

VII Всероссийская конференция «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ»

Место полностью перорального триплета. Клинический случай

VII Всероссийская конференция

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ»

Климюк С.И., заведующий отделением дневного стационара
гематологического центра «ФГБУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ»

Москва, 13 марта 2020 года

Лекция при поддержке компании Такеда
Мнение лектора не всегда может совпадать с точкой зрения компании Такеда
Информация для специалистов здравоохранения

RU/IXZ/0320/0049

Сведения о пациенте

Пациентка С.А.Г



ВОЗРАСТ: 54 года



ПОЛ: жен



ПРОФЕССИЯ/ОБРАЗ ЖИЗНИ: не работает, III группа инвалидности



ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ МЕДИЦИНСКИЙ АНАМНЕЗ (помимо множественной миеломы): Рак левой молочной железы T2N0M0, IIА стадия. Радикальная резекция левой молочной железы с регионарной лимфодиссекцией 24.08.16. Лучевая терапия на область левой молочной железы и послеоперационного узла (18.10.16 - 21.11.16). Поддерживающая терапия Анастразолем с октября 2016 г. Кисты гайморовых пазух. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Киста правой почки. Киста левой подвздошной кости. Гемангиома 4 грудного позвонка. Миома матки. Атрофический кольпит. Близорукость степенью 0,5 обоих глаз. Пресбиопия обоих глаз. Вазомоторный ринит. Деформирующий артроз правого коленного сустава I-II степени. Застарелый разрыв внутреннего мениска правого коленного сустава. Киста Беккера.



ПРЕПАРАТЫ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ: постоянно принимает анастрозол 1 мг/сут.



ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ: крапивница при приеме внутрь бромгексина, ципрофлоксацина, менопауза с 52 лет.

[RU/IXZ/0320/0049](#)

Сведения о пациенте



01 Жалобы и симптомы
появление припухлости, болезненность в области верхней трети грудины

03 Лабораторная диагностика

увеличение СОЭ до 62 мм\ч,
гиперпротеинемия 101 г\л,
бета-2 микроглобулин 1736 нг\мл (670-2143), IgA-10г\л, обнаружен PIgA лямбда 47,21%.

При иммунофиксации белков мочи М-градиент не обнаружен

03 Инструментальная диагностика

R-графия: деструкция и выраженный остеопороз рукоятки грудины.

УЗИ: мягкотканое образование и дефект грудины.

КТ ОГК, ОБП, ОМТ 16.08.12: в рукоятке грудины (полностью выполняя ее) определяется мягкотканое образование, вздувающее кость, размерами до 49.1x32x46,3мм.

Спондилография, R-графия костей таза, лопаточных областей, плечевых костей, бедренных, костей, ключиц – очагов деструкции нет.

R-графия черепа: множественные участки просветления в костной ткани округлой формы с неровными контурами до 8мм..

Сведения о пациенте



05

Биопсия КМ, гистология, ИГХ

При гистологическом исследовании образования из грудины картина плазмоцитомы.

В стерильном пунктате: 19% плазмоцитов

Иммунохимическое исследование белков сыворотки и мочи

М-градиент в b2-зоне образован **парапротеином А лямбда 27.8г/л**. Секреция белка Бенс-Джонса не выявлена.

06

Дата постановки диагноза

Июль 2012 года

07

Полный диагноз

Множественная миелома IgA лямбда D&S

IIA стадия, ISS I



Лечение

Путь от постановки диагноза ММ до первого рецидива

РЕГИСТРАЦИЯ НОВОГО СЛУЧАЯ ММ

09.2012 (R-гр.КТ,

Иммунохимическое
исследование белков
сыворотки и мочи



Индукционная терапия

С сентября по конец ноября 2012
года 4 цикла VDD плюс
золедроновая кислота
12.12-ИФТ-отсутствие МОБ

