



НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
им. Н.И. ПИРОГОВА



Современные подходы к лечению рецидивов и рефрактерных форм множественной миеломы

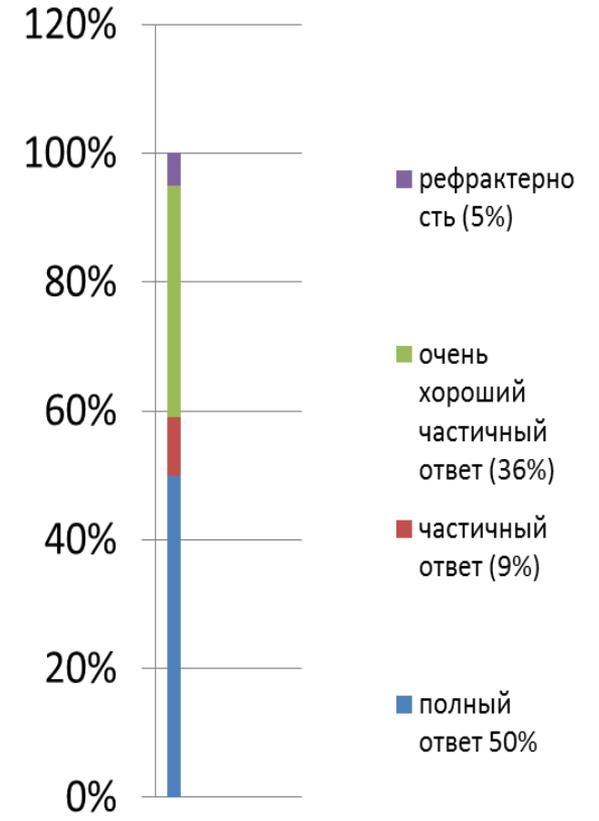
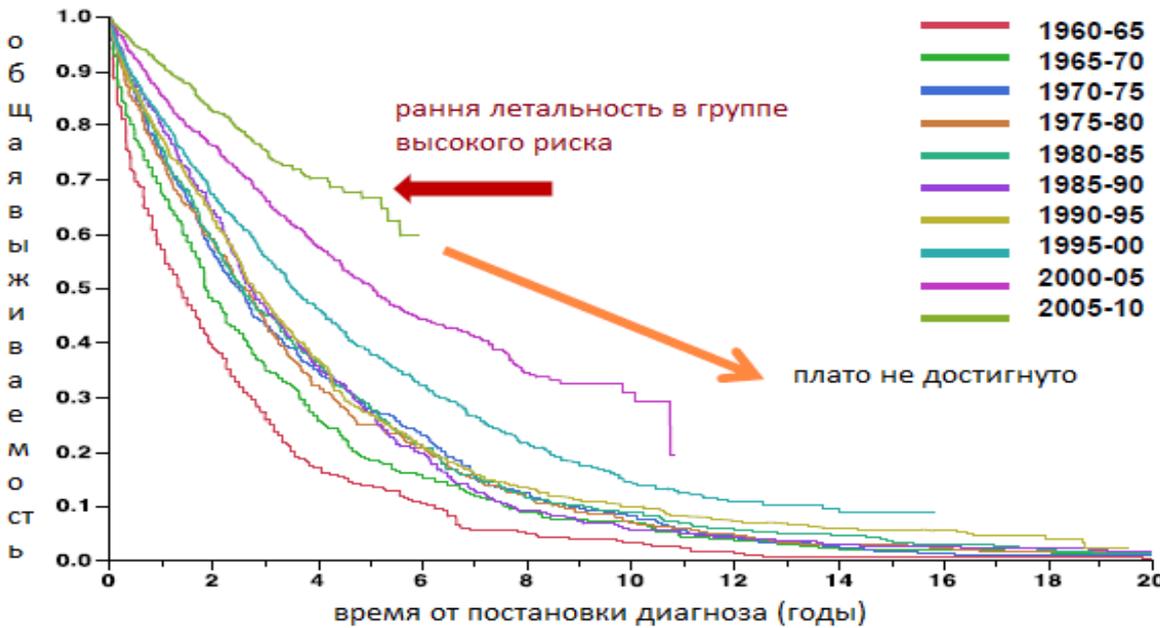
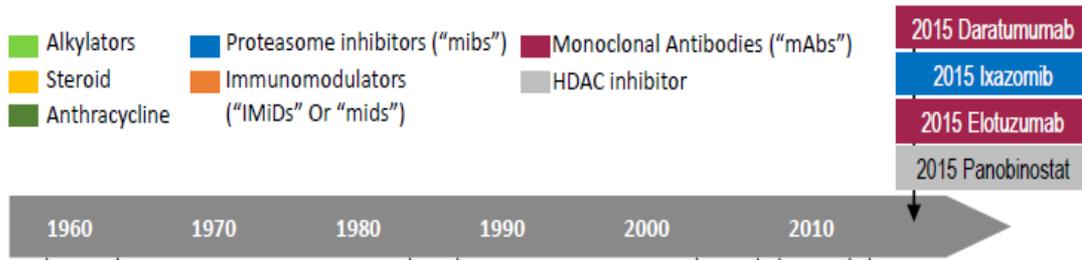
Профессор Мельниченко Владимир Ярославович

марта 2020 г.

M-градиент



1. Dimopoulos MA, et al. Current treatment landscape for relapsed and/or refractory multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol. 2015;12:42-54.
2. Landgren O, Iskander, K. Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes. J Intern Med. 2017;281:365-382.
3. Cejalvo MJ, de la Rubia J. Which therapies will move to the front line for multiple myeloma? Expert Rev Hematol. 2017;10:383-392.
4. Yong K, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world evidence. Br J Haematol. 2016; 175:252-264.
5. Kurtin SE. Relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma. J Adv Pract Oncol. 2013;4(Suppl 1):5-14.



Рецидивы неизбежны у всех больных множественной миеломой

Каждый последующий рецидив протекает более агрессивно, чем предыдущий, способствует формированию резистентности и снижению выживаемости (Kurtin S.E. J. Adv. Prac. Oncol. 2013;4 (Suppl 1):5-14, Dimopoulos M.A. et al. Nat. rev. clin. oncol. 2015; 12: 42-54).

22
мес.

11
мес.

7,5
мес.



Медиана общей выживаемости при рефрактерности и рецидивах ММ

Леналинамид
(Kumar S.K. et al. Leukaemia 2012;26: 149-157)

Бортезомиб
(Kumar S.K. et al. Leukaemia 2012;26: 149-157)

Двойная рефрактерность
(Usmani S. et al. Oncologist 2016; 21:1-7)



