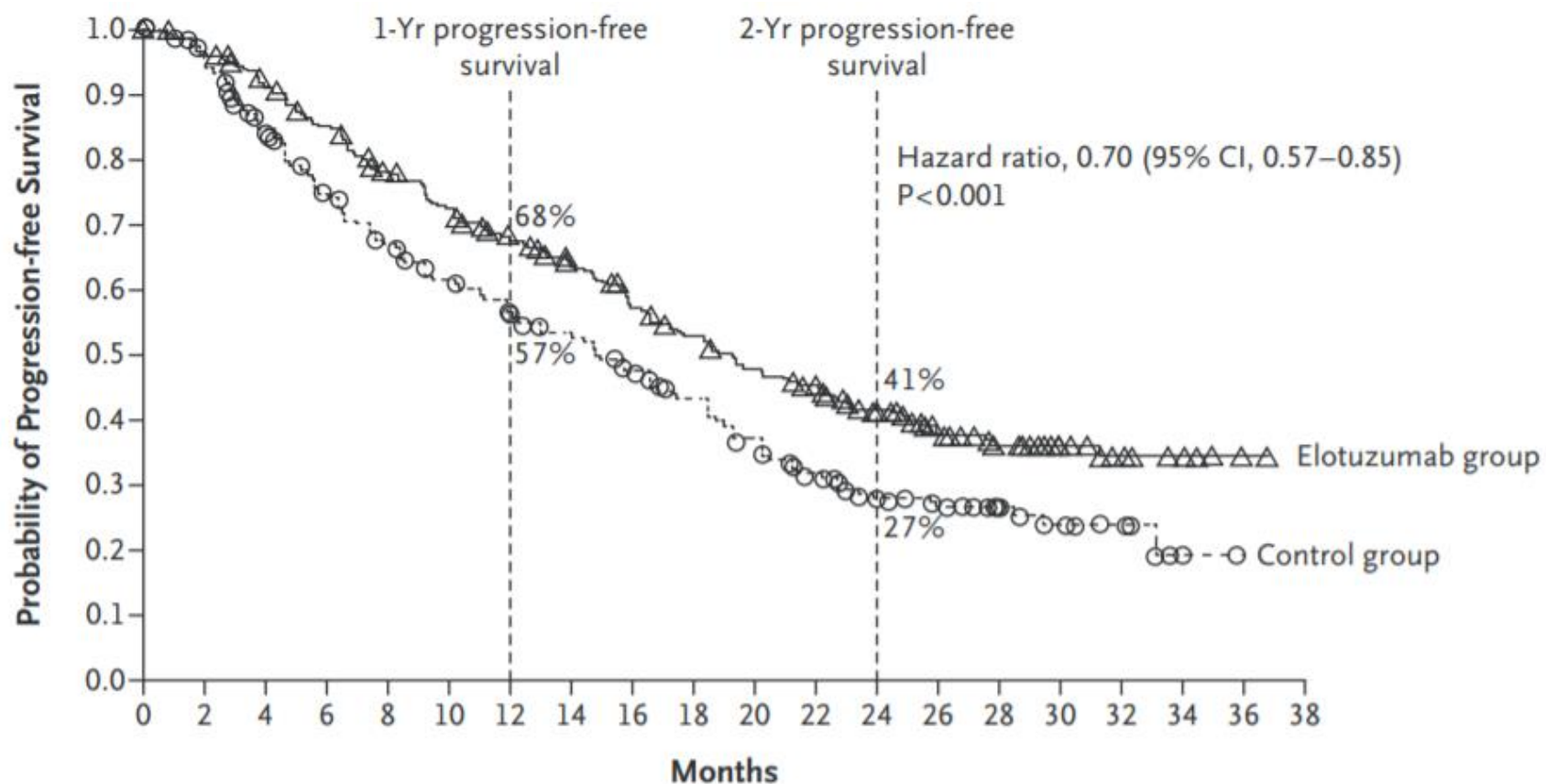
No. at Risk

Daratumumab group	251	215	146	56	11	0
Control group	247	182	106	25	5	0

POLLUX: Dara-Rd vs Rd, III фаза, ВБП



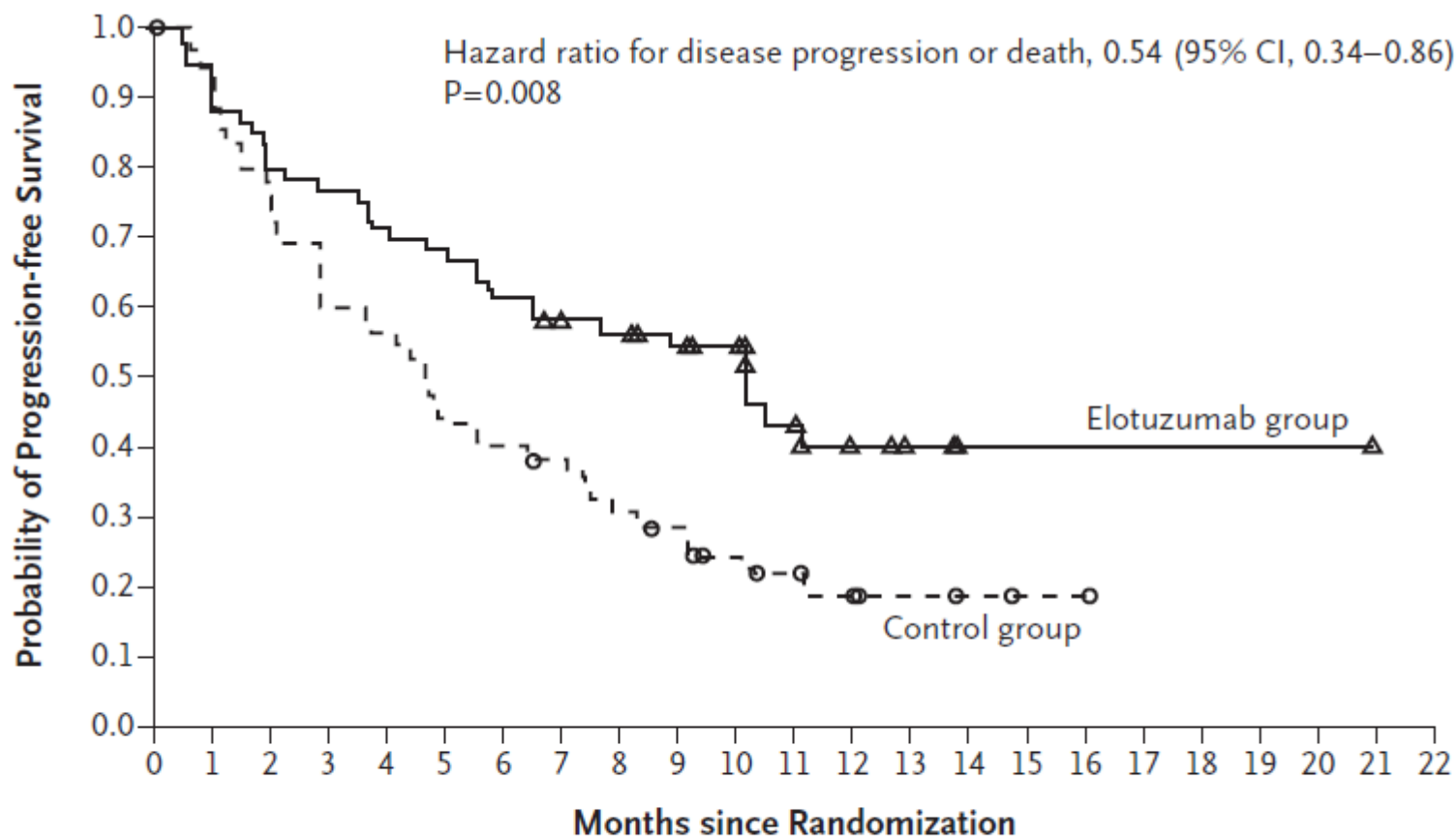
ELOQUENT-2: Elo-Rd vs Rd, III фаза, ВБП



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

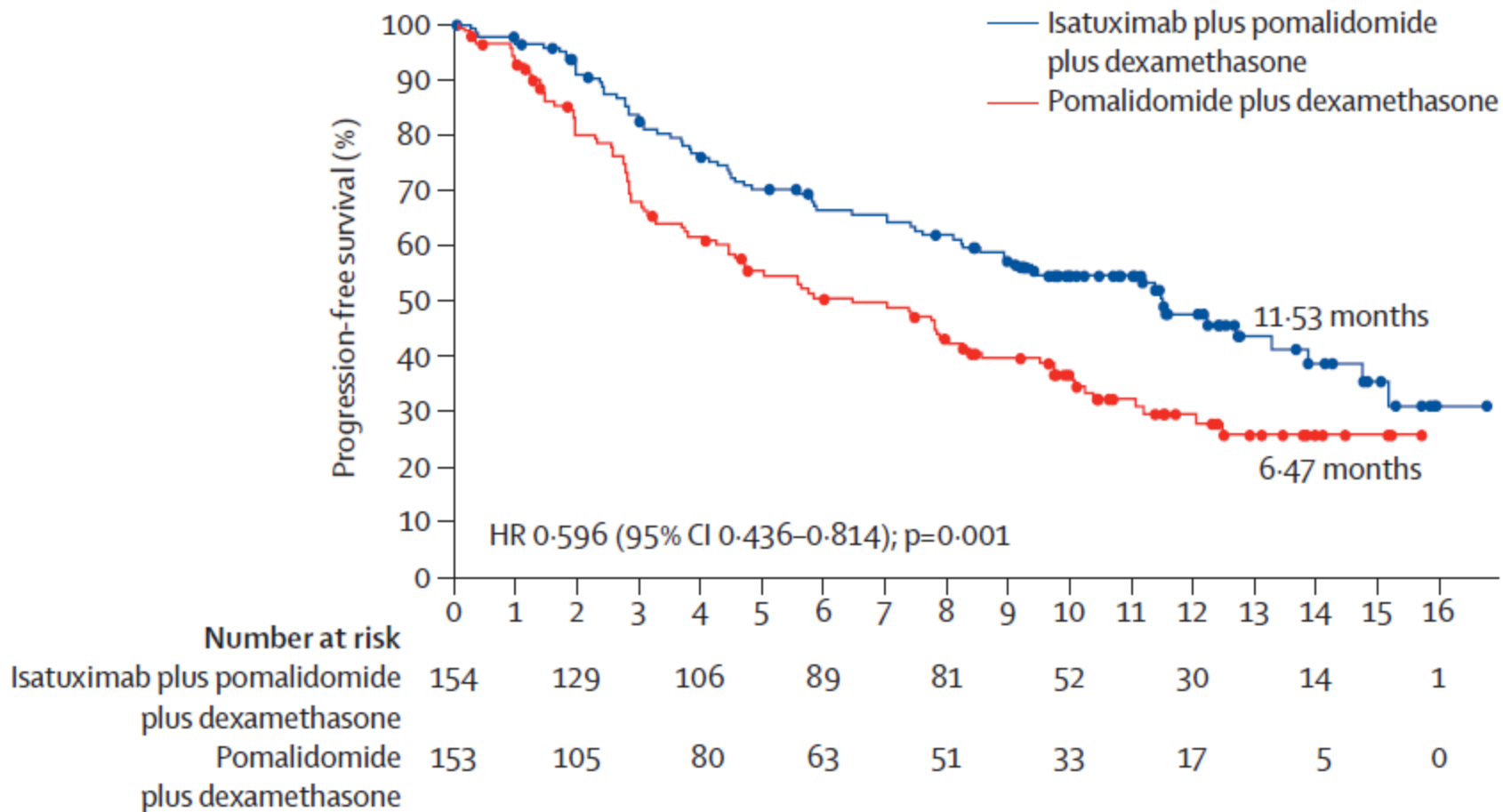
ELOQUENT-3: Elo-Pd vs Pd, III фаза, ВБП



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

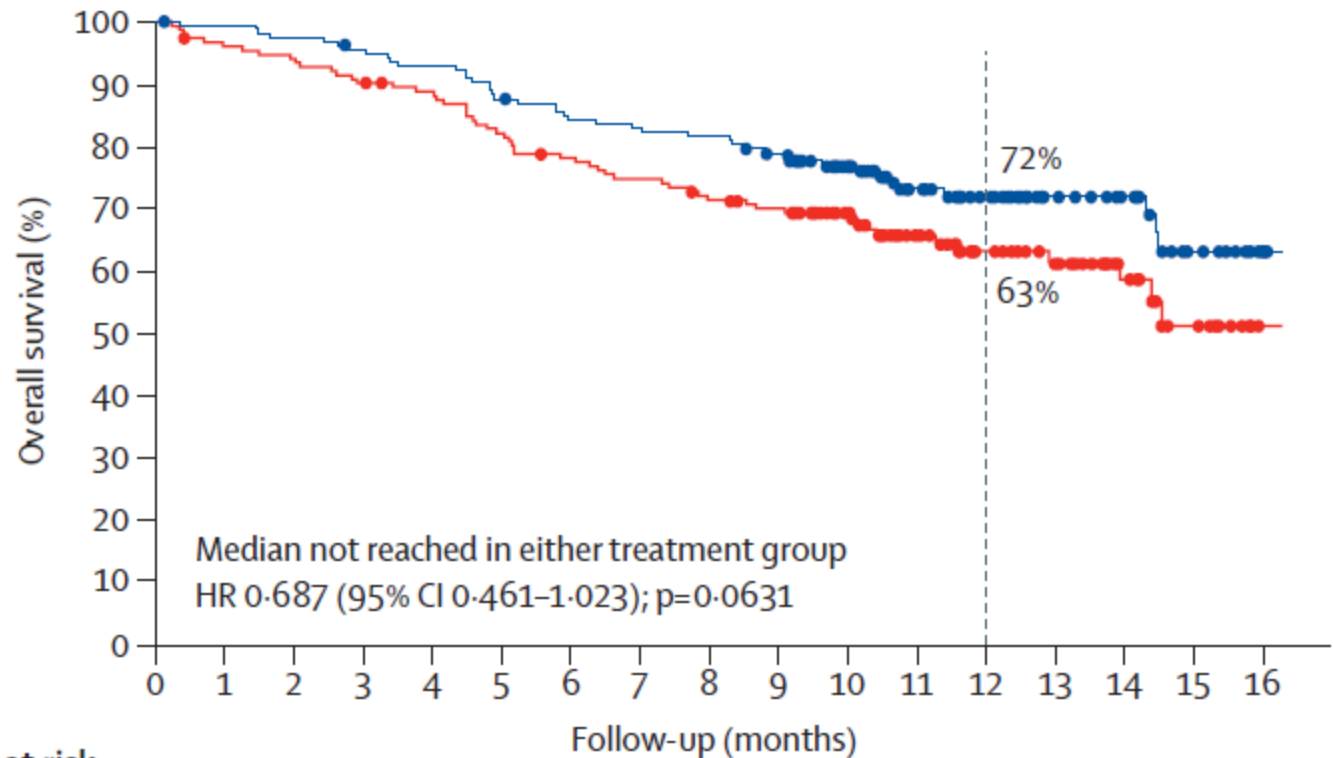
ICARIA-MM: Isa-Pd vs Pd, III фаза, ВБП



Attal M. et al. Lancet. 2019 Dec 7;394(10214):2096-2107.