аутоТГСК

Дек.2012 Мобилизация ПСК
Янв.2013 кондиционирование
Янв.2013 г. инфузия неотмытого
от криофилактика трансплантата
1-ой дозой: содержание CD34+ в
лейкоконцентрате от 26.12.12 –
MNC-1,34x10⁸/кг, CD34+-
8,06x10⁶/кг

Поддерживающая терапия, динамическое наблюдение

с 03.2013 Поддерживающая
терапия бортезомибом-до
прогрессирования в окт.2015

РЕЦИДИВ

ИФТ 02.10.15: плазматические
клетки клональны по Ig-
lambda и aberrанты по
экспрессии CD45, CD19, CD56.
ИГХ белков сыворотки крови
и мочи 01.10.15:
моноклональная секреция IgA
лямба - 10.4г/л суммарно с β-
2- микроглобулинами.
увеличение секреции
парапротеина А лямба со
следового количества до
10.4г/л. В костях черепа
множественные очаги
деструкции от 0,3 до 0,8 см в
области рукоятки грудины
деструктивные изменения 5x3
см, в теле подвздошной кости
слева овальный очаг
деструкции 1,5x 1 см.

Терапия 1 рецидива

Клиническое течение (до начала терапии иксазомибом)

ГЛУБИНА ОТВЕТА

частичная ремиссия (ноябрь 2012 г.), полная ремиссия (декабрь 2012 г)

Март 2013-полная иммунохимическая и молекулярная ремиссия заболевания

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ОТВЕТА

30 месяцев

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Лекарственная полинейропатия, неокклюзивный тромбоз глубоких вен левой голени и ствола БПВ на уровне верхней трети бедра, неокклюзивный тромбоз подкожных и глубоких вен левой верхней конечности; окклюзивный тромбоз подкожных вен правой верхней конечности 2013- Посттрансплантационный период осложнился развитием стоматита, энтеропатией, тромбоцитопении IV ст., без геморрагического синдрома

Июль
2012 г.

Сентябрь
2015 г.

ДИАГНОЗ

Множественная миелома IgA лямбда D&S IIA стадия, ISS I

ТЕРАПИЯ

ПЕРВОЙ ЛИНИИ

С сентября по конец ноября 2012 года 4 цикла VDD плюс золедроновая кислота
12.12-ИФТ-отсутствие МОБ
Дек.2012 Мобилизация ПСК
Янв.2013 кондиционирование
Янв.2013 г. инфузия неотмытого от криофиликта трансплантата 1-ой дозой

АутоТГСК и поддерживающая терапия

Дек.2012 Мобилизация ПСК
Янв.2013 кондиционирование
Янв.2013 г. инфузия неотмытого от криофиликта трансплантата 1-ой дозой : содержание CD34+ в лейкоконцентрате от 26.12.12 -MNC-1,34x10⁸/кг, CD34+-8,06x10⁶/кг
с 03.2013 Поддерживающая терапия бортезомибом- до прогрессирования

ПЕРВЫЙ ПОЗДНИЙ РЕЦИДИВ

ИФТ 02.10.15: плазматические клетки клональны по Ig-lambda и aberrant по экспрессии CD45, CD19, CD56. ИГХ белков сыворотки крови и мочи 01.10.15: моноклональная секреция IgA лямба - 10.4г/л суммарно с β-2-микроглобулинами. увеличение секреции парапротеина А лямбда со следового количества до 10.4г/л. В костях черепа множественные очаги деструкции от 0,3 до 0,8 см в области рукоятки грудины деструктивные изменения 5x3 см, в теле подвздошной кости слева овальный очаг деструкции 1,5x 1 см.

Клиническое течение (до начала терапии иксазомибом)

ГЛУБИНА ОТВЕТА

Январь 2016 Частичная ремиссия,

Март 2016 Полная ремиссия (парапротеин Ак не выявлен, белок Бенс-Джонса не выявлен, плазматические клетки – 1,6%, показатели миелограммы в норме, МРБ (по СД -56) 0,005% - негативный статус).