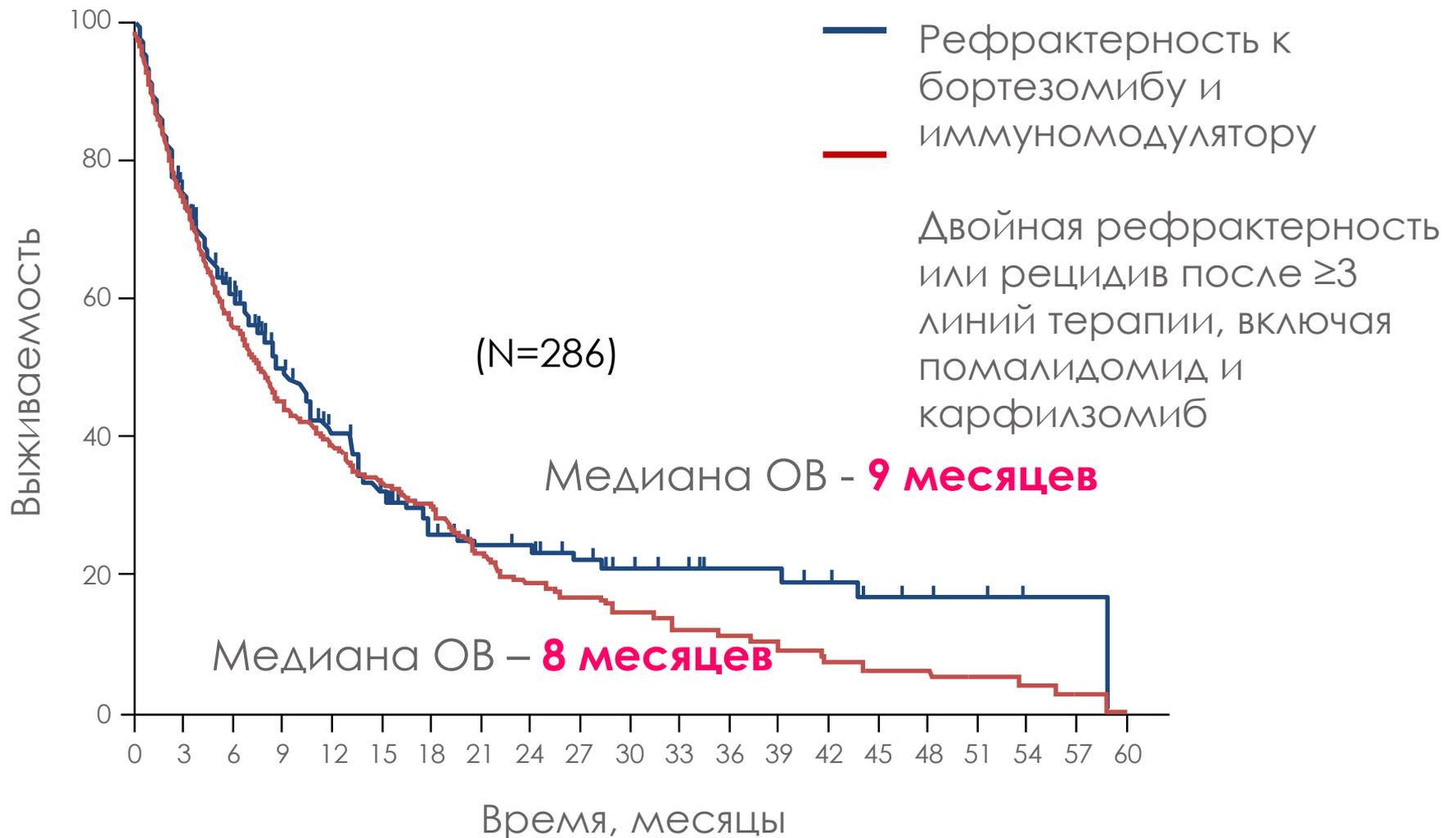
Дефиниция

- **Рефрактерная миелома** - отсутствие минимального ответа на терапию или прогрессирование в течение 60 дней после ее окончания:
 - первичная рефрактерность - отсутствие минимального ответа на индукционный курс и прогрессирование на фоне продолжения терапии
 - рецидив/рефрактерность – отсутствие эффекта на “терапию спасения” или прогрессирование в течение 60 дней после завершения лечения с минимальным или более эффектом
- **Прогрессирование** - повышение на 25% от минимального ответа биологических маркеров миеломы:
 - ≥25% повышение М-протеина в сыворотке (абсолютное повышение ≥ 5 г/л) или в моче (абсолютное повышение ≥ 200 мг/сутки) ИЛИ
 - ≥25% разница между “вовлеченными” и “не вовлеченными” свободными легкими цепями сыворотки (абсолютное повышение >10 мг/дл) ИЛИ
 - >10% повышение количества плазматических клеток в костном мозге ИЛИ появление новых экстрамедулярных очагов или гиперкальциемия
- **Рецидив** - возврат признаков заболевания после ответа на терапию не имеющих признаков рефрактерности, определяемых объективными лабораторными и радиологическими методами исследований

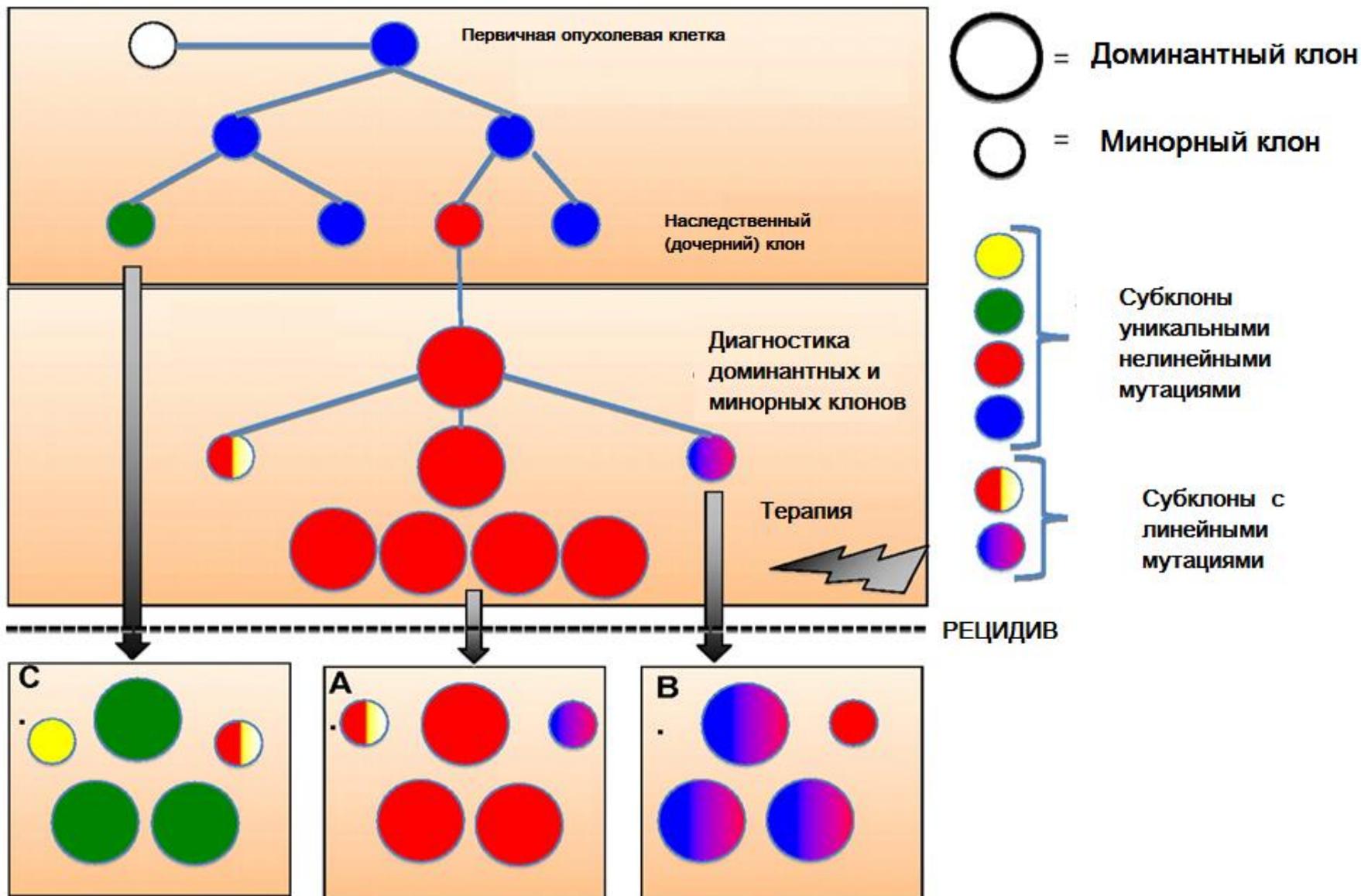
Определение двойной и более рефрактерности