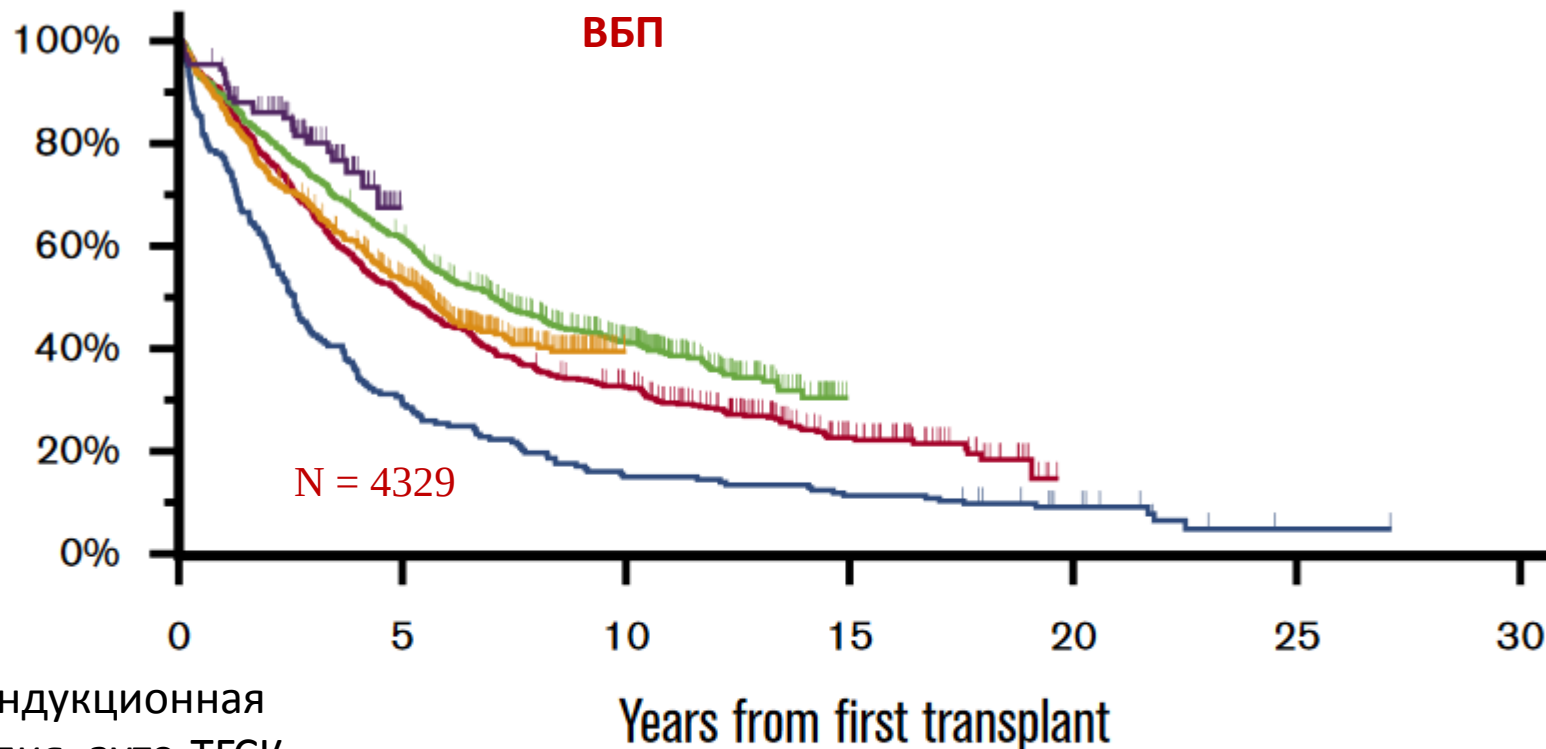
Представленная комбинация ЛК. не зарегистрирована на территории РФ. Упоминание торговых наименований препаратов и их МНН приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских работников.

ICARIA-MM: Isa-Pd vs Pd, III фаза, **ОВ**



Number at risk						
Isatuximab plus pomalidomide plus dexamethasone	154	145	127	116	51	15
Pomalidomide plus dexamethasone	153	137	116	101	46	11

Результаты «тотальной терапии» (1989-2018)

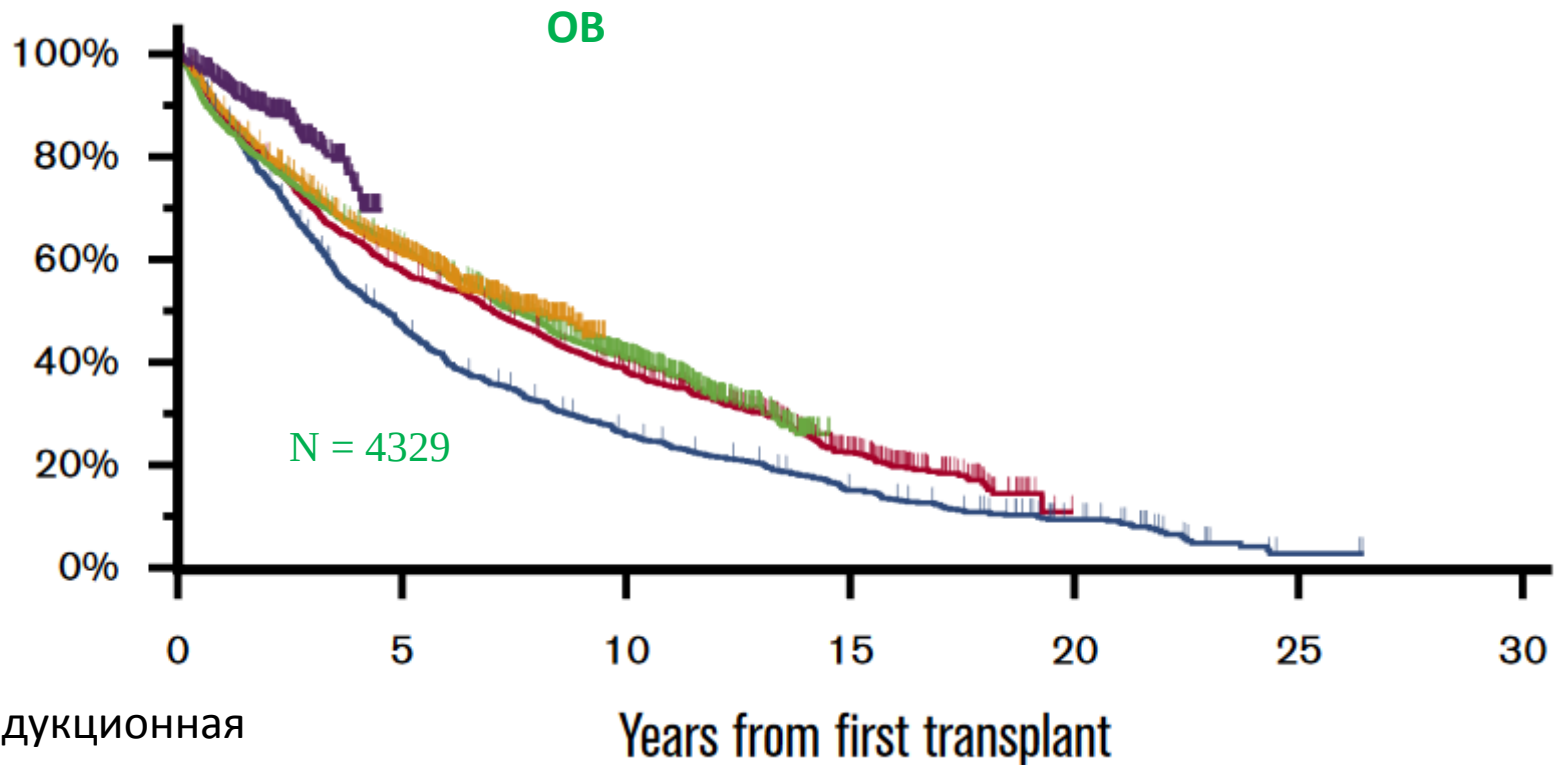


ТТ: индукционная терапия, ауто-ТГСК, консолидация и поддерживающая терапия; включает новые агенты, когда они становятся доступными

	Deaths / N	Median in Years	5-Year Estimate
1997 or Earlier	177 / 192	3 (2, 3)	29% (23, 36)
1998-2003	376 / 496	5 (4, 6)	50% (46, 55)
2004-2008	335 / 549	7 (6, 8)	61% (57, 65)
2009-2013	251 / 455	6 (5, 6)	54% (49, 58)
2014 or Later	25 / 110	NR	68% (55, 80)

Log-rank p-value < .0001

Результаты «тотальной терапии» (1989-2018)



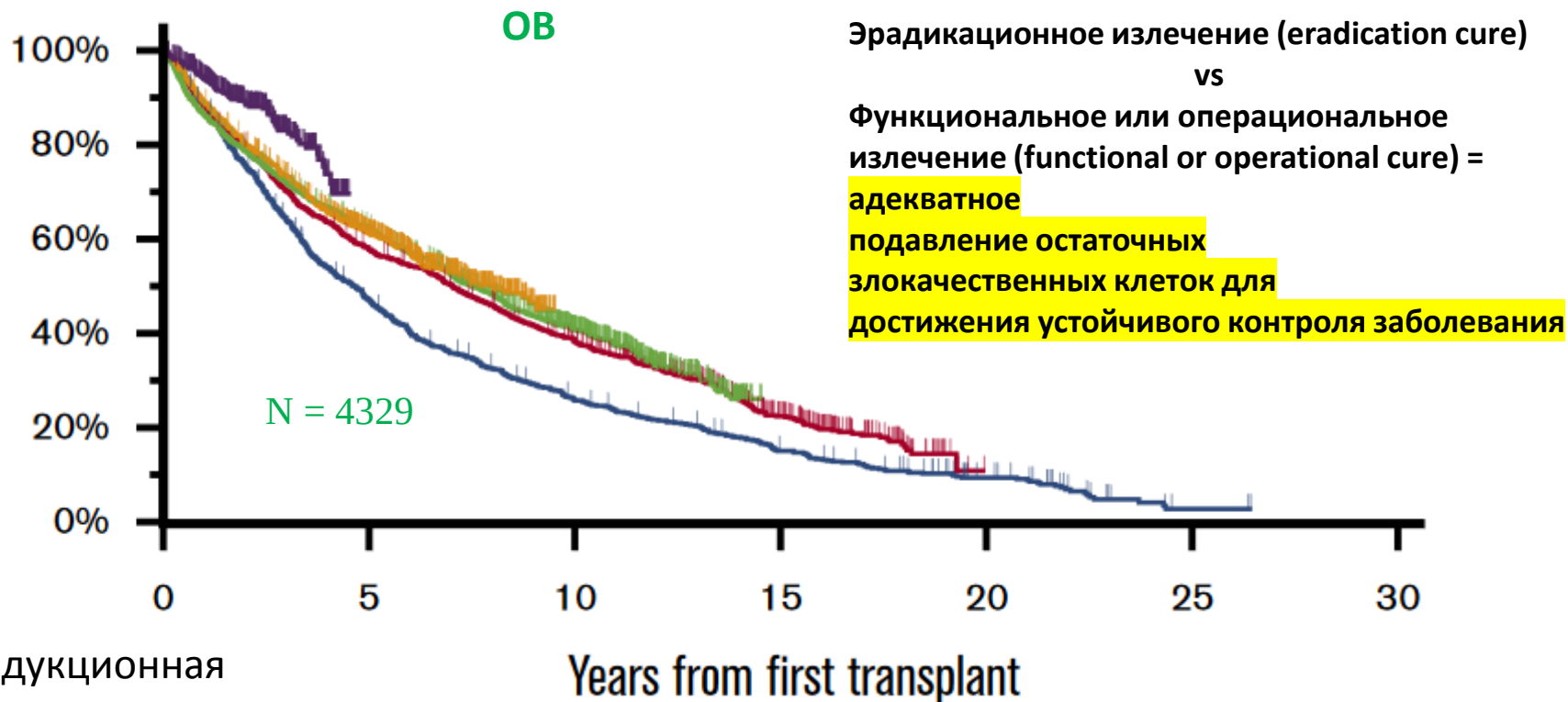
ТТ: индукционная терапия, ауто-ТГСК, консолидация и поддерживающая терапия; включает новые агенты, когда они становятся доступными

	Deaths / N
1997 or Earlier	593 / 661
1998-2003	758 / 1002
2004-2008	797 / 1294
2009-2013	374 / 837
2014 or Later	76 / 535

Median in Years	5-Year Estimate
5 (4, 5)	47% (43, 51)
7 (6, 8)	58% (55, 61)
7 (7, 8)	62% (60, 65)
8 (7, .)	61% (58, 65)
NR	70% (61, 78)

Log-rank p-value < .0001

Результаты «тотальной терапии» (1989-2018)



ТТ: индукционная терапия, ауто-ТГСК, консолидация и поддерживающая терапия; включает новые агенты, когда они становятся доступными

	Deaths / N
1997 or Earlier	593 / 661
1998-2003	758 / 1002
2004-2008	797 / 1294
2009-2013	374 / 837
2014 or Later	76 / 535

Median in Years	5-Year Estimate
5 (4, 5)	47% (43, 51)
7 (6, 8)	58% (55, 61)
7 (7, 8)	62% (60, 65)
8 (7, .)	61% (58, 65)
NR	70% (61, 78)

Log-rank p-value < .0001

**Главная цель трансплантации –
уменьшение минимальной
остаточной болезни (МОБ),
являющейся основным
прогностическим фактором
при ММ**