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ОТВЕТА

22 месяца

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ агранулоцитоза, мукозита ротовой полости, энтеропатией, фебрильной лихорадкой. Длительность агранулоцитоза 7 суток. Тромбоцитопении IV ст, не отмечалось

Октябрь
2017 г.



ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ

Окт. 2015-январь 2016

4 цикла VCD: 03.02.16 г.
введение

золедроновой к-ты,

2-я АутоТГСК и поддерживающая терапия

03.02.16 г. проведено кондиционирование алкераном (280 мг).

05.02.16 г. выполнена вторая аутотрансплантация инфузия одной дозой от 25.12.12 г., содержание CD34+ - 4,12x10⁶/кг.

Амбулаторно с 03.01.17 по 05.05.17 г. проведены 6 циклов VD:

С апреля 2016- поддерживающая терапия бортезомибом 1 раз в 2 нед, до октября 2017 в марте введен золедекс до июля 2016, когда диагностирован и прооперирован инфильтративный протоковый рак левой молочной железы I степени злокачественности по Ноттингемской системе – 5 (2+2+1) со структурами карциномы in situ по периферии опухолевого узла

Амбулаторно с 03.01.17 по 05.05.17 г. проведены 6 циклов VD: бортезомибом 1,3 мг/м² (2,6 мг п/к в 1,4,8,11 дни цикла), дексаметазон 40 мг внутрь в 1,4,8,11 дни цикла

ВТОРОЙ РЕЦИДИВ

Миелограмма от 30.10.17: плазмоциты 2,4%, большинство из них имеют aberrantный фенотип CD45-, CD19-, CD56+, МРБ – позитивный статус – 2,1%. Отмечено нарастание уровня МРБ, процента плазмоцитов в костном мозге. Иммунохимия от 30.10.17: моноклональная секреция А лямбда 7,5 г/л. Снижен уровень иммуноглобулина М. Белок Бенс-Джонса не выявлен. По сравнению с исследованием от 06.07.17 – повышение секреции парапротеина А лямбда со следового количества до 7,5 г/л.

Клиническое течение (до начала терапии иксазомибом)

ГЛУБИНА ОТВЕТА

Февр.2018-ОХЧР

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ОТВЕТА

8 мес

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

СЫПЬ

Октябрь
2018 г.

ГЛУБИНА ОТВЕТА-

По данным иммунохимического исследования крови и мочи от 02.09.19 без существенной динамики, сохраняется секреция парапротеина Аλ 7,3 г/л.

ТЕРАПИЯ ТРЕТЬЕЙ ЛИНИИ

С 28.11.17 по 11.03.17 проведено 3 цикла химиотерапии BRD Иммунохимия от 15.02.18: следовая моноклональная секреция А лямбда, снижен уровень иммуноглобулина М, секреция белка Бенс-Джонса не выявлена, по сравнению с исследованием от 30.10.17 – вновь снижение секреции парапротеина А лямбда до следового количества

С 28.03.18 по 12.04.18 проведен 4 цикл химиотерапии BRD

С 15.05.18 по 20.09.18 проведено 4 цикла химиотерапии RD

ТРЕТИЙ РЕЦИДИВ (биохимический)

Иммунохимия от 18.10.18: моноклональная секреция А лямбда 8,4 г/л, снижен уровень Ig G, Ig M; по сравнению с исследованием от 15.02.18 – повышение уровня А лямбда со следового количества до 8,4 г/л. В связи с лейкопенией дважды введен лейкостим 480 мкг. С учетом появления секреции парапротеина, диагностирован третий рецидив заболевания.

КТ ОГК 25.10.18: данных за инфильтративные изменения в легких нет, липоматозная струма левого надпочечника. Множественные миеломные очаги без признаков прогрессирования заболевания. Клинических данных за прогрессирование заболевания нет.