- **Двойная рефрактерность :**
 - Рефрактерность хотя бы к одному ИП и хотя бы к одному ИМ
 - при этом рефрактерность к двум препаратам внутри одного класса не считается двойной рефрактерностью
- **Тройная рефрактерность :**
 - Рефрактерность к двум различным ИП + одному ИМ
 - или
 - Рефрактерность к одному ИП + двум различным ИМ
- **Тетра-рефрактерность :**
 - Рефрактерность к любой комбинации из двух различных ИП и трех различных ИМ

Выживаемость пациентов ММ рецидив/рефрактерность



Эволюция множественной миеломы



ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ/РЕФРАКТЕРНОЙ МИЕЛОМЕ

Микроокружение костного мозга

Адгезия опухолевых клеток: связывание клеток ММ с фибронектином, инКР1 и остановка клеточного цикла в G1 фазе

Цитокин-опосредованная противоапоптотическая активность - индукция JAK/STAT и PI3K/AKT сигнальных путей с помощью цитокинов (IL-6, IGF-1) в микроокружении КМ

Нарушение регуляции микроРНК, модулирующих экспрессию белков, регулирующих транспорт лекарств, выживаемость и апоптоз опухолевых клеток

Клональная эволюция клеток ММ

Гиперэкспрессия гена протеасом PSMD4 выяляется в регионе хромосомы 1q21 - связана с резистентностью бортезомибу

Эпигенетическая инактивация гена RASD1. Метилирование гена RASD1, кодирующего белок семейства Ras, коррелирует с развитием лекарственной резистентности к дексаметазону

Отбор опухолевых стволовых клеток

- ▼ Клетки ММ могут демонстрировать свойства стволовых клеток.
- ▼ Экспрессия клеток ММ маркеров В-клеток памяти CD20 и CD27 из периферической крови может увеличивать клоногенный рост клеток.

Классификация рецидива множественной миеломы

Неагрессивный рецидив (80%)

Биохимический рецидив

- ✓ Удвоение М-градиента в 2-х последовательных измерениях в течение <2 месяцев
- ✓ Увеличение абсолютного количества М-протеина ≥ 1 г/дл в сыворотке; ≥ 500 мг/сутки в моче
- ✓ Увеличение соотношения свободных легких цепей (FLC ≥ 20 мг/дл) в 2-х последовательных измерениях в течение <2 месяцев
- ✓ Отсутствие признаков органной дисфункции (CRAB)

Клинический рецидив

- ✓ Прямые признаки прогрессирования заболевания (М-градиент ≥ 1 г/дл и/или признаки органной дисфункции (CRAB))
- ✓ Появление новых очагов деструкции в костях или плазмоцитом в других тканях или увеличение в размерах существующих на 50%
- ✓ Гиперкальциемия $> 2,875$ ммоль/л
- ✓ Снижение гемоглобина ≥ 20 г/л
- ✓ Повышение креатинина > 177 ммоль/л

Агрессивный рецидив (20%)

- ✓ Неблагоприятные цитогенетические аномалии t(4:14), del(17p), ampl (1q21), гиподиплоидия
- ✓ $\beta 2$ микроглобулин $> 5,5$ мг/л или альбумин $< 3,5$ г/дл
- ✓ Наличие экстрamedулярных очагов
- ✓ Ранний рецидив (<6-12 месяцев)
- ✓ Повышение уровня ЛДГ
- ✓ Агрессивная клиническая симптоматика (быстрое прогрессирование симптомов, быстрый рост лабораторно-рентгенологических показателей активности)
- ✓ Плазматические клетки в периферической крови
- ✓ Стадия рецидива II/III (ISS)
- ✓ Изменение изотипа М-градиента

Факторы, влияющие на выбор терапии у пациентов с рецидивом ММ

Качество и длительность ответа на терапию - наиболее важные прогностические факторы при лечении рецидивирующей или рефрактерной миеломы

Пациент

- ▼ **Возраст**
- ▼ **Общесоматический статус**
- ▼ **Почечная недостаточность**
- ▼ **Недостаточность костного кроветворения**
 - ▼ Предшествующая миелосупрессия
- ▼ **Токсичность терапии**
 - ▼ Нейропатия
- ▼ **Коморбидность**
 - ▼ Кардиальные
 - ▼ Диабет