Даже небольшое количество опухолевых клеток может стать источником для рецидива

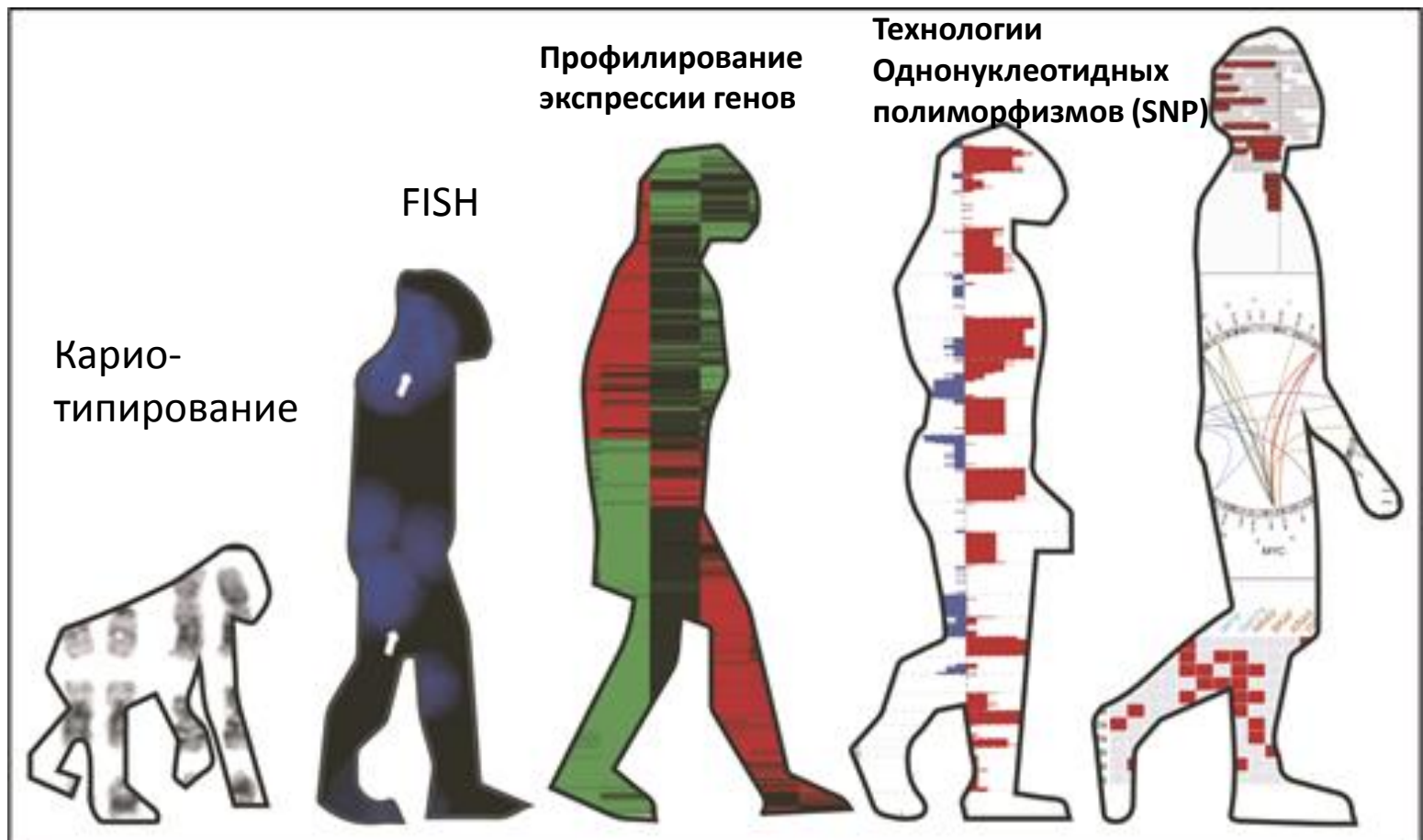


М-компонент
сыворотки

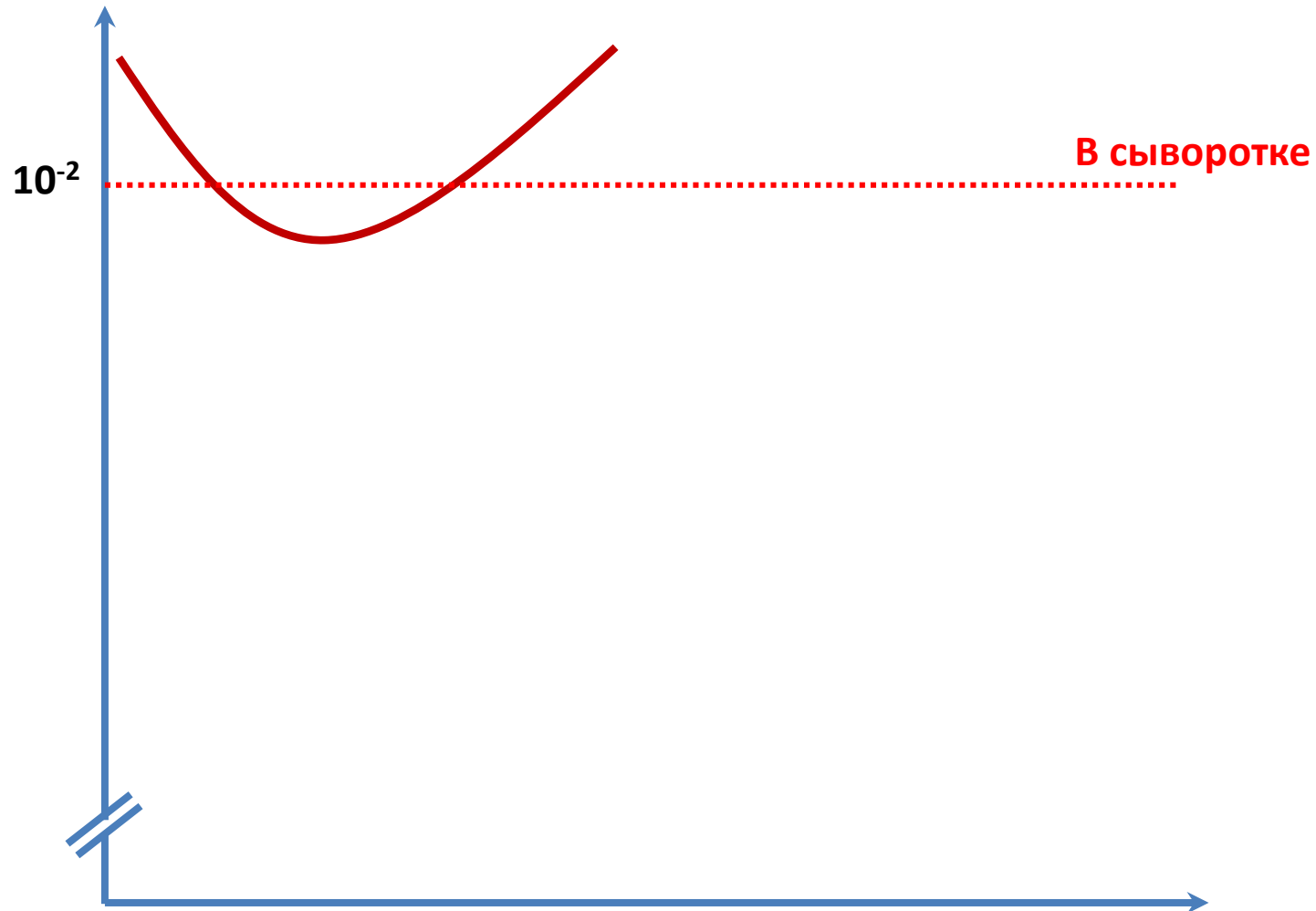
Эволюция методов молекулярного анализа при ММ

На пути к индивидуальному лечению множественной
миеломы на основе молекулярных характеристик

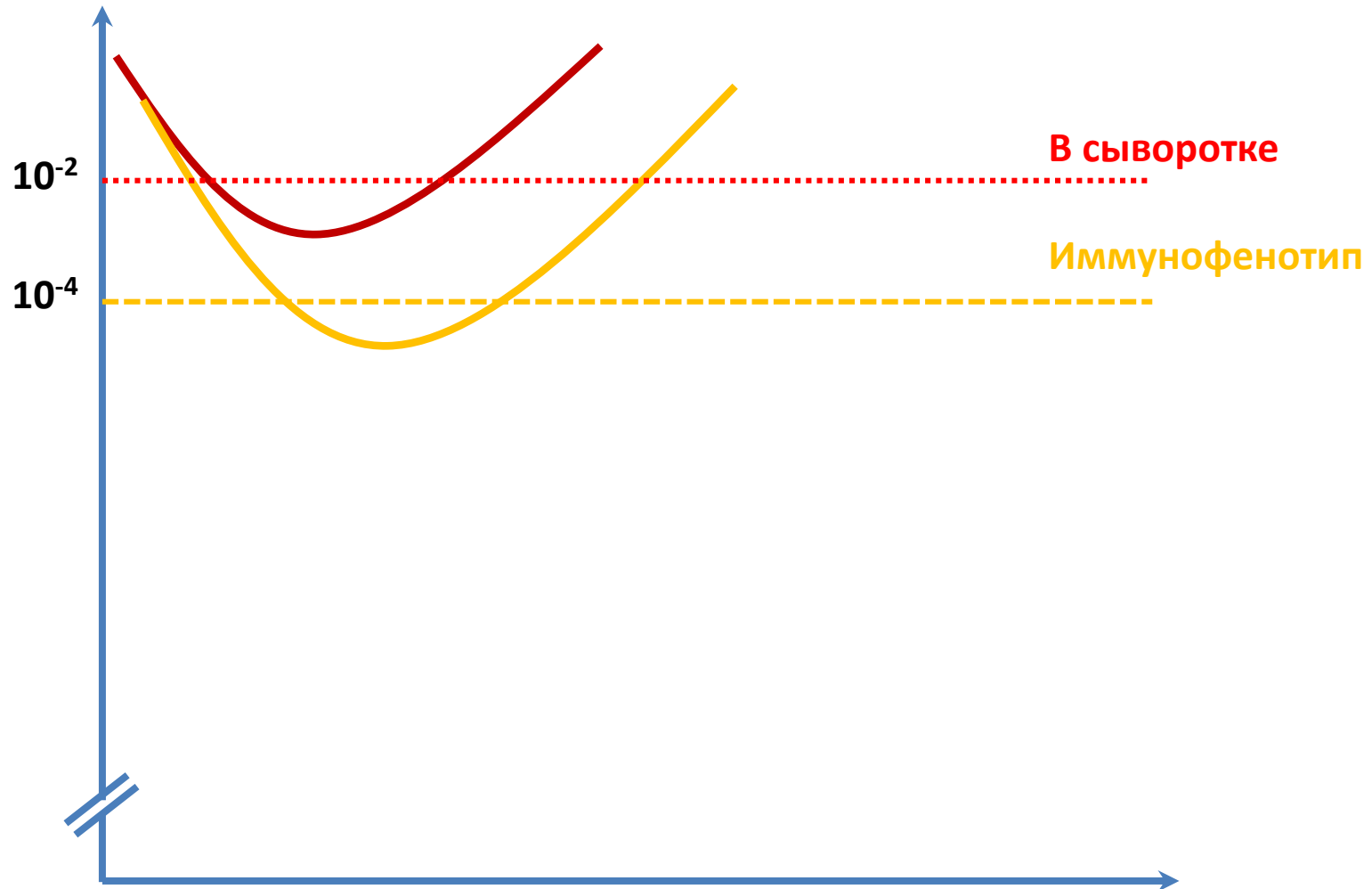
Секвенирование
следующего поколения



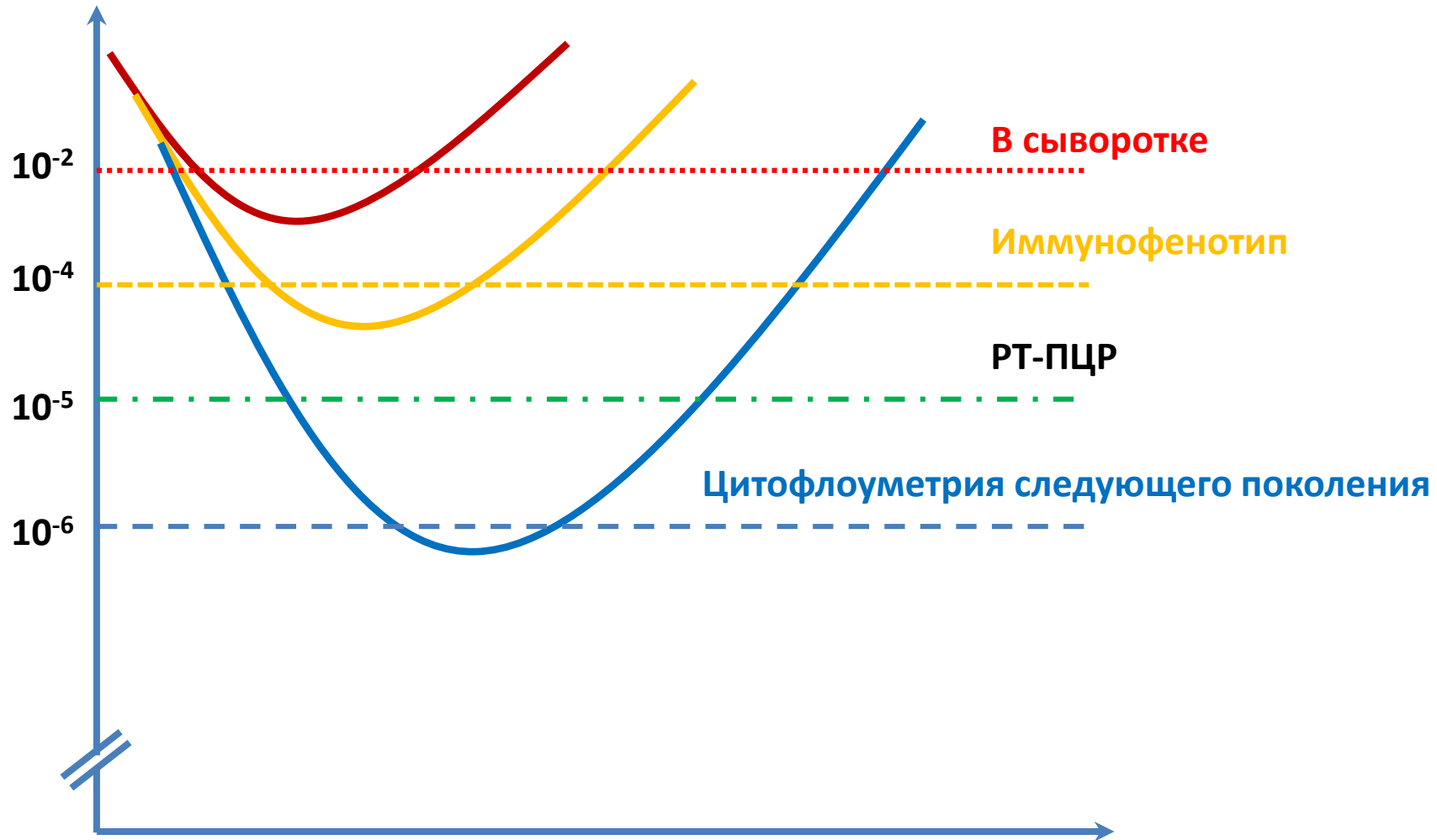
Чувствительность лабораторных методик для выявления МРБ при ММ



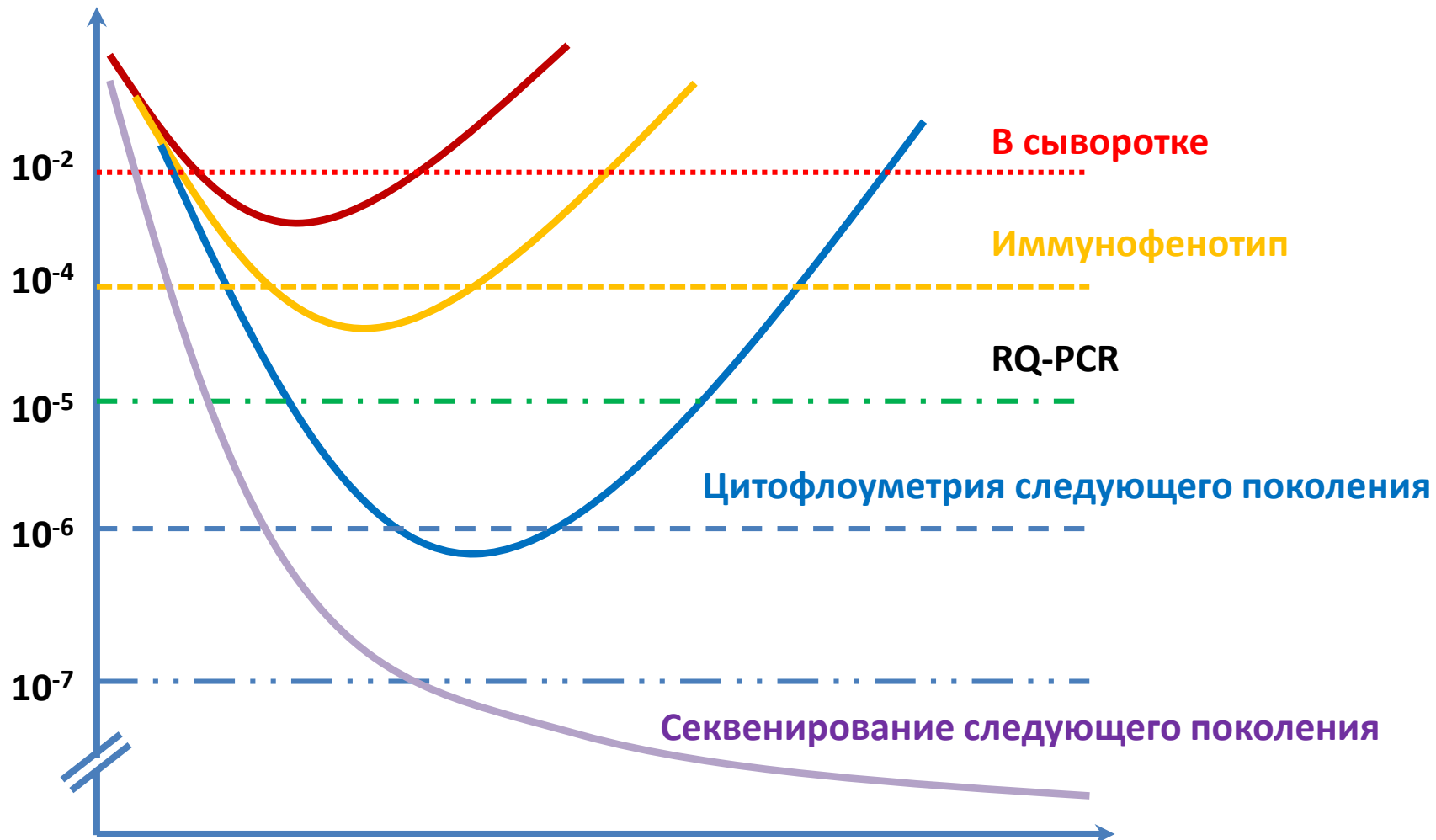
Чувствительность лабораторных методик для выявления МРБ при ММ