ТЕРАПИЯ ЧЕТВЕРТОЙ ЛИНИИ

2 цикла RVd (леналидомид, бортезомиб, дексаметазон) без эффекта, 5 циклов BRd (дексаметазон 20 мг внутрь 1,8,15 дни, бендамустин 100 мг в/в 1,2 дни, леналидомид 25 мг внутрь 1-21 дни). Решено назначить Иксазомиб в комб с RD

Терапия иксазомибом (4 линия терапии)



Множественная миелома Ig A лямбда, D), частичная ремиссия (15.02.2018), третий рецидив (18.10.2018), стабилизация (25.01.2019). Химиотерапия. Аутологичная трансплантация ПГСК № 1 (18.01.2013), № 2 (05.02.2016). &S IIA стадия, ISS I (июль 2012 г.), частичная ремиссия (ноябрь 2012 г.), полная ремиссия (декабрь 2012 г.), первый поздний рецидив (сентябрь 2015г.), полная ремиссия (март 2016г.), второй рецидив (30.10.2017)

Осложнения основного заболевания

Остеодеструктивный синдром (кости черепа, рукоятка грудины). Вторичная (паранеопластическая, лекарственная) полиневропатия с преимущественным поражением сенсорных волокон нервов нижних конечностей, с незначительным нарушением функции.



Пациентка получила несколько линий химиотерапии, дважды выполнялась трансплантация ПГСК. С октября 2018 г. диагностируется третий рецидив заболевания.

Проводилась химиотерапия: 2 цикла RvD (леналидомид, бортезомиб, дексаметазон) без эффекта, 5 циклов BRd (дексаметазон 20 мг внутрь 1,8,15 дни, бендамустин 100 мг в/в 1,2 дни, леналидомид 25 мг внутрь 1-21 дни). Можно констатировать отсутствие эффекта.

С 21.09.19 назначена химиотерапия IRD

НАЧАЛО ТЕРАПИИ ИКСАЗОМИБОМ

21.09.2019

IRD

дексаметазон 20 мг внутрь 1,8,15 дни, иксазомиб 4 мг внутрь 1,8,15 дни, леналидомид 25 мг внутрь 1-21 дни (прием препарата через день) >

3 цикла терапии на данный момент

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

СТАБИЛИЗАЦИЯ

По данным иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи от 15.01.2020:

моноклональная секреция А лямбда 11,1 г/л; вторичная гипогаммаглобулинемия; белок Бенс-Джонса не выявлен. С 21.01.20 по 10.02.20 проведен 3 цикл химиотерапии IRD (иксазомиб, леналидомид, дексаметазон).

Сопроводительная терапия: аллопуринол, ацикловир, омепразол, тромбо асс. По данным ПЭТ/КТ от 29.01.20 – данных о наличии активной специфической ткани не получено, отрицательной динамики по сравнению с исследованием от 14.05.18 нет

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

повышение температуры тела до субфебрильных цифр, кашель с небольшим количеством мокроты, слабость.

Сопроводительная терапия: аллопуринол, ацикловир, омепразол, тромбо асс.

Цели лечения пациентов с множественной миеломой

FIT

INTERMEDIATE

FRAIL/UNFIT

Коморбидность, органная недостаточность

Ожидаемая продолжительность жизни

Снижение функционального статуса



© Medscape, LLC



© Medscape, LLC



© Medscape, LLC

Цель

Глубокая ремиссия

Баланс эффективность /безопасность

Не причинить вреда!