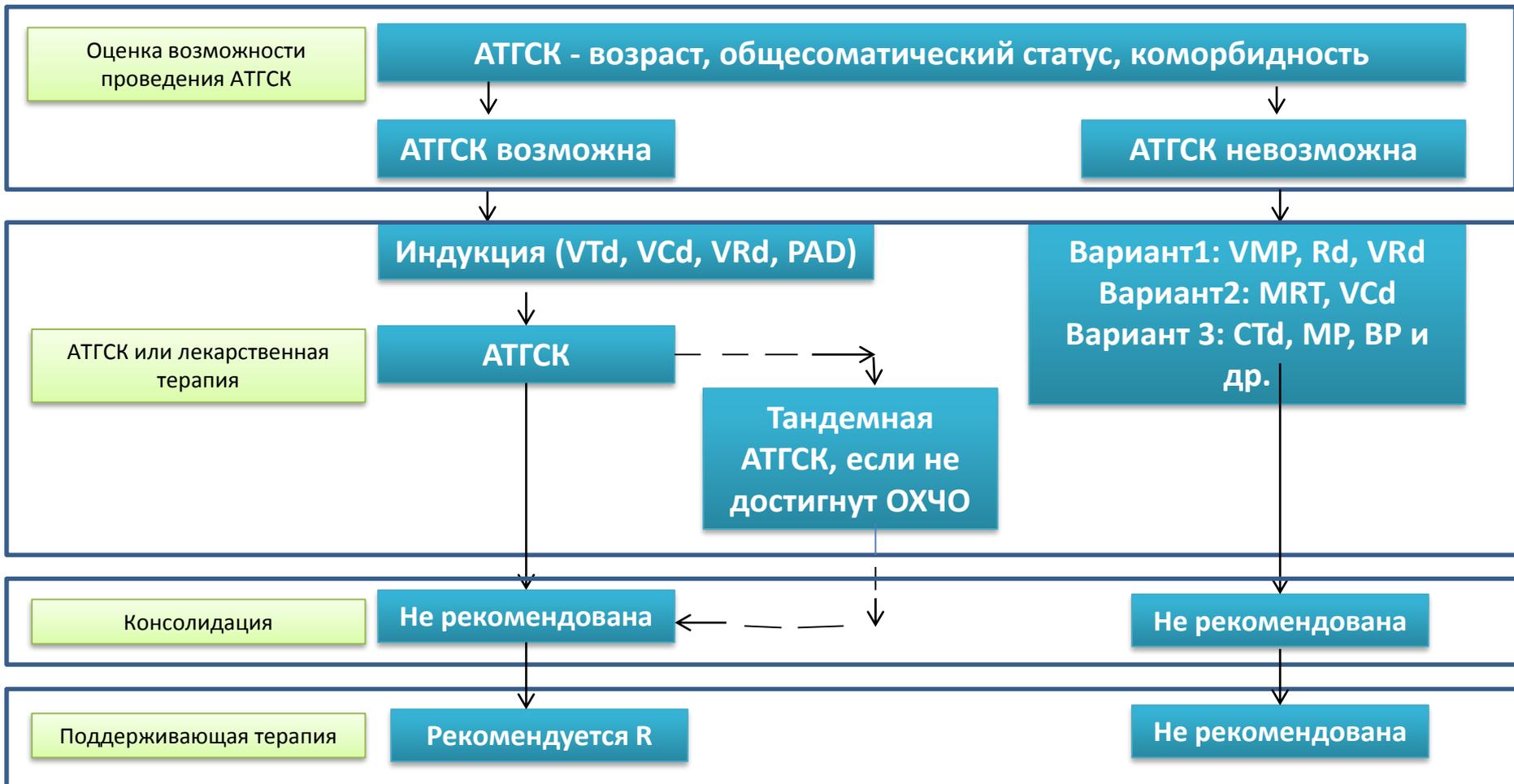
Заболевание

- ▼ **Статус риска**
 - ▼ Высокий
 - ▼ Средний
 - ▼ Стандартный
- ▼ **Агрессивность рецидива**
 - ▼ Быстрый рост М-протеина
 - ▼ Повреждение органов
 - ▼ Плазмоклеточная лейкемия
 - ▼ Экстрamedулярная ММ
 - ▼ Повышенный β_2 -микроглобулин
 - ▼ Сниженный альбумин
 - ▼ Цитогенетические нарушения
- ▼ **Ответ на предшествующую терапию**
 - ▼ Глубина
 - ▼ Длительность

Лечение

- ▼ **Рефрактерность к предшествующей терапии**
- ▼ **Моноагент vs. комбинация**
- ▼ **Метод введения**
- ▼ **Токсичность**
 - ▼ Миелосупрессия
 - ▼ Нейропатия
 - ▼ Тромбоз
 - ▼ ЖКТ непереносимость
 - ▼ Риск вторичной первичных новообразований

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ММ (ESMO guidelines, 2018)

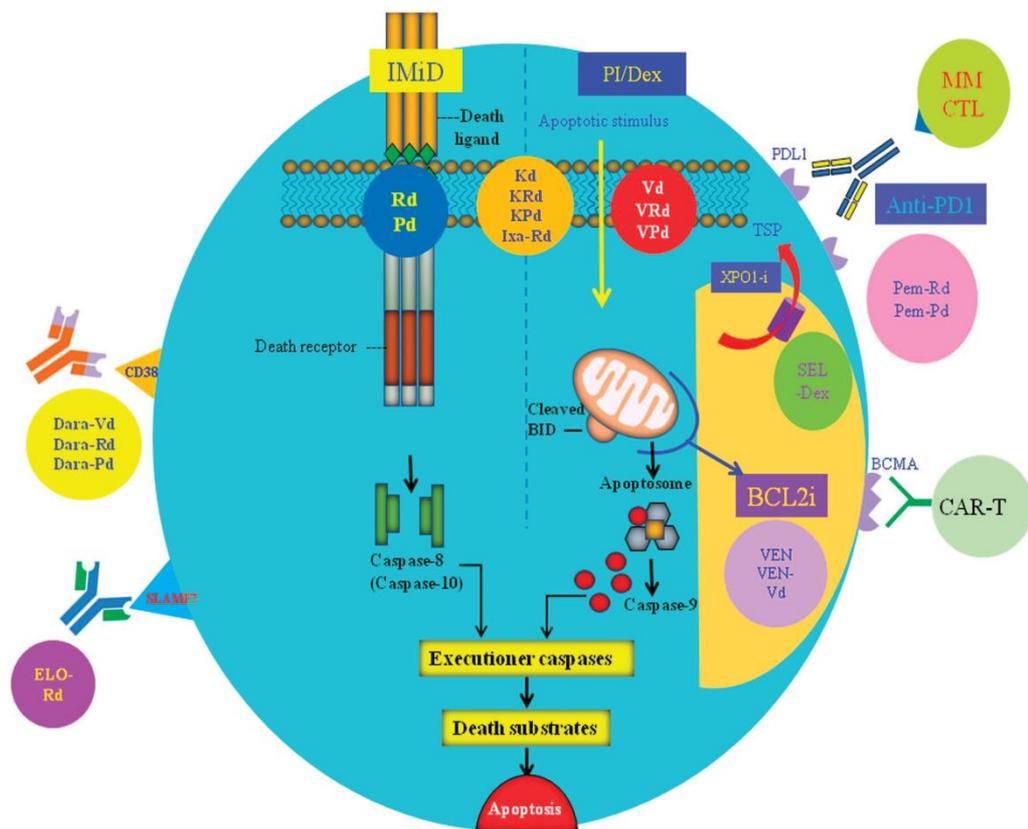


АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ММ (рецидив/рефрактерность)



Основные классы лекарственных препаратов и механизмы их действия

- **Химиопрепараты** (малфалан, циклофосфан, бендамустин, доксорубин, ауто-ТКМ)
- **Кортикостероиды**
- **Иммуномодуляторы** (талидомид, леналидомид, помалидомид)
- **Ингибиторы протеасом** (бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, опрозомиб)
- **Моноклональные антитела** (даратумумаб (анти-CD38), элотузумаб (анти-CS1), индатуксимаб (анти-CD138))
- **Ингибиторы гистоновой деацетилазы** (панибиностат, вориностат)
- **Ингибиторы клеточного цикла** (филанесиб)
- **Ингибиторы киназ и сигнальных путей** (афуресертиб, динациклиб, дазатиниб, венетоклакс, темсиролимус/эверолимус)
- **Ингибиторы белков теплового шока** (танеспимицин)
- **Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа** (check-point inhibitors) (анти-PD-1 и PD-L1 антитела)
- **Иммунотерапия** (ипилимумаб, CAR-T, аллогенная трансплантация костного мозга)



ПРЕПАРАТЫ НОВЫХ ГЕНЕРАЦИЙ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ ММ

| Исследование | n | Препарат | Число линий | Общий ответ (%) | ≥ОХЧО (%) | ≥ПО (%) | Медиана БПВ (мес.) | Медиана ОВ (мес.) |
|-------------------------------------|-----|--------------|-------------|-----------------|-------------|-------------|-----------------------------------|---------------------------|
| ASPIRE (КАРФИЛЗОМИБ) | 792 | KRd vs Rd | 2 | 87.1 vs 66 | 70 vs 40 | 31.8 vs 9.3 | 12 vs 8.1 p<0.001 | 48.3 vs 40.4 P<0.0045 |
| ENDEAVOR (КАРФИЛЗОМИБ) | 929 | Kd vs Vd | 2 | 77 vs 63 | 54 vs 39 | 13 vs 6 | 18.7 vs 9.4 P<0.0001 | 47.6 vs 40 P=0.01 |
| III NIMBUS (ММ-03) (ПОМАЛИДОМИД) | 455 | Pd Vs D | ≥2 | 31 vs 10 | 6 vs 1 | 1 vs 0 | 3.8 vs 1.9 | 11.9 vs 7.8 |
| TOURMALINE-MM1 (ИКСАЗОМИБ) | 722 | IRd vs Rd | 2 | 78 vs 72 | 48 vs 39 | 12 vs 7 | 20.6 vs 14.7 P=0.12 | NR |
| PANORAMA –I (ПАНОБИНОСТАТ) | 768 | PanoVd vs Vd | 1 | 61 vs 55 | NR | 11 vs 6 | 12 vs 8.1 P<0.0001 | 40.3 vs 35.8 P=0.26 |
| ELOQUENT-2 (ЭЛОТУЗУМАБ) | 646 | EloRd vs Rd | 2 | 79 vs 66 | 36 vs 30 | 4 vs 7 | 21% vs 14% 4 лет (p=0.0004) | 43.7 vs 39.6 (p=0.046) |
| ICARIA-MM (ИЗАТУКСИМАБ) | 307 | IsaPd vs Pd | 3 | 60.4 vs 35.3 | 31.8 vs 8.5 | NA | 11.5 vs 6.5 P=0.001 | NR |