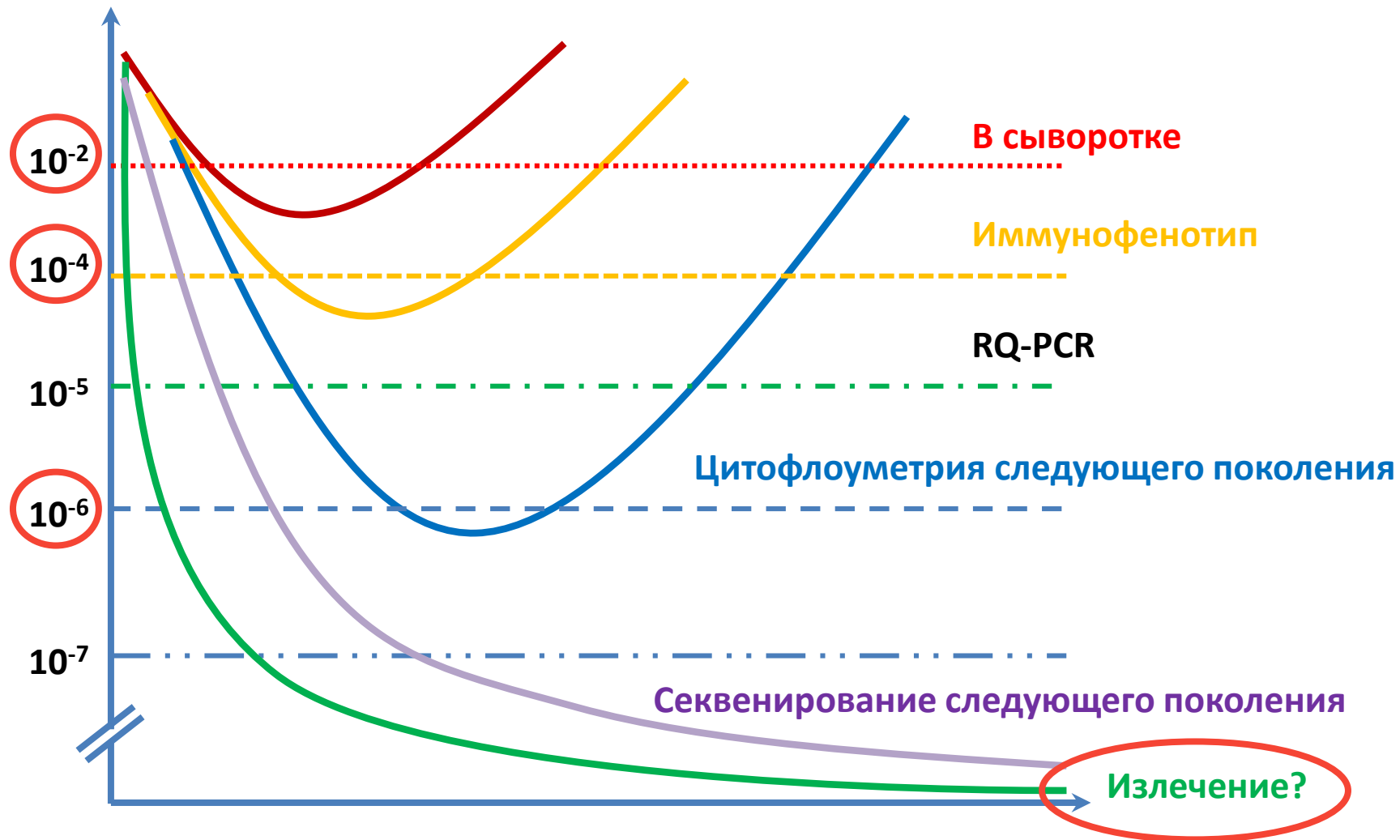
Чувствительность лабораторных методик для выявления МРБ при ММ



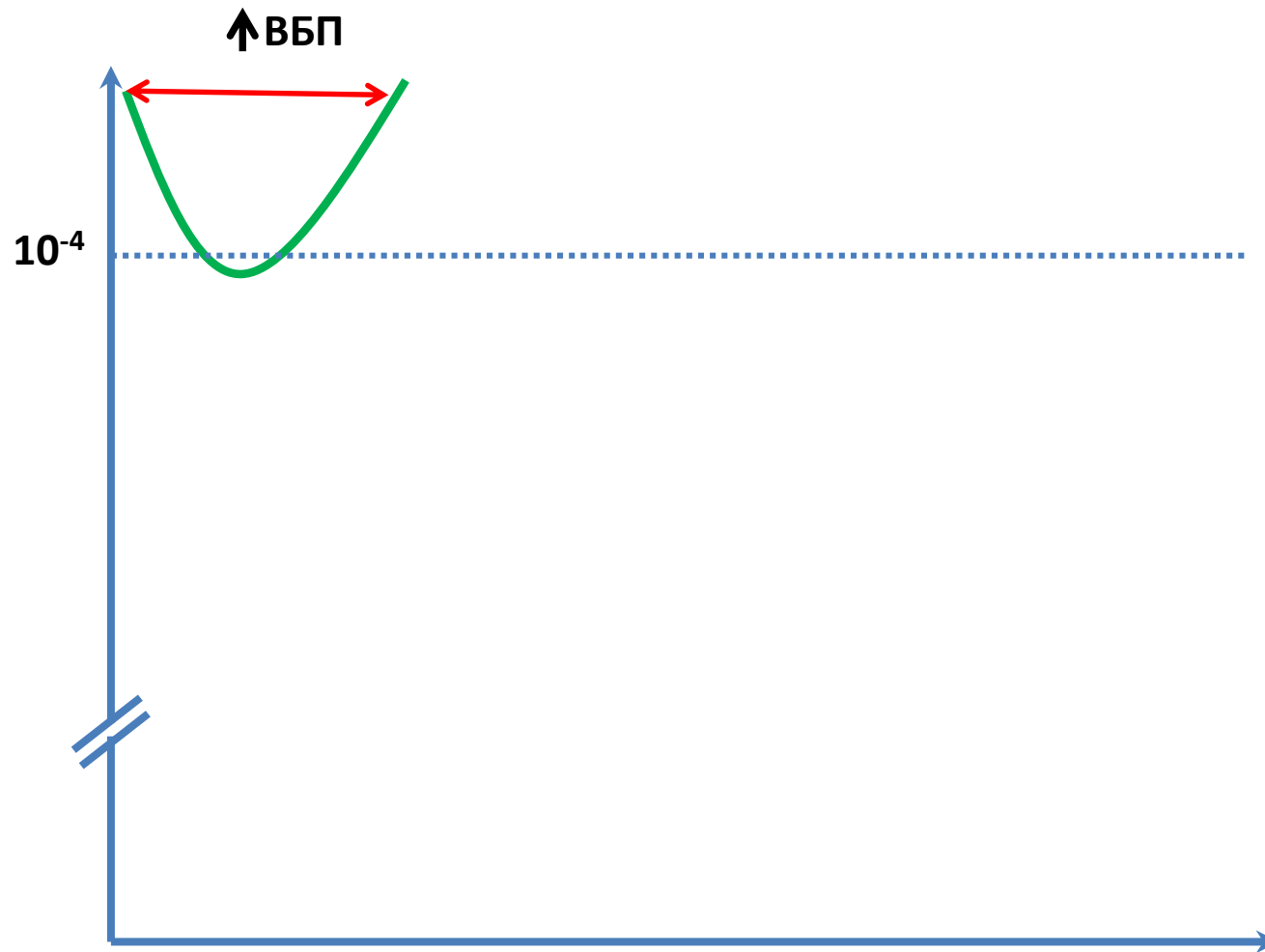
Чувствительность лабораторных методик для выявления МРБ при ММ



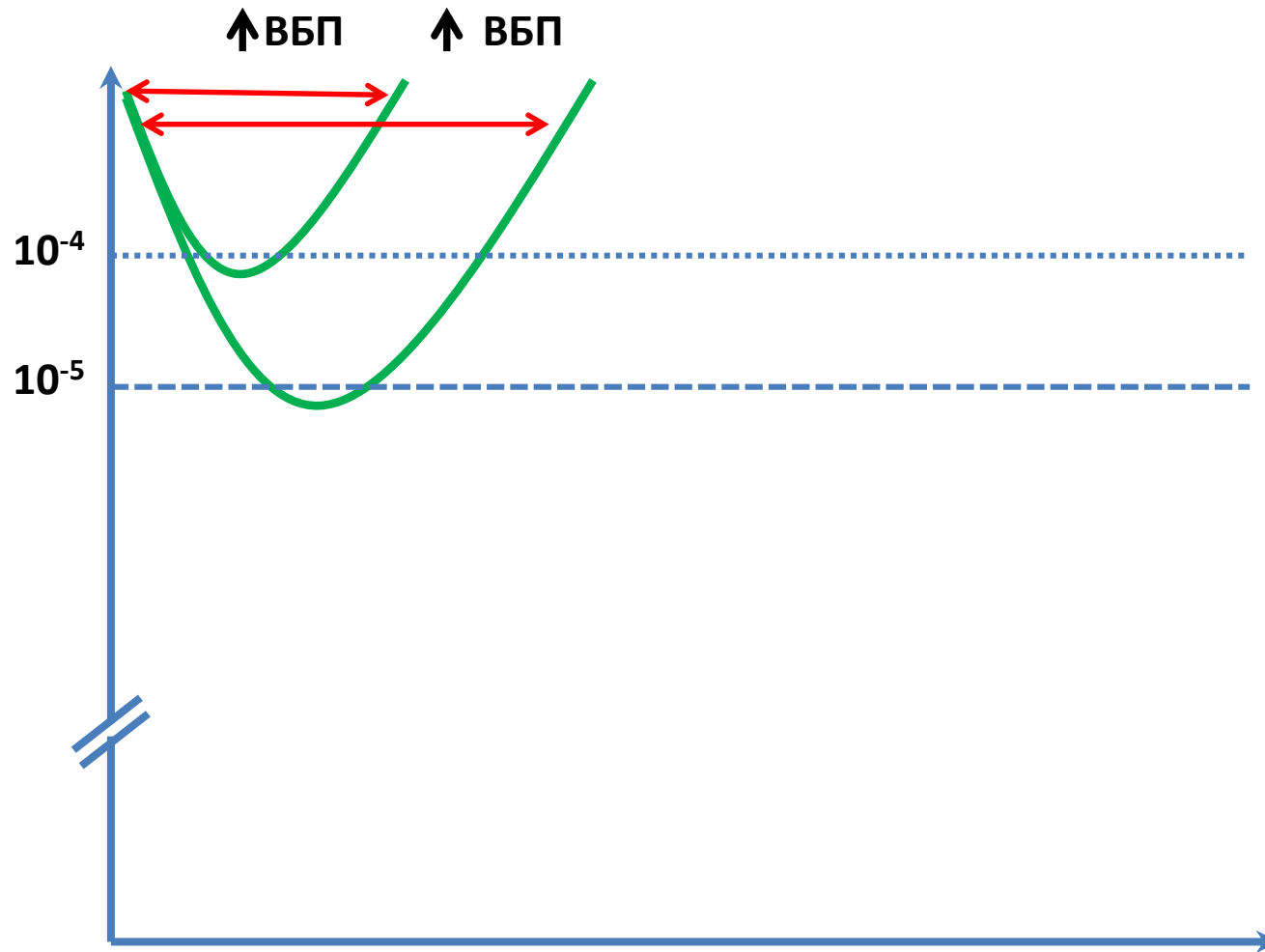
Чувствительность лабораторных методик для выявления МРБ при ММ



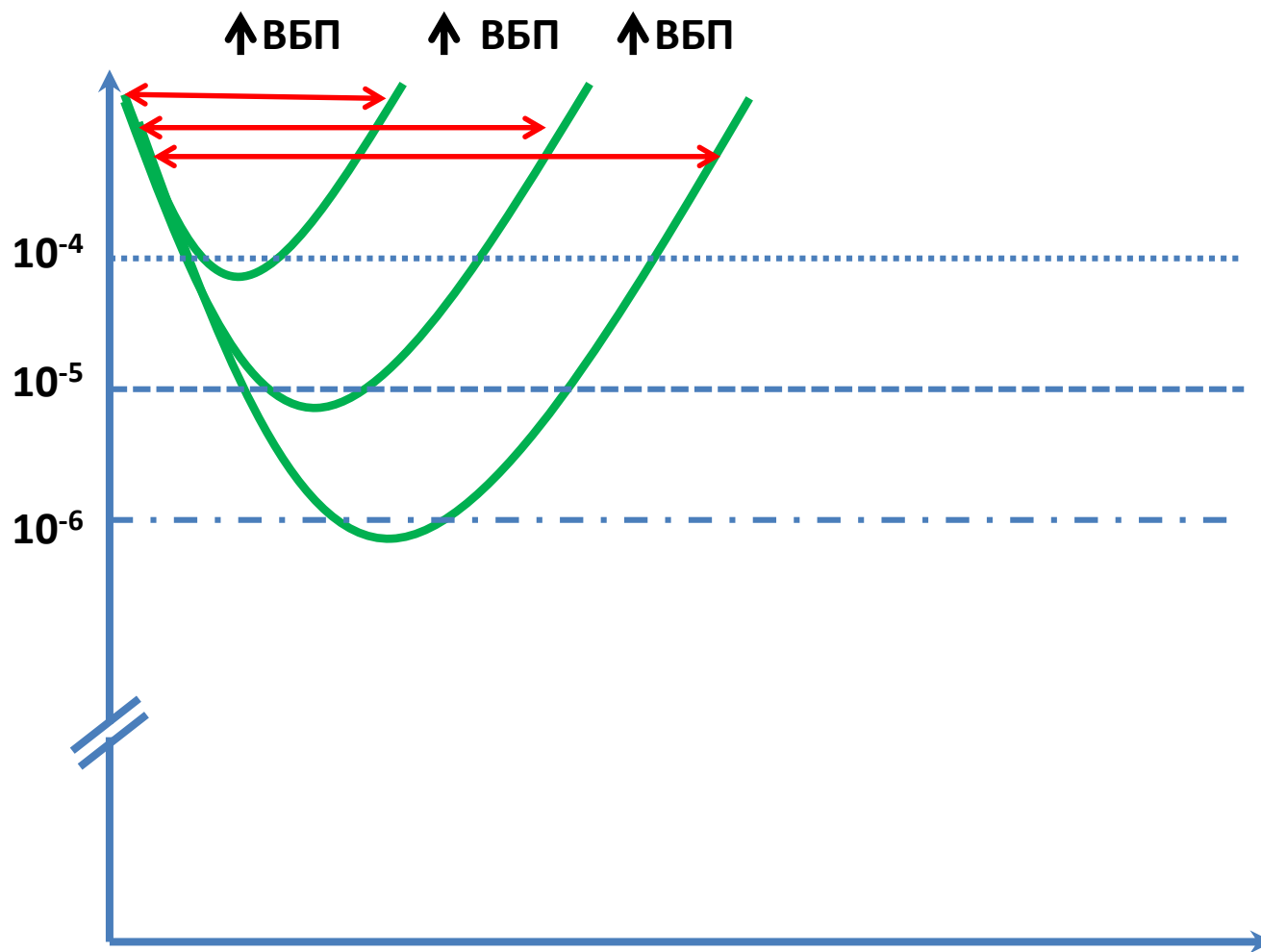
Глубина МРБ и возможная ВБП?