ПО/МОБ - негативность

ОХЧО, ЧО

Качество жизни

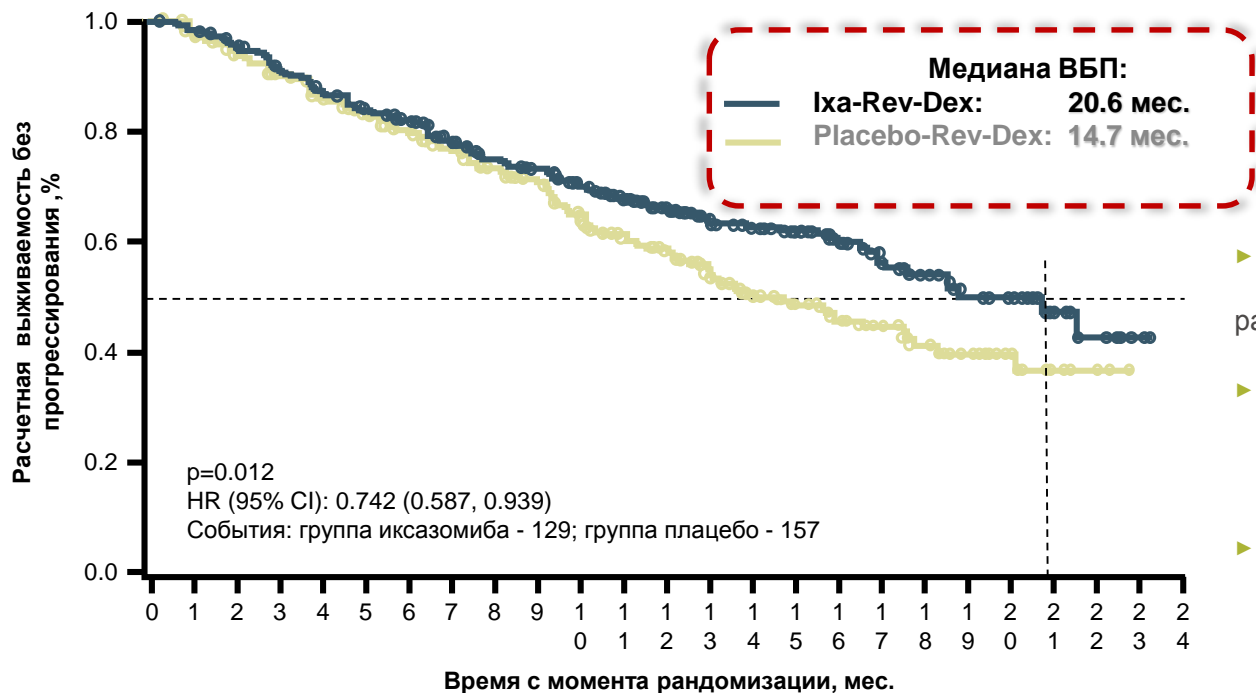
Приоритеты

Эффективность

Комбинация эффективности /безопасности

Низкая токсичность

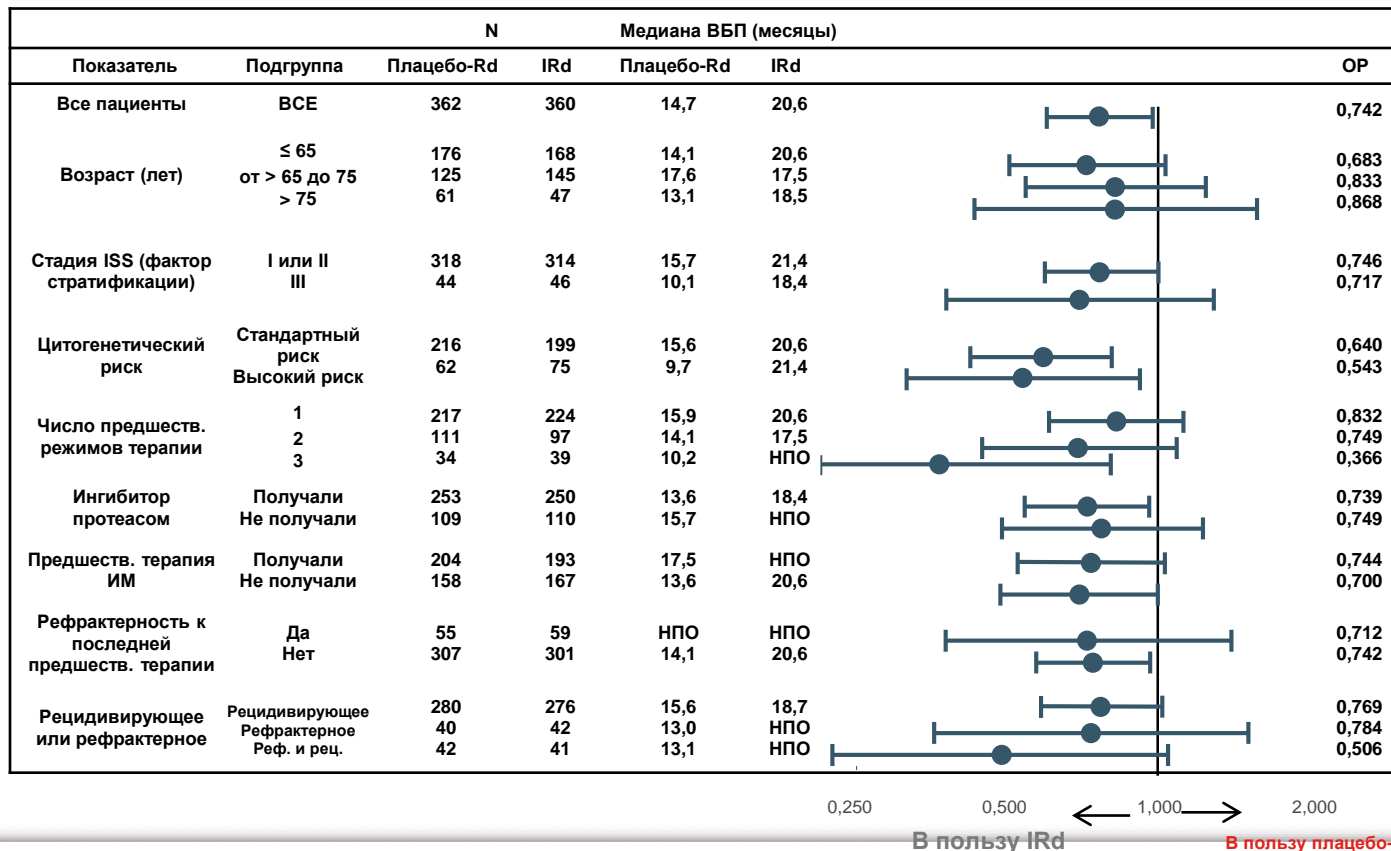
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВБП В ГРУППЕ ИКСАЗОМИБА НА 35% ВЫШЕ, ЧЕМ В ГРУППЕ ПЛАЦЕБО



- ▶ **Первичная конечная точка достигнута**
различие статистически значимое (6 мес) (HR 0.74; p=0.01)
- ▶ **Выживаемость без прогрессирования была сходна в группах высокого цитогенетического риска (21.4 мес, HR 0.54) и стандартного риска (20.6 мес., HR 0.64)**
- ▶ Вторичные конечные точки были лучше в группе иксазомиб + ревлимид + дексаметазон