ЛЕЧЕНИЕ РЕФРАКТЕРНЫХ РЕЦИДИВОВ ММ

ОТСУТСТВУЮТ ПРИЗНАКИ ВТОРИЧНОГО ПЛАЗМОКЛЕТОЧНОГО ЛЕЙКОЗА И ЭКСТРАМЕДУЛЯРНЫХ ОЧАГОВ

РЕФРАКТЕРНОСТЬ К ПРЕПАРАТАМ I ГРУППЫ (ИП или ИМ)

- ИМ - рефрактерность, (нет противопоказаний) **DVd*** (**DPd**, **EloPd**, **PCd**, **VPd**, **KPd**, **VCd**)
- ИМ – рефрактерность, (есть противопоказания) **Vd** (**Pd**, **Kd**, **Dd***)
- ИП - рефрактерность, (нет противопоказаний) **DRd*** (**EloRd**, **KRD**)
- ИП – рефрактерность, (есть противопоказания) **Rd** (**Pd**, **Kd**, **Dd**)

РЕФРАКТЕРНОСТЬ К ПРЕПАРАТАМ 2-Х ГРУПП:
Леналинамид
бортезомиб/иксазомиб

НЕТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ

- Помалидомид - базис **DPd***, **DPCd** (**EloPd**, **IPd**)
- Карфилзомиб - базис **KPd**, **KRd**

ЕСТЬ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Kd, **Pd**, **Dara**

РЕФРАКТЕРНОСТЬ К ПРЕПАРАТАМ 3-Х ГРУПП:
Леналинамид
бортезомиб/иксазомиб
карфилзомиб

НЕТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ

- Помалидомид - базис **DPd***, **DPCd**, **EloPd**

ЕСТЬ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Pd, **Dara**

РЕФРАКТЕРНОСТЬ К ПРЕПАРАТАМ 3-Х ГРУПП:
Леналинамид
бортезомиб/иксазомиб
помалидомид

НЕТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ

- Даратумумаб - базис**
- Алкилирующие агенты
- Велкейд + Панобиностат

ЕСТЬ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Dar, **Kd**

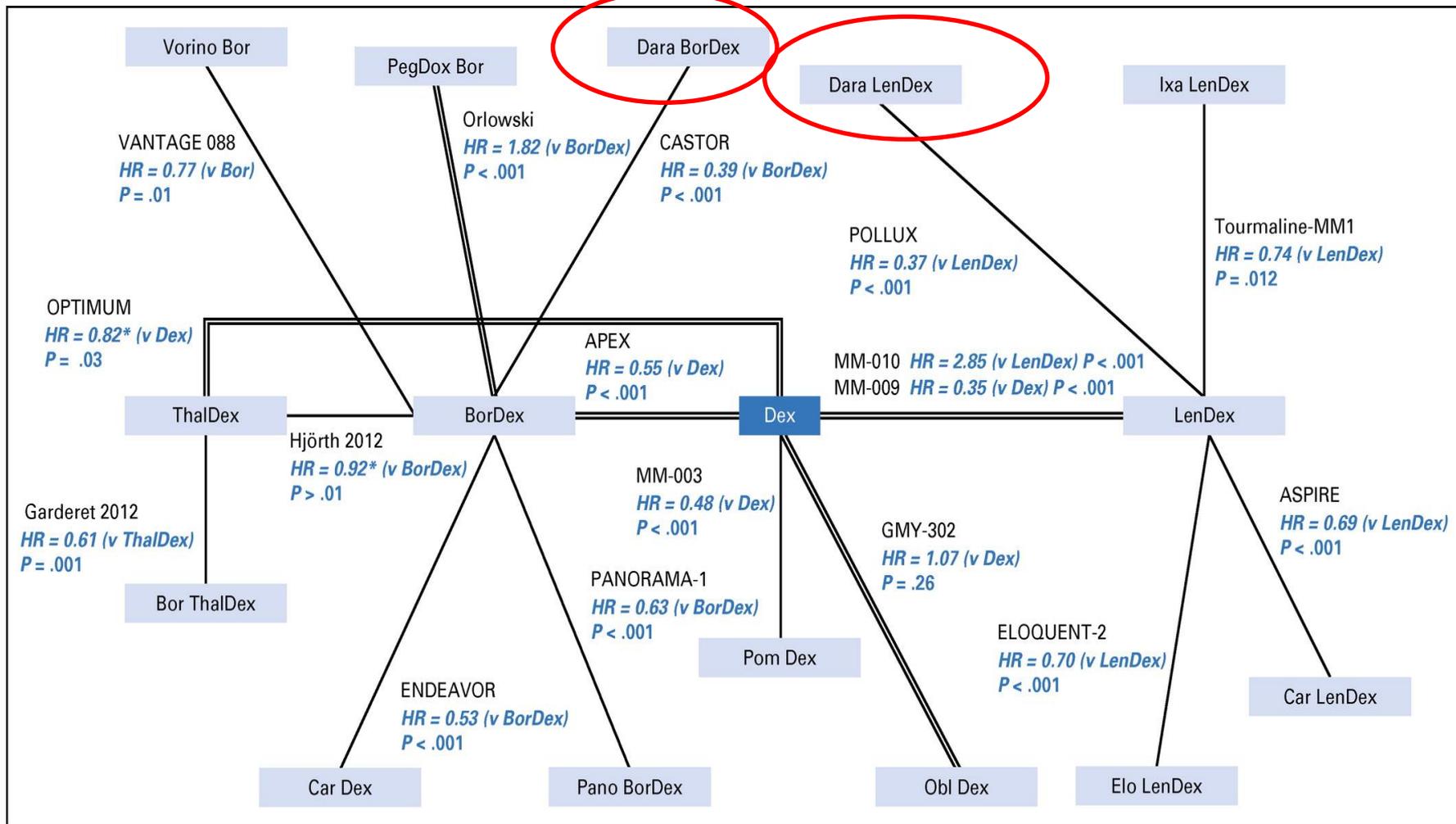
РЕФРАКТЕРНОСТЬ К ПРЕПАРАТАМ ≥ 4-Х ГРУПП:
Леналинамид,
помалиномид
бортезомиб
карфилзомиб
± МА

Клинические исследования и новые препараты

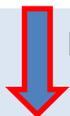
- Даратумумаб - базис**
- Алкилирующие агенты
- Бендамустин
- Панобиностат
- Венетоклакс – d
- Венетоклакс –Vd
- Антрациклины
- Селинексор
- Алло-ТКСК
- CAR-T терапия
- Anti-PD-1