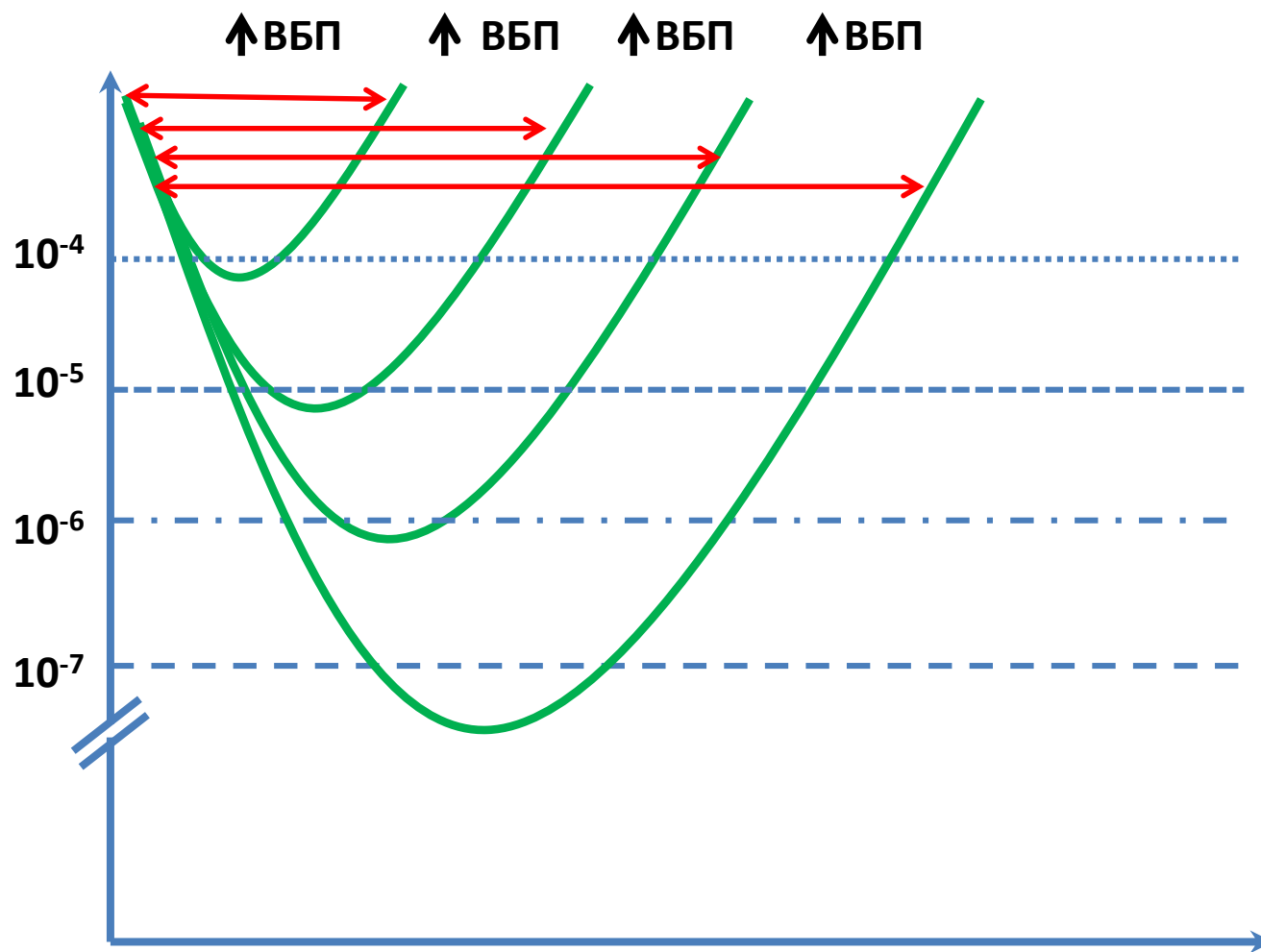
Глубина МРБ и возможная ВБП?



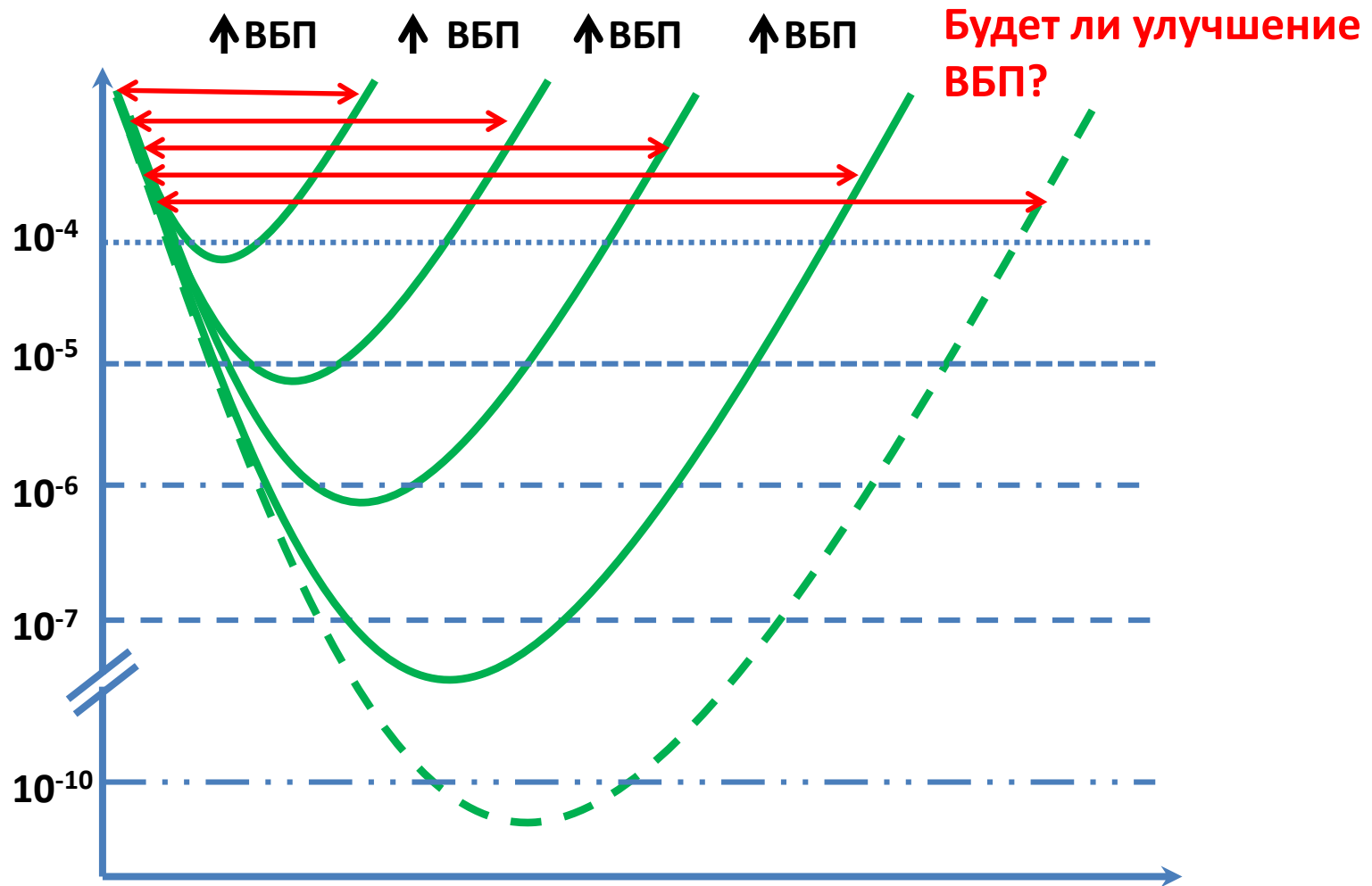
Глубина МРБ и возможная ВБП?



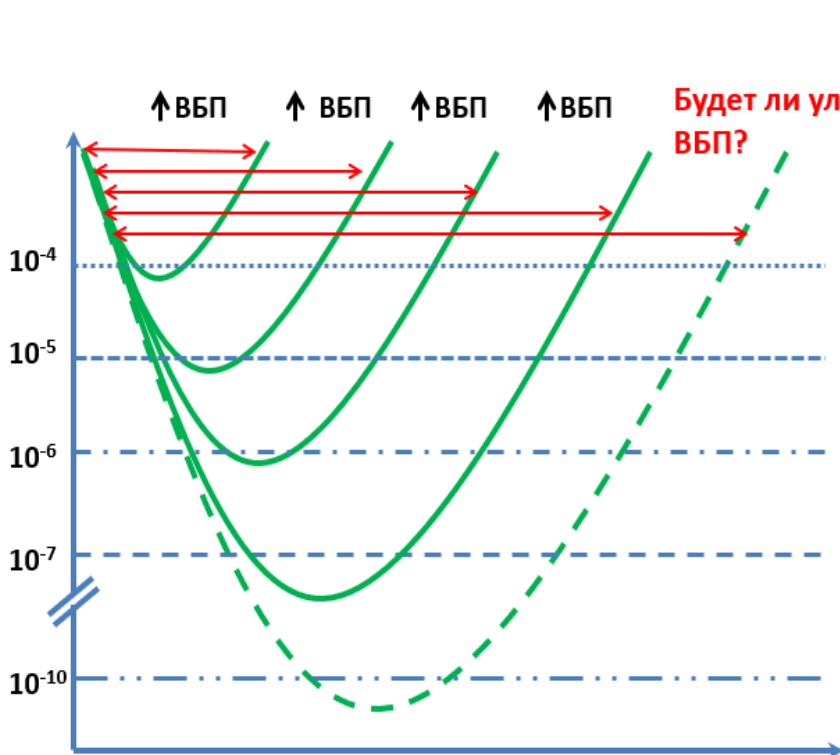
Глубина МРБ и возможная ВБП?



Глубина МРБ и возможная ВБП?

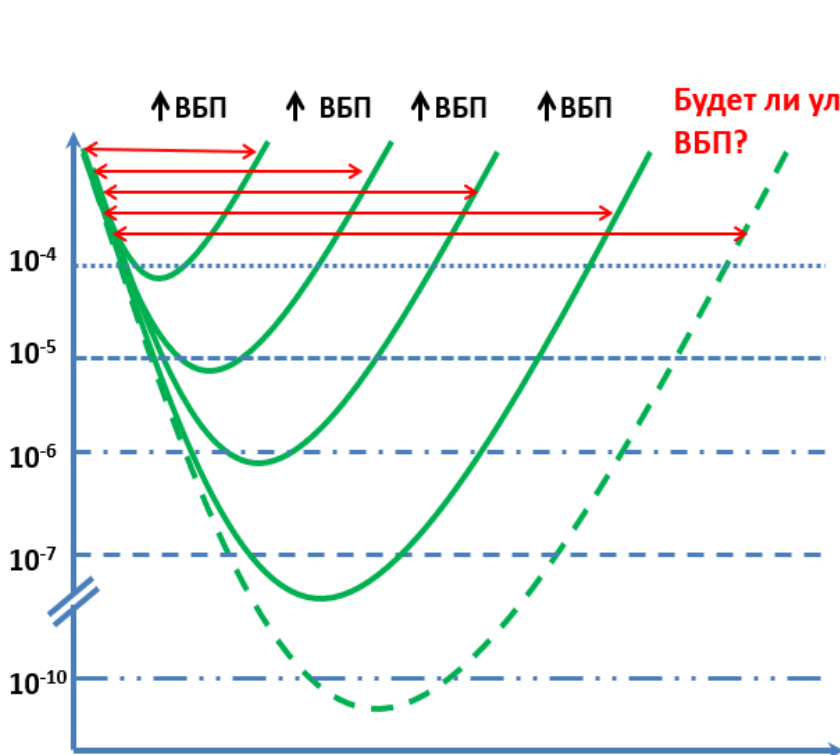


Глубина МРБ и возможная ВБП?



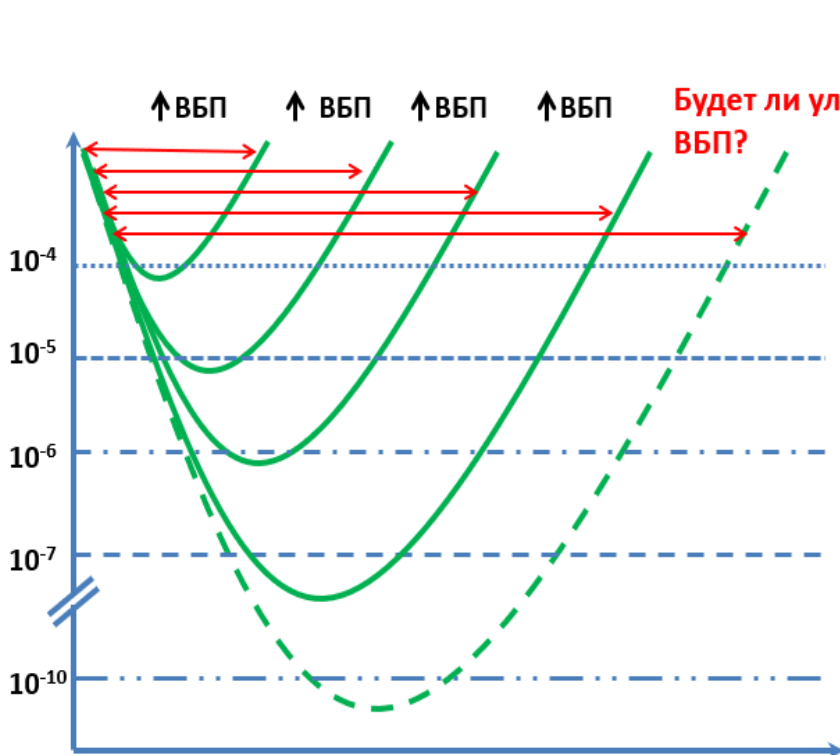
- ✓ Соотношение риск/польза для эрадикации **до этого уровня МРБ** при системной терапии может привести к увеличению побочных эффектов

Глубина МРБ и возможная ВБП?



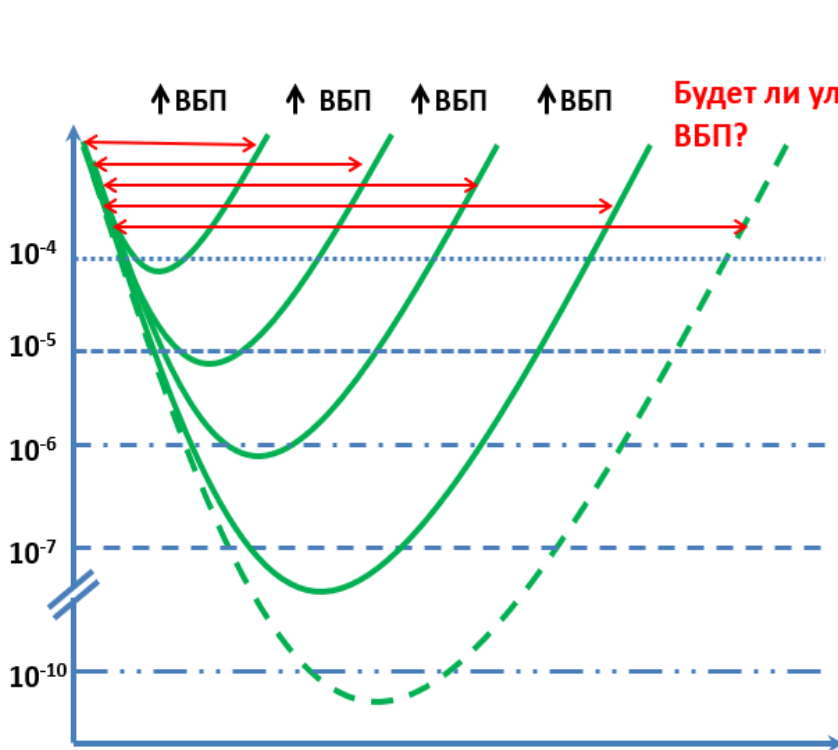
- ✓ Соотношение риск/польза для эрадикации **до этого уровня МРБ** при системной терапии может привести к увеличению побочных эффектов
- ✓ Микроокружение (КМ ниша) будет играть главную роль на этом уровне

Глубина МРБ и возможная ВБП?



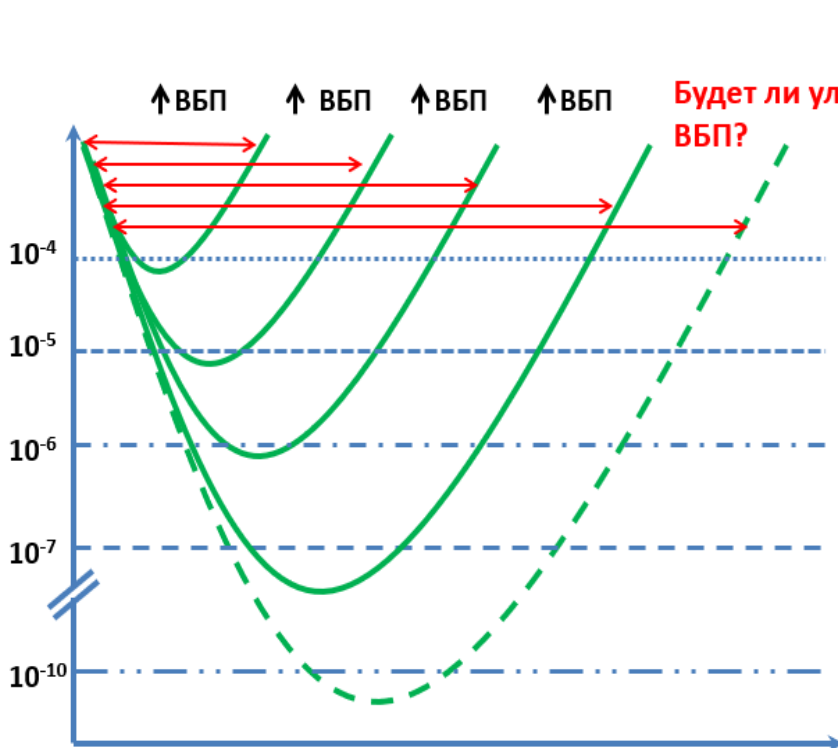
- ✓ Соотношение риск/польза для эрадикации **до этого уровня МРБ** при системной терапии может привести к увеличению побочных эффектов
- ✓ Микроокружение (КМ ниша) будет играть главную роль на этом уровне
- ✓ Клональная гетерогенность и эпигенетика могут быть значимыми в достижении дальнейшей МРБ-негативности

Глубина МРБ и возможная ВБП?