Медиана наблюдения: ~15 месяцев

Преимущество в отношении ВБП во всех подгруппах пациентов*



TOURMALINE-ММ 1: НЯ за период наблюдения

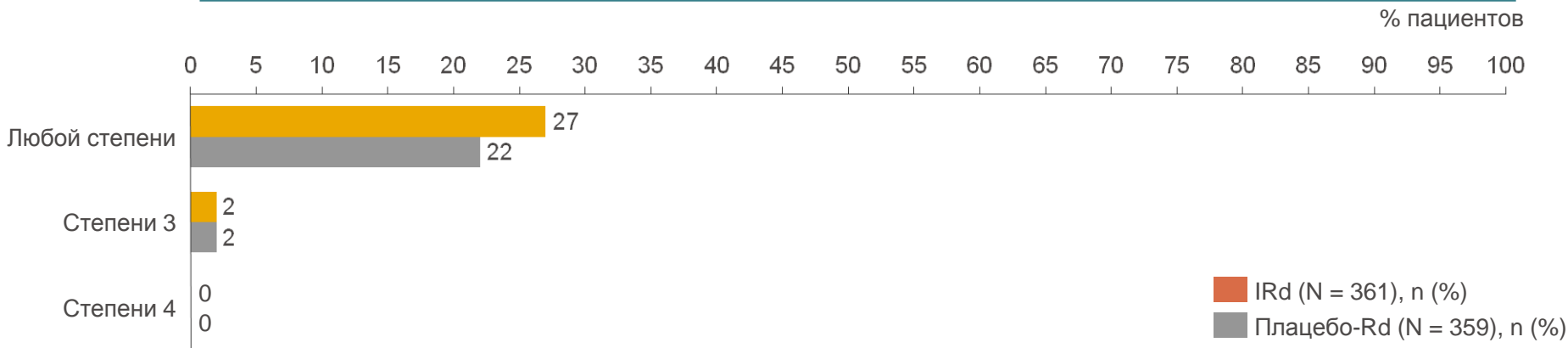
НЯ	IRd (N = 361), n (%)			Плацебо-Rd (N = 359), n (%)		
	Любой степени	Степени 3	Степени 4	Любой степени	Степени 3	Степени 4
Гематологические НЯ						
Нейтропения*	118 (33)	64 (18)	17 (5)	111 (31)	63 (18)	22 (6)
Тромбоцитопения*	112 (31)	43 (12)	26 (7)	57 (16)	19 (5)	13 (4)
Анемия	103 (29)	34 (9)	0	98 (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 (ТБУ)*	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