* пациенты имеющие рефрактерность к даратумумабу должны получать элутузумаб

Данные системного литературного анализа 17 контролируемых рандомизированных исследований (2000-2016) и 18 терапевтических опций лечения рецидива и рефрактерных форм ММ

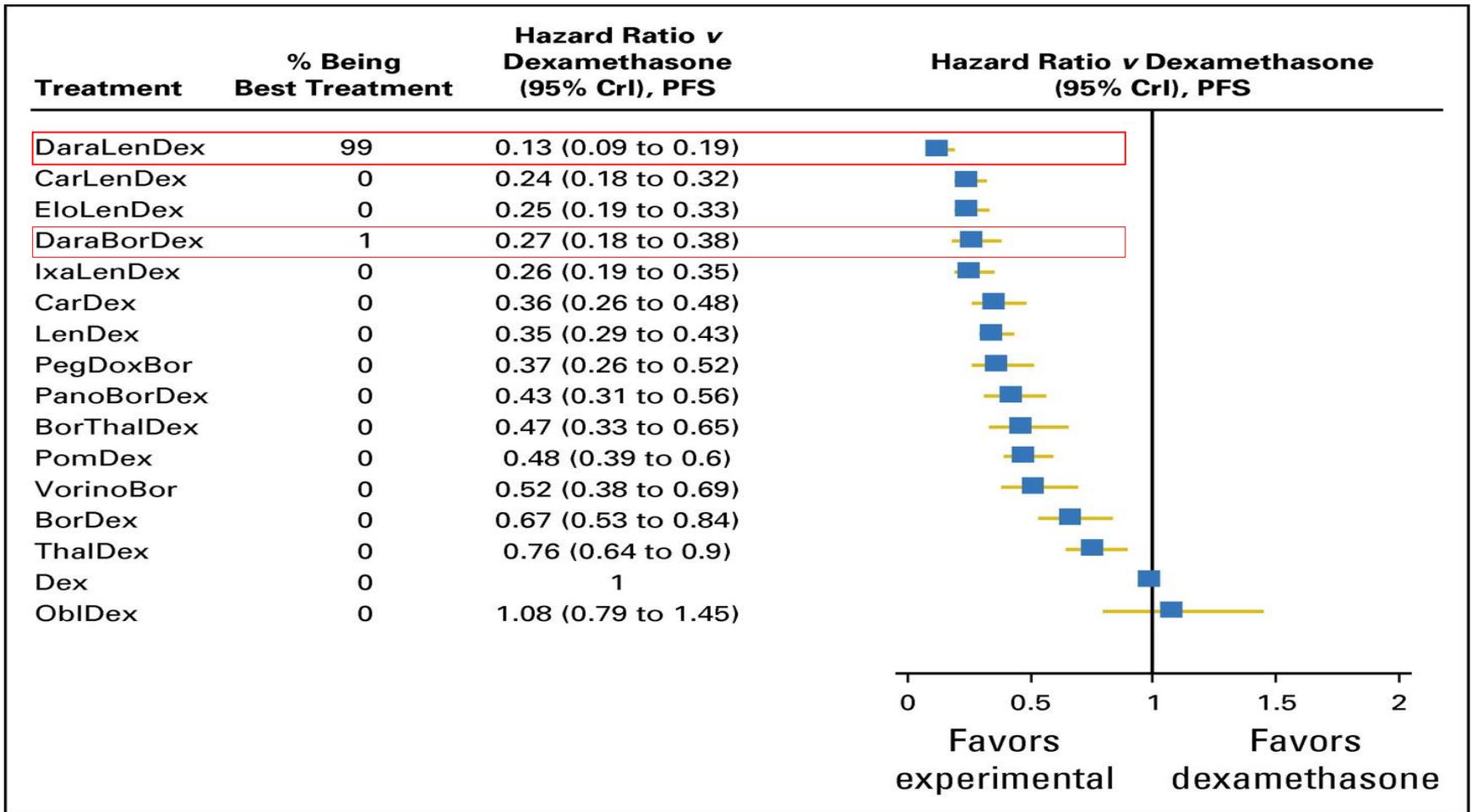


DaraLenDex



риск прогрессии и летальности на 87% vs Dex
81% vs VelDex
63% vs LenDex

J. OF CLINICAL ONCOLOGY
VOLUME 35•NUMBER 12•APRIL 20, 2017



Forest plot of network meta-analysis results. Bor, bortezomib; Car, carfilzomib; CrI, credible interval; Dara, daratumumab; Dex, dexamethasone; Elo, elotuzumab; Ixa, ixazomib; Len, lenalidomide; Obl, oblimersen; Pano, panobinostat; PegDox, pegylated liposomal doxorubicin; PFS, progression-free survival; Pom, pomalidomide; Thal, thalidomide; Vorino, vorinostat.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ДАРАТУМУМАБА (ДАРЗАЛЕКСА)

- ▼ CD38 интенсивно экспрессируется на всех миеломных клетках
- ▼ Благодаря новому механизму действия и таргетному воздействию на миеломные клетки ДАРЗАЛЕКС эффективен во всех линиях терапии ММ

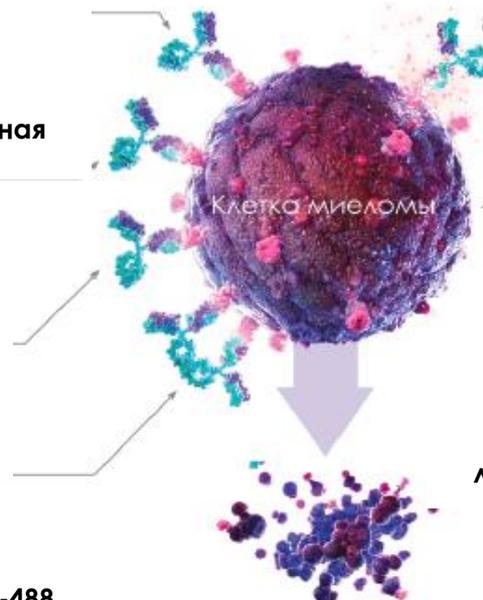
ПРЯМОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ОПУХОЛЬ Быстрота наступления ответа

Комплемент-зависимая
цитотоксичность

Антитело-зависимая клеточная
цитотоксичность

Антитело-зависимый
клеточный фагоцитоз

Апоптоз посредством
перекрестного связывания

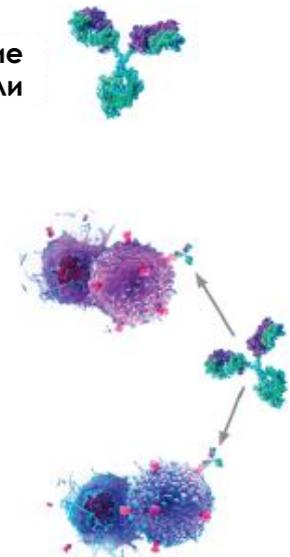


ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ Длительный и глубокий ответ