- ✓ Соотношение риск/польза для эрадикации **до этого уровня МРБ** при системной терапии может привести к увеличению побочных эффектов
- ✓ Микроокружение (КМ ниша) будет играть главную роль на этом уровне
- ✓ Клональная гетерогенность и эпигенетика могут быть значимыми в достижении дальнейшей МРБ-негативности
- ✓ МРБ на этом уровне, практически, эквивалентно эрадикации опухолевых стволовых клеток

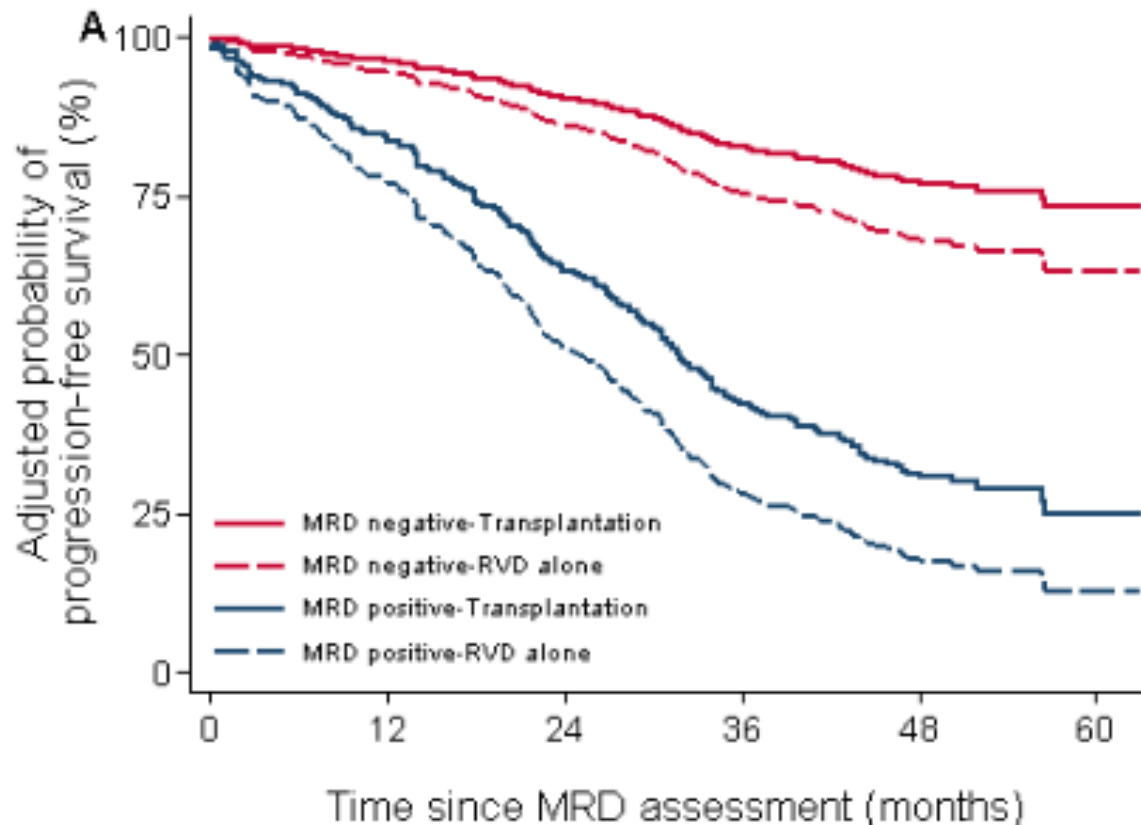
Глубина МРБ и возможная ВБП?



- ✓ Соотношение риск/польза для эрадикации **до этого уровня МРБ** при системной терапии может привести к увеличению побочных эффектов
- ✓ Микроокружение (КМ ниша) будет играть главную роль на этом уровне
- ✓ Клональная гетерогенность и эпигенетика могут быть значимыми в достижении дальнейшей МРБ-негативности
- ✓ МРБ на этом уровне, практически, эквивалентно эрадикации опухолевых стволовых клеток
- ✓ Еще предстоит определить, какой уровень МРБ-негативности необходим в ежедневной практике

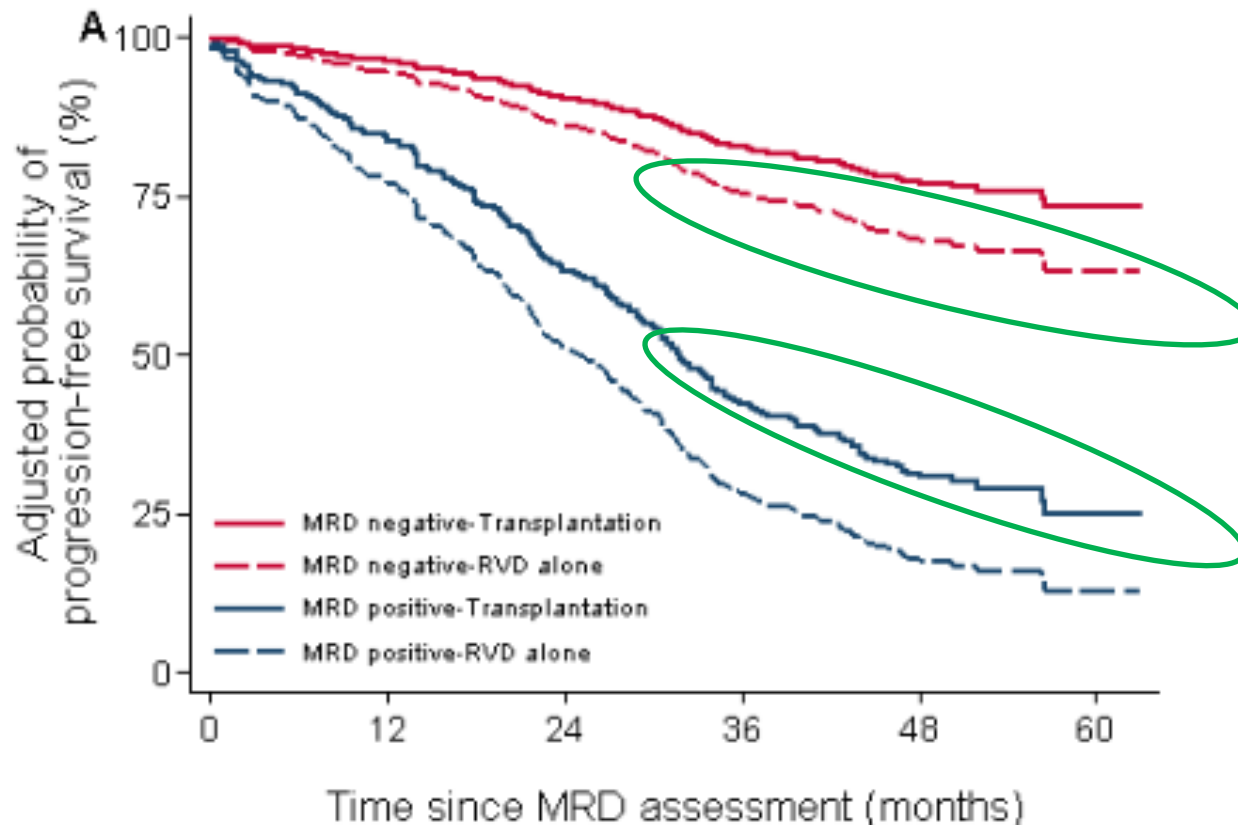
МРБ-негативность – главный прогностический фактор при ММ (IFM 2009)

- ВБП в зависимости от МРБ-статуса (по методике NGS), определенная в начале поддерживающей терапии (n=366): МРБ-негативность у больных без трансплантации (только на терапии RVD) определяет лучшую ВБП, чем МРБ-положительность у получавших трансплантацию



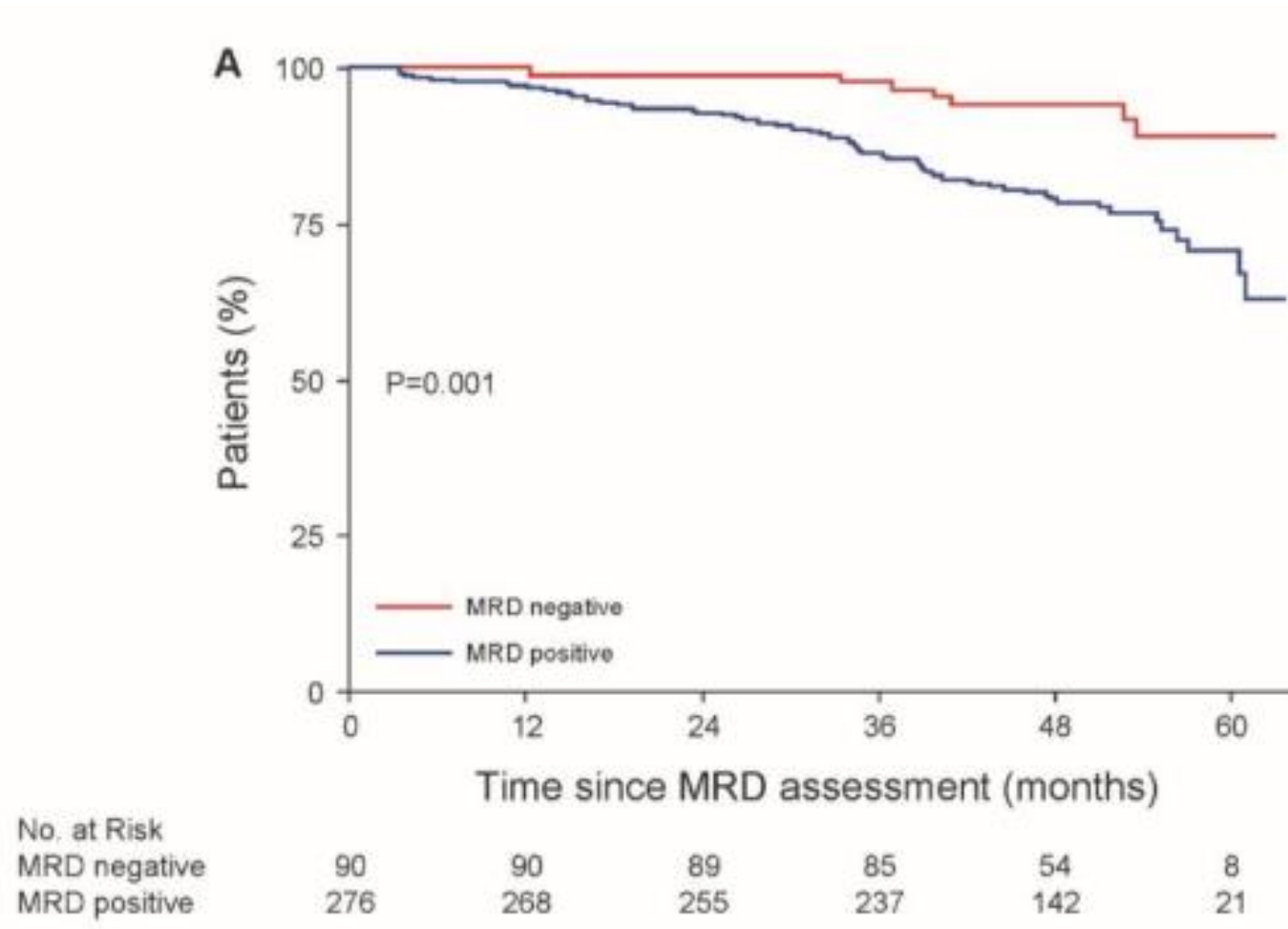
МРБ-негативность – главный прогностический фактор при ММ (IFM 2009)

- ВБП в зависимости от МРБ-статуса (по методике NGS), определенная в начале поддерживающей терапии (n=366): МРБ-негативность у больных без трансплантации (только на терапия RVD) определяет лучшую ВБП, чем МРБ-положительность у получавших трансплантацию



МРБ-негативность – главный прогностический фактор при ММ (IFM 2009)

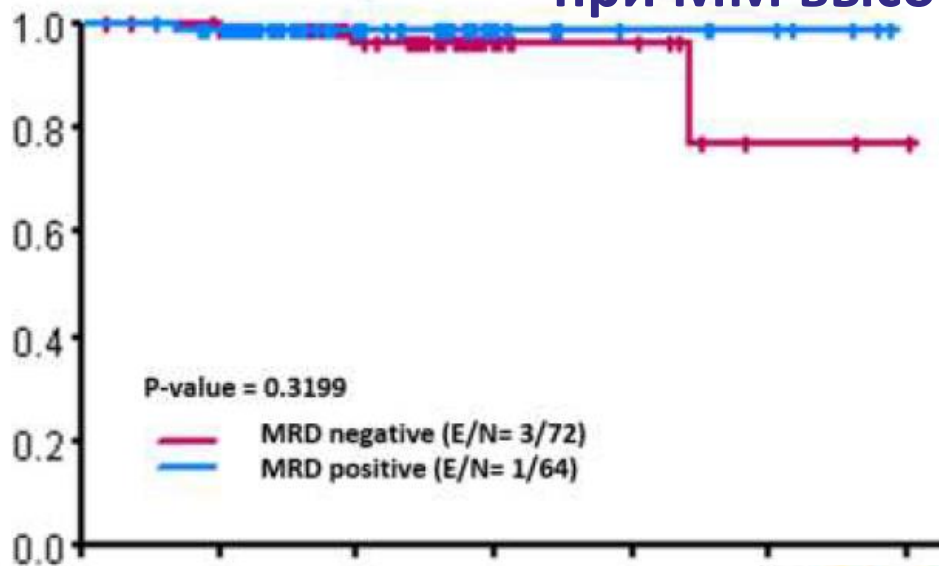
- ОВ в зависимости от МРБ-статуса (по методике NGS), определенная в начале поддерживающей терапии



МРБ-негативность – главный прогностический фактор при ММ?