TOURMALINE-MM 1: нежелательные явления за период наблюдения

ДОСРОЧНОЕ ПРЕКРАЩЕНИЕ ТЕРАПИИ по причине нежелательных явлений



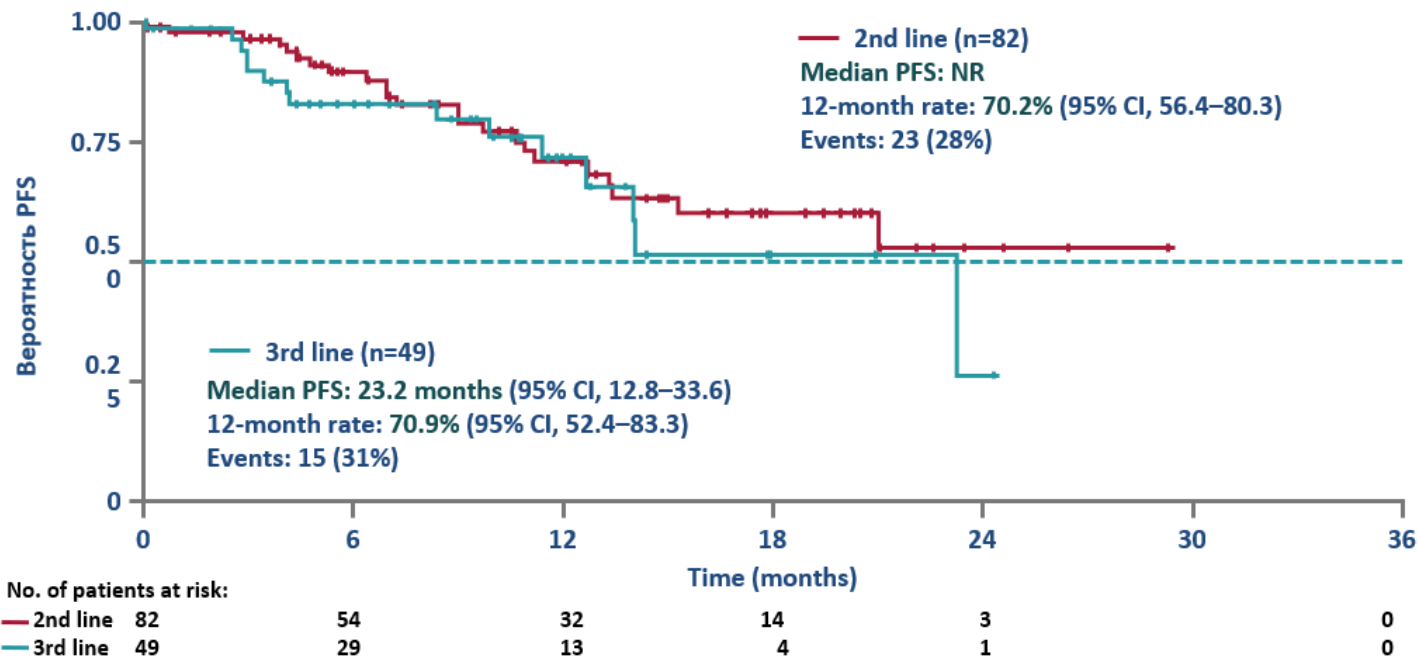
Периферическая нейропатия



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



Эффективность IRd в реальной клинической практике: PFS



В общем, медиана PFS составила 20,9 месяцев (95% ДИ: 13,0–28,7).

На момент data cut-off 53 (33%) пациента прогрессировали
Частота одногодичной PFS составила 64,9% (95% CI, 55,3–72,9).

Медиана PFS сопоставима с данными исследования TOURMALINE-MM1 (20.6 месяцев).¹

Результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за короткого периода наблюдения и небольшого числа пациентов, которые остаются в группе риска.

1. Moreau P, et al. N Engl J Med 2016;374:1621–34.

RU/IXZ/0320/0049

Ключевые выводы

01 Вывод

Учитывая, что результаты клинических исследований и RWE демонстрируют способность Иксазомиба преодолевать резистентность к бортезомибу, было принято решение для усиления эффективности терапии добавить инновационный ингибитор протеасом Иксазомиб к терапии Rd

03 Вывод

Назначение триплета Иксазомиб + Rd наиболее эффективно в ранних линиях согласно данным клинических исследований и RWE. способствует длительному соблюдению режима терапии

02 Вывод

Удобство применения полностью перорального триплета Иксазомиб + Rd и благоприятный профиль безопасности могут обеспечить более выраженный и продолжительный ответ, в сравнении с Rd

04 Вывод

Несмотря на позднее назначение схемы Иксазомиб + Rd на текущий момент удастся контролировать течение заболевания у данного пациента. Учитывая стабилизацию заболевания, удовлетворительную переносимость при наличии сопутствующих заболеваний решено продолжать текущую терапию до прогрессирования заболевания. Назначение новых классов противомиеломных препаратов может рассматриваться у данной пациентки в дальнейшем, в зависимости от клинической ситуации.

Выбор режима на основе ИП для лечения пациентов с РРММ в условиях реальной клинической практики: физическое состояние пациента и агрессивность заболевания

Физическое состояние пациента и агрессивность заболевания[†] необходимо учитывать при выборе режима терапии на основе ИП у пациентов с РРММ



*Ослабленный пациент = пациент в возрасте ≥ 80 лет или < 80 и с наличием сопутствующей патологии; [†]Агрессивное заболевание = заболевание с крайне выраженными симптомами и быстрое прогрессирование (удвоение М-белка в течение < 2 месяцев).

ИП, ингибитор протеасом; РКИ, рандомизированное контролируемое исследование; РРММ, рецидивирующая/рефрактерная форма множественной миеломы.

Благодарю за внимание!