Управление
микроокружением опухоли

Увеличение количества
цитотоксических
лимфоцитов и Т-хелперов

Сокращение популяции
иммуносупрессорных клеток

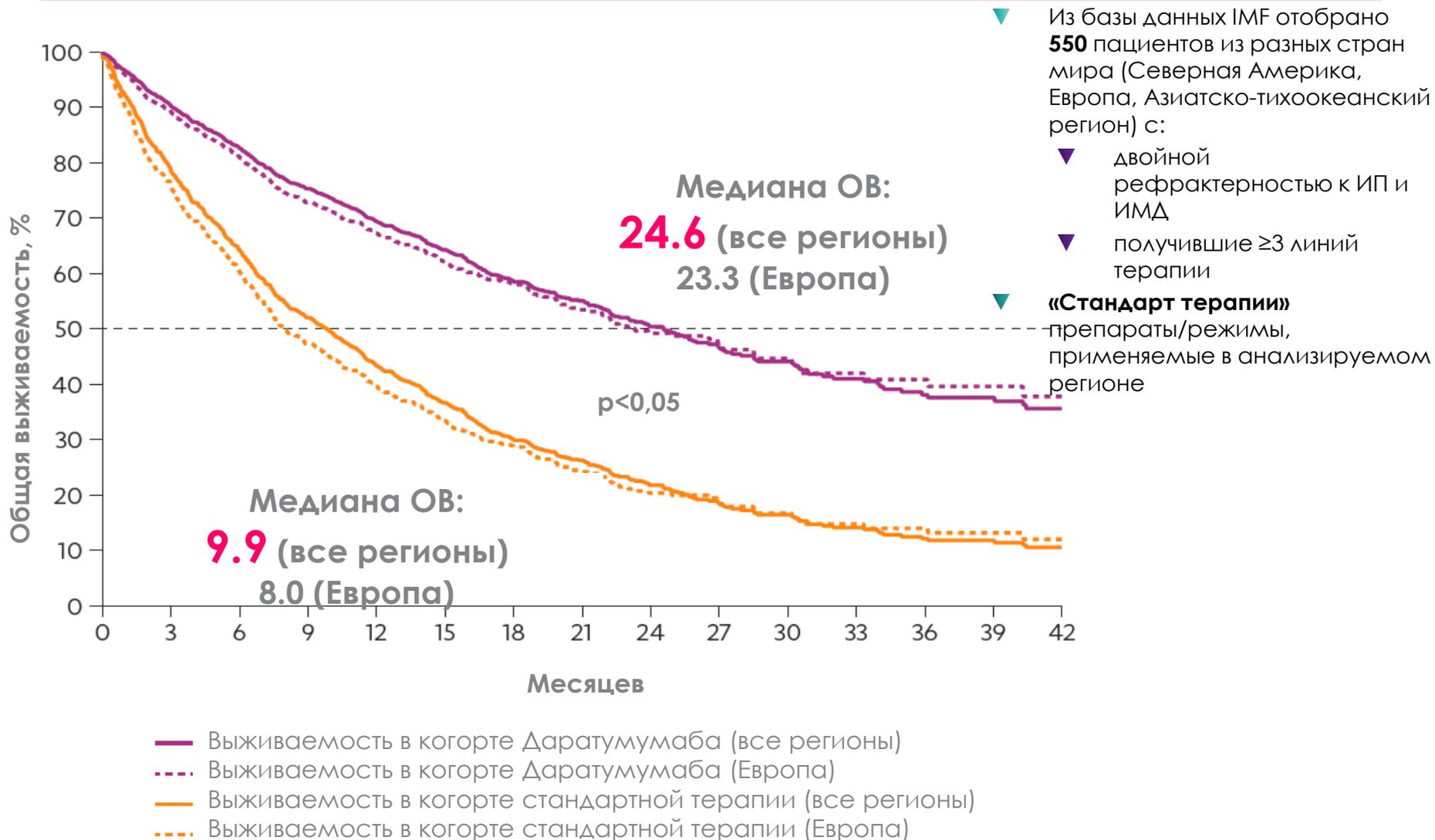


ГИБЕЛЬ МИЕЛОМНОЙ КЛЕТКИ

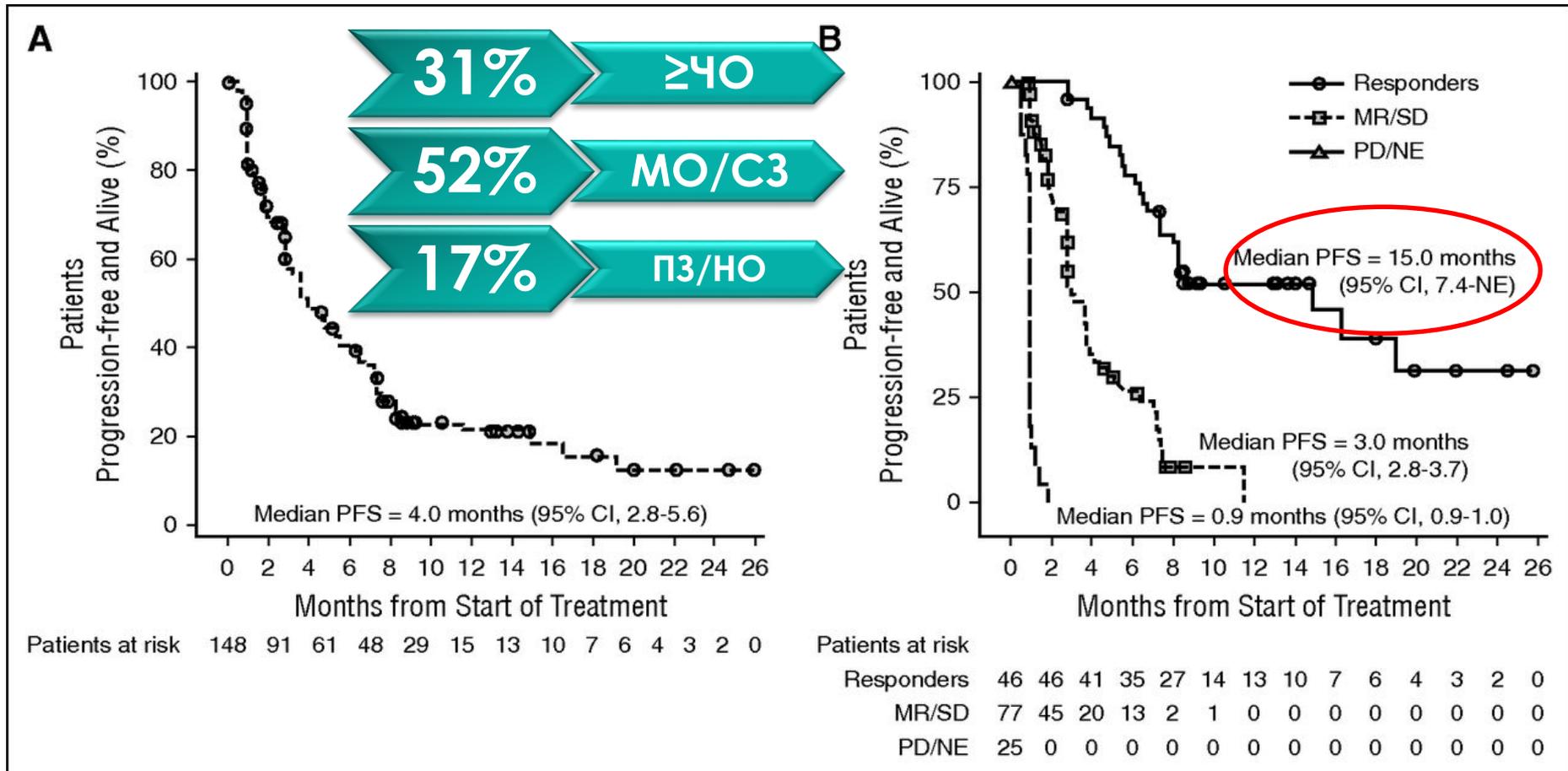


1. Lin P. et al., Am J Clin Pathol. 2004;121(4):482-488.
2. Santonocito AM. et al., Leuk Res. 2004;28(5):469-477.
3. de Weers M. et al., J Immunol. 2011;186(3):1840-1848.
4. Overdijk MB. et al., MAbs. 2015;7(2):311-321.
5. Krejcik J. et al., Presented at: 57th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; December 5-8, 2015; Orlando, FL. Abstract 3037.