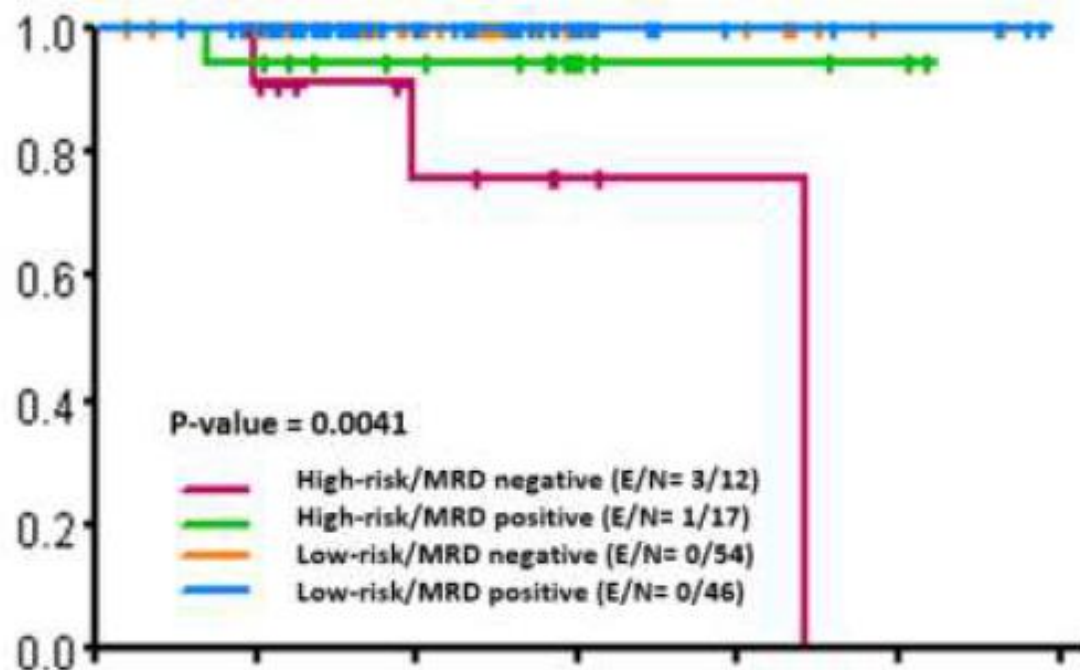
- Риск при ММ становится динамическим понятием
- Пациенты с высоким риском в дебюте болезни могут достигнуть такую же ВБП, как и больные стандартного риска, если достигается МРБ-негативность
- Важно и обратное: пациенты стандартного риска с персистирующей МРБ имеют медиану ВБП только на примерно 12 мес. больше больных высокого риска с персистирующей МРБ
- Насколько глубокий «миеломный айсберг», чтобы можно было обеспечить максимальную МРБ-негативность?

МОБ-негативность не преодолевает плохой прогноз при ММ высокого риска



Для первичных пациентов (n=136) с ММ, получавших начальную терапию новым триплетом и ауто-ТГСК, МОБ-негативный статус не смягчал неблагоприятных исходов при ММ высокого риска

Генетический риск и МОБ-статус



Эволюция ауто-ТГСК и поддерживающей терапии при ММ (отмена для низкого риска)

	Индукция	ВДХТ + ауто-ТГСК	Мобилизация	Тандемная ауто-ТГСК	Консолидация	Поддерживающая терапия
Недавно	VCD/VTD	Да	Су + G-CSF	Нет консенсуса	VTD/VRD	Леналидомид 1 год
Текущий стандарт	VRD	Да	Су +/- G-CSF Плериксафор для плохих мобилизаторов	Для высокого риска	Нет стандарта	Леналидомид до прогрессирования
Будущая перспектива	DARA-VRD DARA-KRD	Для отдельных пациентов ? Высокий риск/МОБ +	G-CSF +/- Су +/- грТПО Плериксафор для плохих мобилизаторов	Высокий риск/МОБ+	Нет стандарта	Леналидомид + ИП (иксазомиб) для пациентов высокого риска

Представленная комбинация ЛК. не зарегистрирована на территории РФ. Упоминание торговых наименований препаратов и их МНН приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских работников.

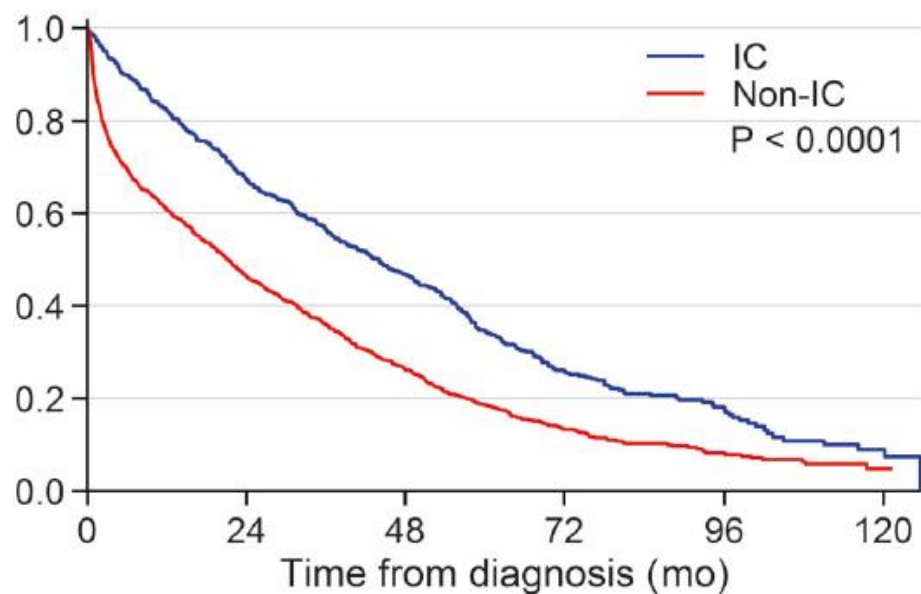
Профилактика PRMM: антитело с триплетом/дуплетом в 1-й линии?

- D-RVd (исследование II фазы GRIFFIN, ASH 2019, P. Voorhees et al.)
- или Elo-RVd
- D-KRd
- или Elo-KRd
- D-VTd и др.
- Новый подход – как квалифицирующая терапия по аналогии с R-CHOP при НХЛ
- Антитело с дуплетом – для ослабленных больных

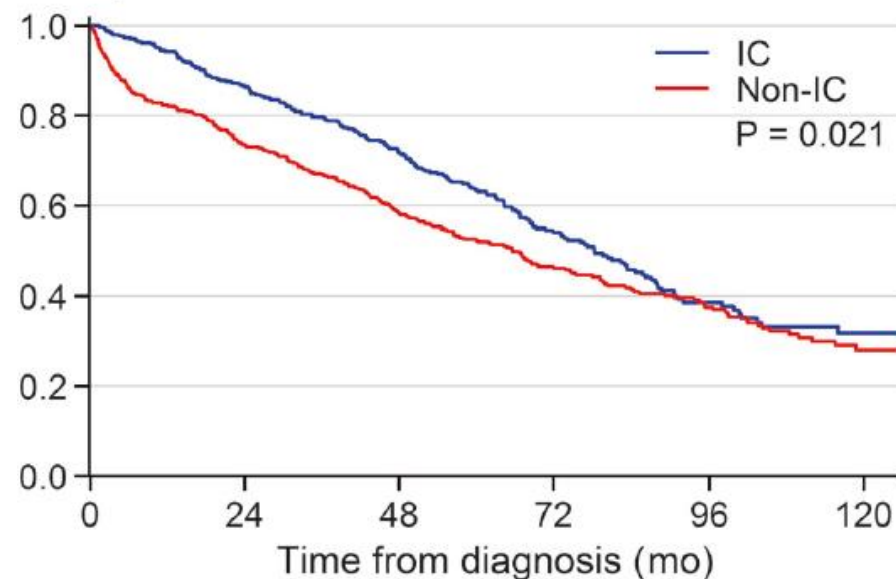
Большинство первичных пациентов с ММ не соответствуют критериям включения в клинические испытания фазы III

- 2189 пациентов Датского регистра ММ, 8 клинических исследований (2005-2013): только 36,6-45,2% в зависимости от исследования соответствовали критериям включения

> 65 years



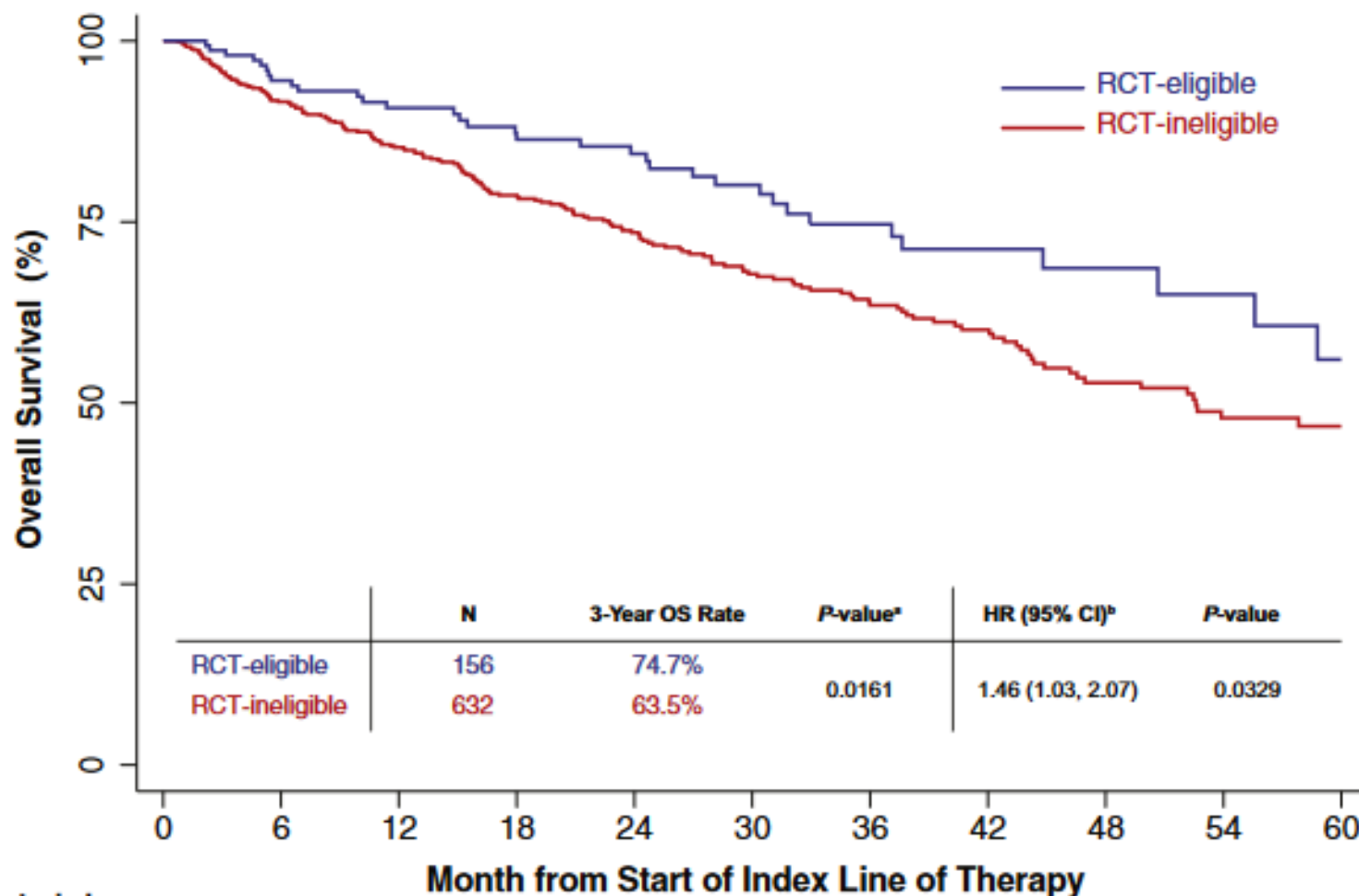
≤ 65 years



Общая выживаемость была лучше у соответствовавших критериям включения в клинические исследования в возрасте старше 65 лет – риск рецидива из-за терапии «старыми препаратами» для пациентов, не соответствовавших критериям включения

ОВ пациентов с РРММ, соответствующих критериям включения в 6 рандомизированных клинических исследований и нет: терапия RD (ASPIRE, TOURMALINE-MM1, POLLUX и ELOQUENT-2)

A

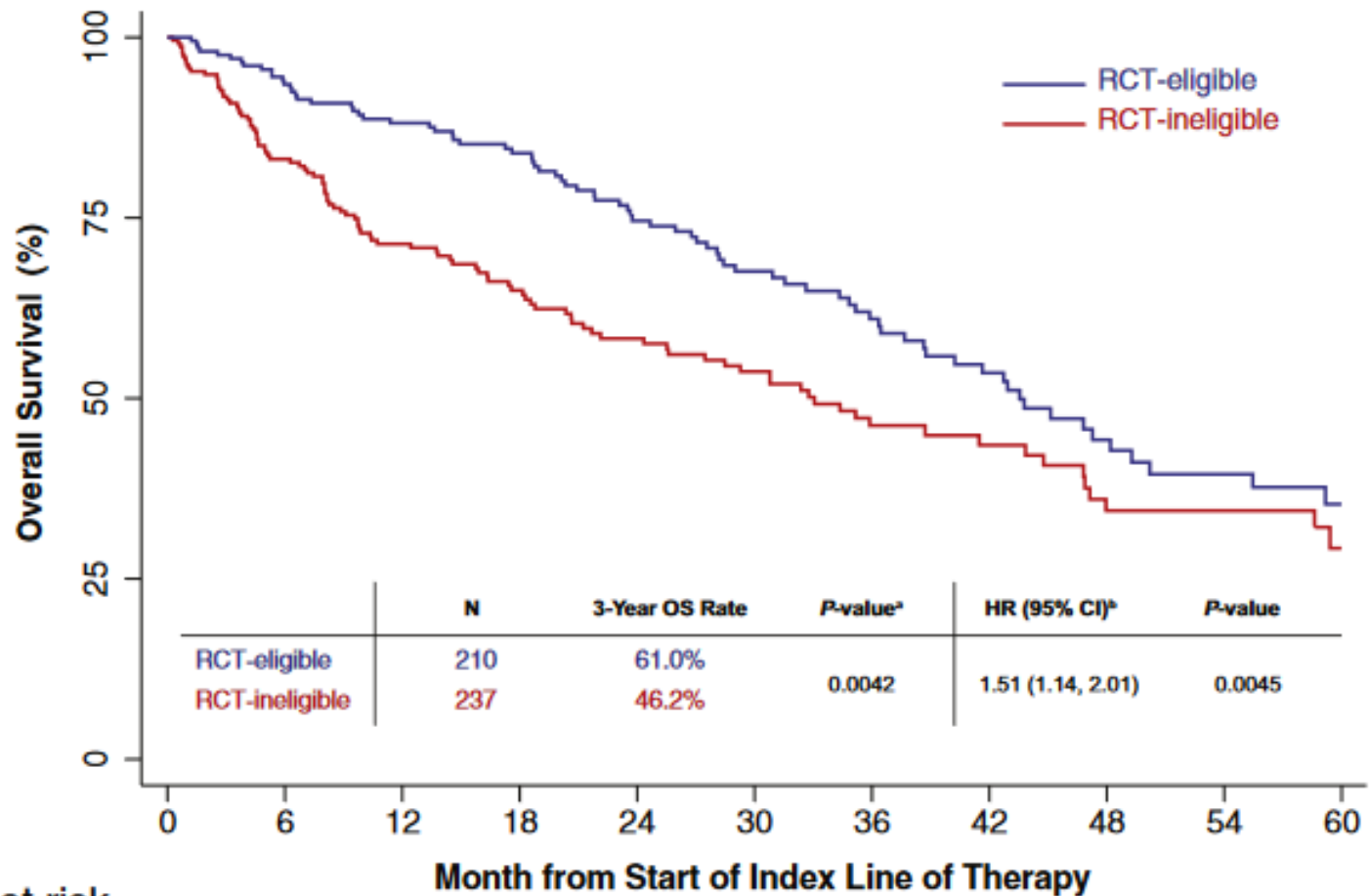


Number at risk

RCT-eligible	156	133	114	98	83	63	44	33	22	16	12
RCT-ineligible	632	528	434	333	261	187	148	109	77	53	38

ОВ пациентов с РРММ, соответствующих критериям включения в 6 рандомизированных клинических исследований и нет: терапия VD (CASTOR и ENDEAVOR)

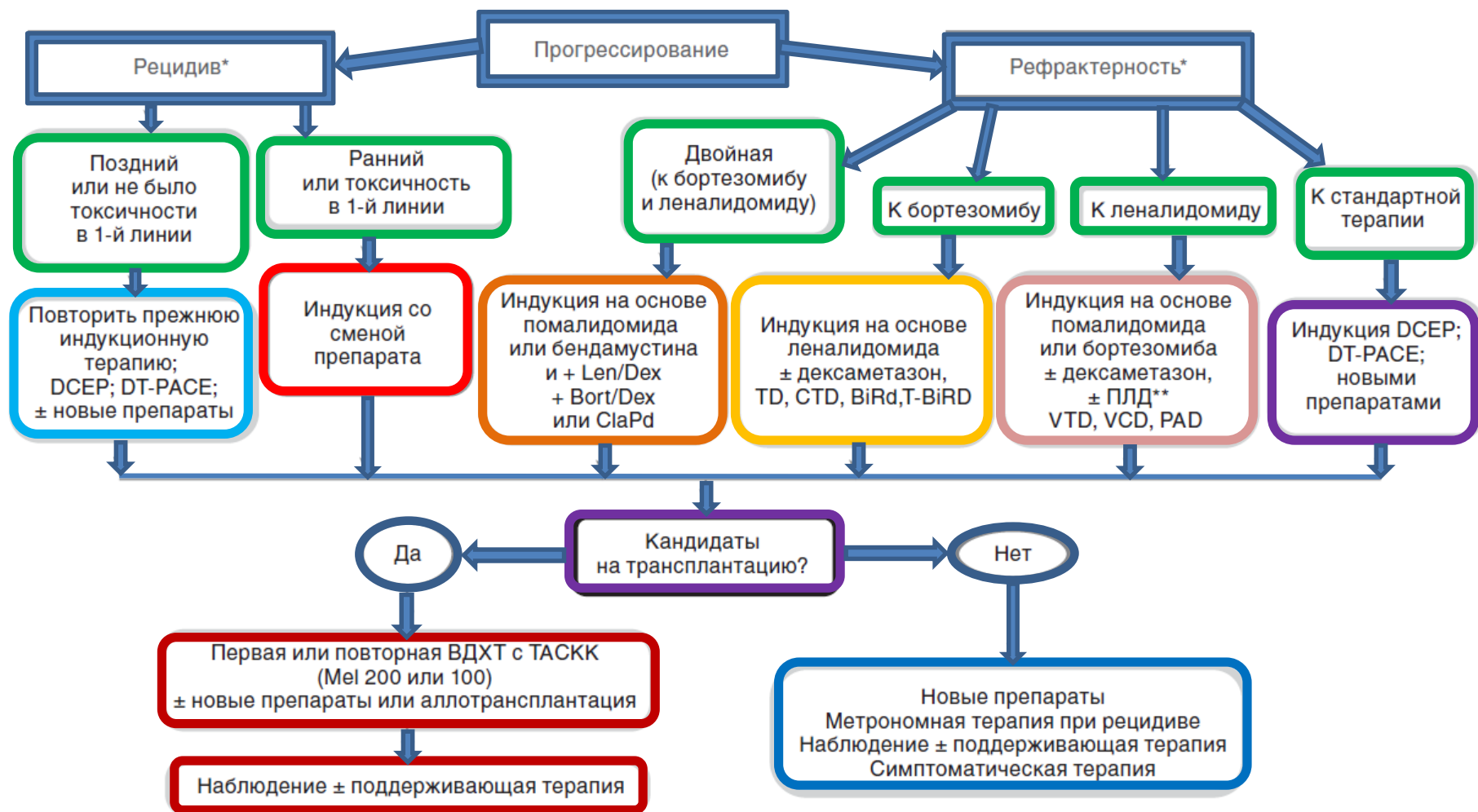
B



Number at risk

RCT-eligible	210	180	157	135	104	78	61	46	30	22	15
RCT-ineligible	237	175	132	103	81	65	45	32	22	19	10

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; MeI200 или 100 — доза мелфалана 200 или 100 мг/м².

Подходы к терапии РРММ

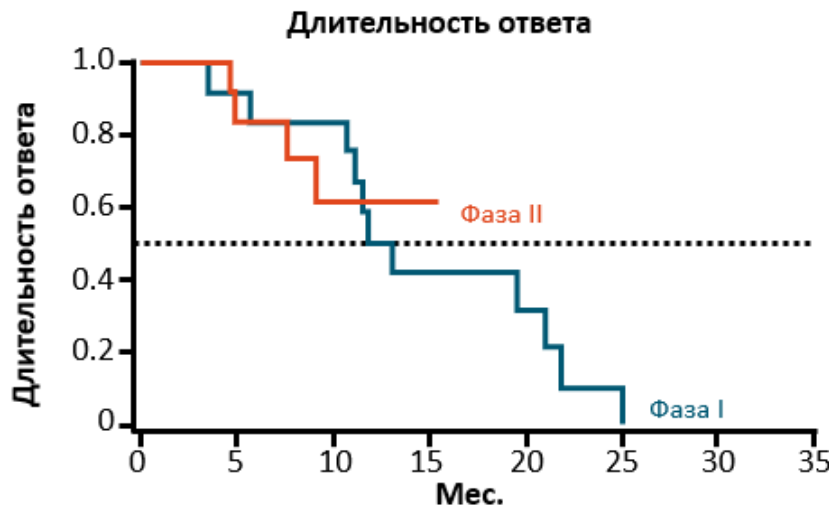
- При рецидиве максимальную пользу могут обеспечить комбинации нескольких препаратов в сочетании с новыми агентами таргетного действия (помалидомид, карфилзомиб, иксазомид, даратумумаб и др.)
 - Тройные комбинации (триплеты – 2 препарата из разных классов + стероиды) с, как минимум, 1 агентом из другого 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

Практический выбор при 1-3 линиях терапии

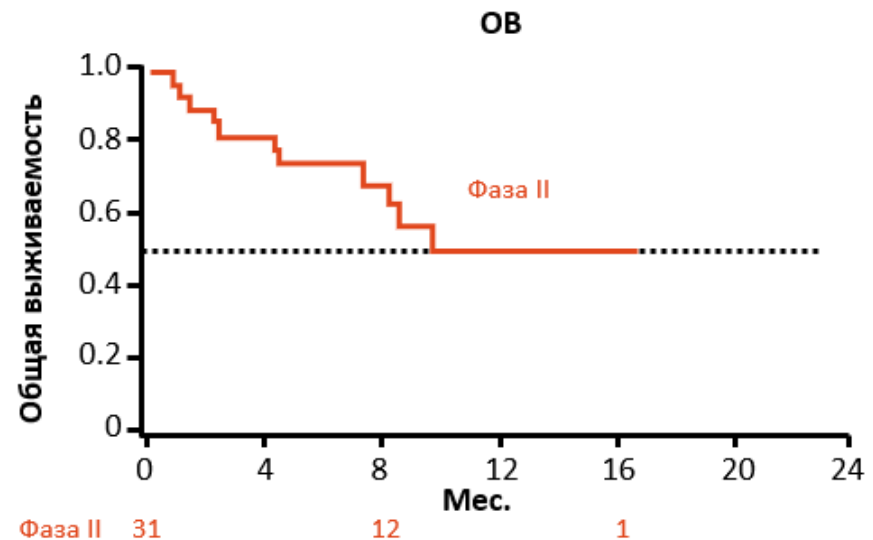
- Для больных с 1-3 предыдущими линиями терапии: триплетный режим, включающий, как минимум, 1 новый класс терапии (IMiD, элутузумаб, или даратумумаб, или ингибитор протеасомы (карфилзомиб, иксазомиб или бортезомиб)
- Для больных с поздним рецидивом (>2 лет): использовать тот же режим, но менять ингибитор протеасомы на новый
- С учетом предпочтений пациента возможен полностью пероральный триплет
- При наличии сердечной недостаточности исключать карфилзомиб
- Для больных с ранним рецидивом (<2 лет) и быстрым ухудшением возможным выбором будет триплет, включающий все новые препараты, и антитело; химиотерапия по типу ...PACE-like, DCEP, а по возможности – Т-клеточная терапия с ХАР
- 2-я ауто-ТГСК, особенно если после 1-й прошло не менее нескольких лет

Практический выбор при 3-х и более линиях терапии

- Новые комбинации новых препаратов, если уже использовались, а также добавление венетоклакса при наличии t(11;14), особенно при рефрактерности к даратумумабу
- Ингибитор *XPO-1* селинексор
- Анти-BCMA-таргетная терапия, Т-клетки с ХАР



Длительность ответа	Фаза I Venetoclax + Dex (n = 12)	Фаза II Venetoclax + Dex (n = 15)
Медиана, мес.)	12.4	Не достигнута
12-мес., %	50	61



ОВ	Фаза II Venetoclax + Dex (n = 31)
Медиана, мес.	Не достигнута
12-мес., %	50

Представленная комбинация ЛК. не зарегистрирована на территории РФ. Упоминание торговых наименований препаратов и их МНН приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских работников.

Селинексор и др. блокаторы ядерного транспорта

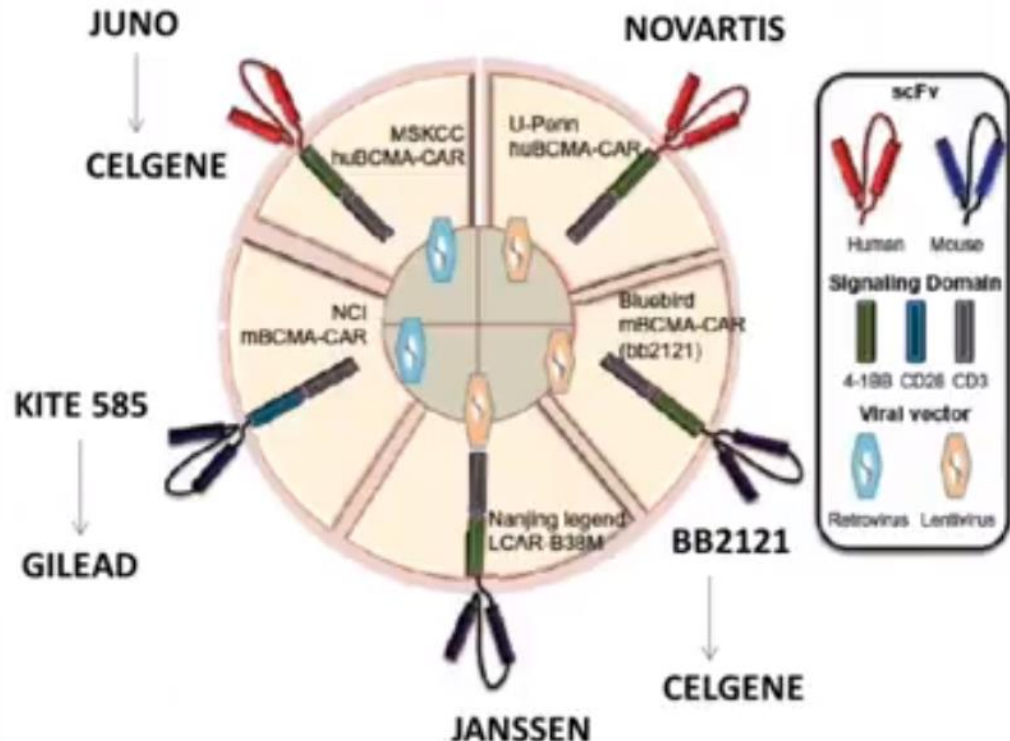
- Пероральный селективный блокатор ядерного транспортного протеина XPO1, отвечающего за выброс из ядра клетки факторов супрессии опухоли; эффективен при многих солидных раках, исследуется в гематологии
- С. Chen et al. (2017) в I фазе у RMM показали эффективность и переносимость комбинации с дексаметазоном 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 нерезфрактерных к бортезомибу – 84%; для рефрактерных – 43%; ВБП=9 мес., для нерезфрактерных – 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

Представленная комбинация ЛК. не зарегистрирована на территории РФ. Упоминание торговых наименований препаратов и их МНН приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских работников.

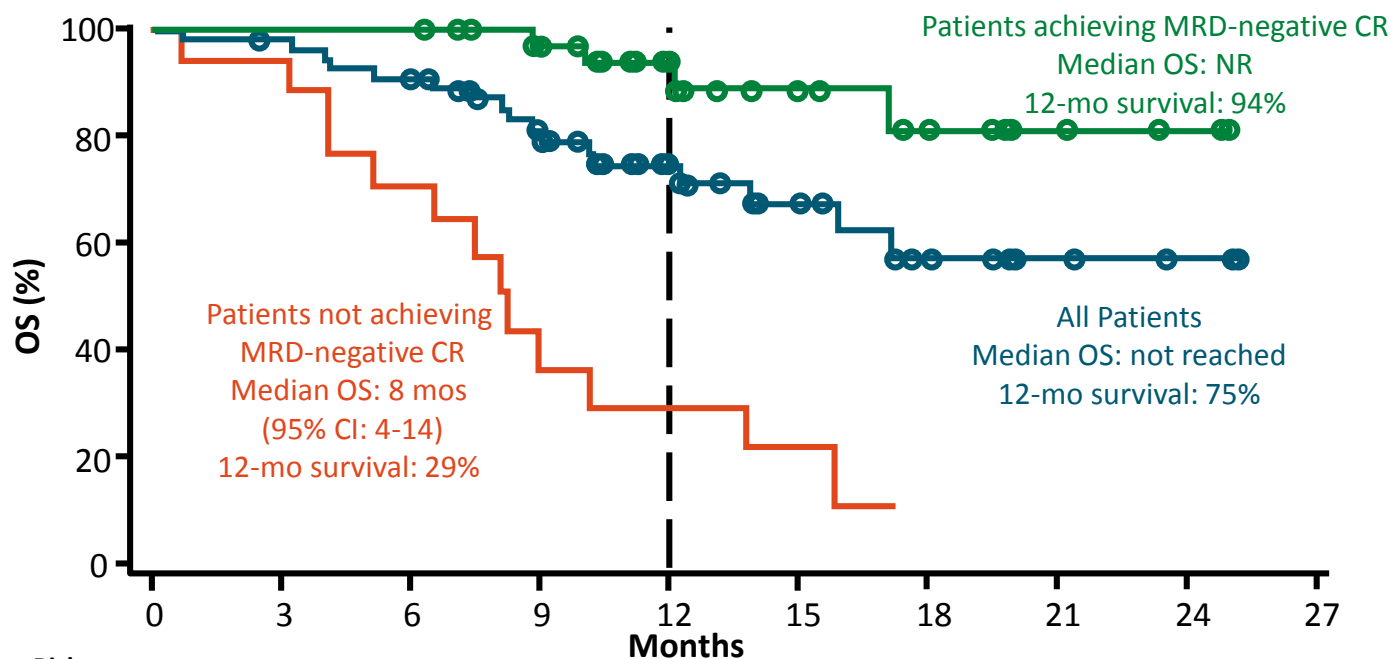
Атака на B-Cell Maturation Antigen (BCMA)

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

- ХАР Т-клетки



LEGEND-2: исследование с ХАР Т-клетками LCAR-B38M, 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

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

- При del(17p) определяется снижение miR-324-5p (локализованной на 17-й хромосоме), что 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

Нерешенные вопросы

- Целесообразно сначала использовать новые немиелотоксичные и менее повреждающие ДНК препараты – меньше миело- и другой токсичности, а при рефрактерности – «старые» (в т.ч. и бендамустин, ...-РАСЕ)
- Остановка плазмоклеточной эволюции? – раннее и безопасное воздействие? D-RVd?, Dara-монотерапия при вялотекущей MM промежуточного и высокого риска (CENTAURUS, 2 фаза; AQUILA, 3 фаза)
- Трансплантация – как эрадикация МРБ: есть ли что-то лучшее для этой цели?
- Возможна ли отмена высокодозной химиотерапии – при низком риске, отмена поддерживающей терапии? Или постоянная сдерживающая терапия?
- ...-РАСЕ-терапия – риски осложнений, которые становятся неприемлемыми для больных в эру новых препаратов
- Новые препараты – новые осложнения (не инфекции и инфекции) – пути преодоления – бортезомиб в/в, вакцинация
- Клинические исследования подходят для меньшинства, результаты в реальных условиях – хуже, поэтому целесообразно использовать новые препараты при любой возможности

Заключение

- Стратификация больных с ММ в зависимости от агрессивности рецидива может улучшить выбор терапии: пациенты с агрессивным рецидивом нуждаются в комбинации антитела и новых препаратов
- Генетические аномалии все еще остаются мощным прогностическим показателем для ММ, независимо от статуса МОБ, что свидетельствует о важной роли клональной эволюции
- Использование комбинации антитела с новыми препаратами – триплетом/дуплетом – может стать стандартом терапии и снизить риски РР ММ
- В эру новых препаратов ауто-трансплантация при ММ, в том числе при рецидиве/рефрактерности все еще остается важным компонентом в общей лечебной стратегии
- ММ становится хроническим заболеванием с устойчивой МОБ у значительного числа пациентов

Спасибо за внимание!