ПОКАЗАНО БОЛЕЕ, ЧЕМ ДВУКРАТНОЕ ПРЕИМУЩЕСТВО В ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ В КОГОРТЕ МОНОТЕРАПИИ ДАРАТУМУМАБ (ДАРЗАЛЕКС) ПО СРАВНЕНИЮ СО «СТАНДАРТОМ ТЕРАПИИ»

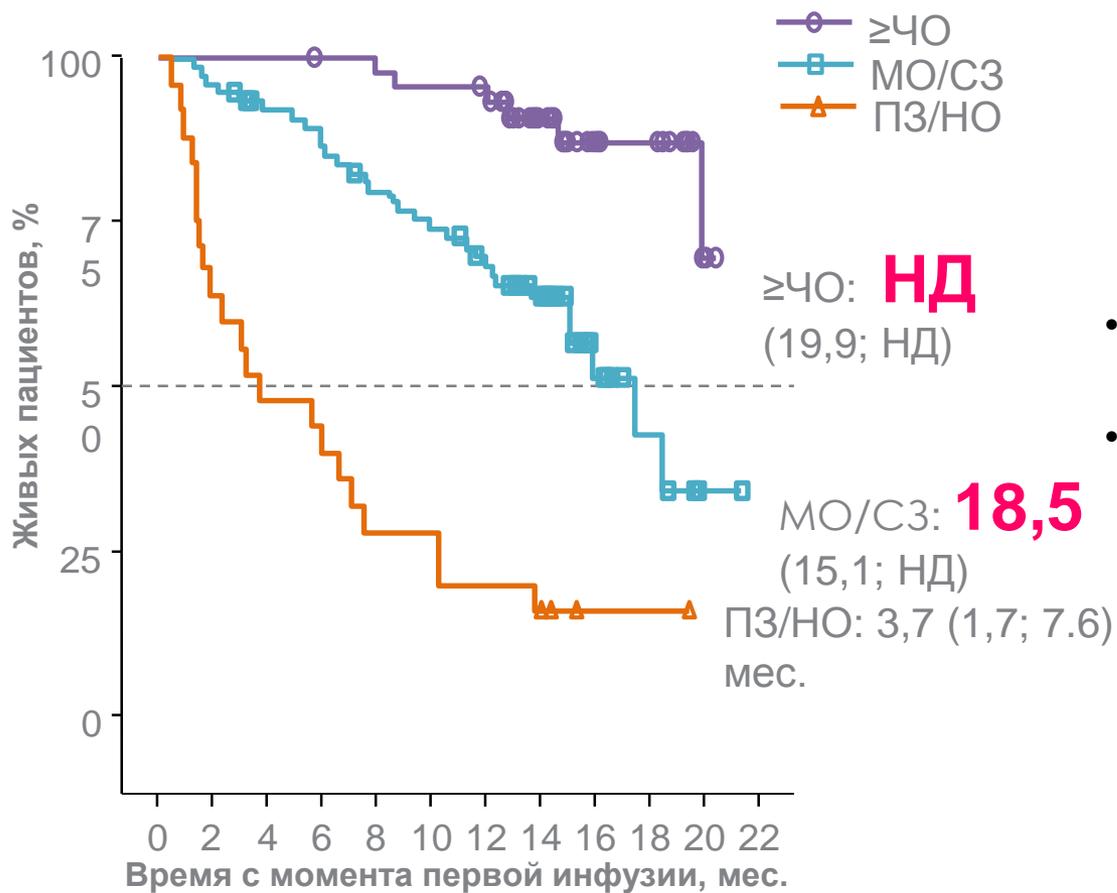


Эффективность ДАРАТУМУМАБА (ДАРЗАЛЕКСА) в монотерапии у предлеченных больных ММ (2-14 линий терапии, медиана 5, n=550)



Saad Z. Usmani, Brendan M. Weiss, Torben Plesner, Nizar J. Bahlis, Andrew Belch, Sagar Lonial, Henk M. Lokhorst, Peter M. Voorhees, Paul G. Richardson, Ajai Chari, A. Kate Sasser, Amy Axel, Huaibao Feng, Clarissa M. Uhlar, Jianping Wang, Imran Khan, Tahamtan Ahmadi, Hareth Nahi. **Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma**, *Blood*, 2016, 128 (1):37-44

ОВ



- Медиана ОВ не достигнута спустя 2 года наблюдения у 31% пациентов
- 83% пациентов имеют значительное преимущество в ОВ в сравнение с данными реальной клинической практики по выживаемости пациентов с двойной рефрактерностью (8-9 мес.)

Результаты комбинированного применения ДАРАТУМУАБА (ДАРЗАЛЕКСА) у больных получивших ранее ≥ 1 линию терапии

ИССЛЕДОВАНИЕ POLLUX¹

ДАРЗАЛЕКС + леналидомид/дексаметазон (DRd)
vs Rd

N = 569

Медиана предшествующих линий терапии: 1

- ❑ Добавление ДАРАТУМУАБА к режиму Rd приводит к значительному увеличению беспрогрессивной выживаемости (ВБП) – 44,5 vs 17,5 мес.
- ❑ Значительно увеличивает частоту ОО независимо от количества предшествующих линий терапии 93% vs 76%
- ❑ Пациенты, получившие ранее всего 1 линию терапии, получают наибольшую пользу от терапии DRd – медиана ВБП – НД vs 19,6 мес.
- ❑ Частота общего ответа на терапию у пациентов, получивших ранее всего 1 линию терапии, также была выше в группе препарата ДАРЗАЛЕКС - 94% vs 77%
- ❑ В 6 раз больше пациентов достигают МОБ-негативного статуса в группе DVd по сравнению с Rd (ИТ популяция: 30% vs 5%)
- ❑ Профиль безопасности DRd сопоставим с результатами, полученными в предыдущих исследованиях препарата и каких-либо новых сигналов безопасности не было зарегистрировано
- ❑ Значительно продлевает ВБП у пациентов с почечной недостаточностью 56% vs 25% в течение 30 мес.
- ❑ Значительно увеличивает частоту ОО (93% vs 77%) и ВБП (85,8% vs 42,3% 18 мес.) у лиц ≥ 75 лет
- ❑ В 6 раз увеличивает ПО 38% vs 6% и время без прогрессирования 26,8 vs 8,8 мес. у больных из группы высокого риска

ИССЛЕДОВАНИЕ CASTOR²

ДАРЗАЛЕКС + бортезомиб/дексаметазон (DVd)
vs Vd

N = 498

Медиана предшествующих линий терапии: 2

- Добавление препарата ДАРАТУМУАБА к режиму Vd приводит к значительному увеличению беспрогрессивной выживаемости (ВБП) – 16,7 vs 7,1 мес.
- DVd значительно увеличивает ВБП и частоту ОО независимо от количества предшествующих линий терапии:
 - пациенты, получившие ранее всего 1 линию терапии, получают наибольшую пользу от терапии DVd – медиана ВБП 27,0 vs 7,9 мес.
 - частота общего ответа на терапию у пациентов, получивших ранее всего 1 линию терапии, также была выше в группе препарата ДАРЗАЛЕКС - 92% vs 74%
- В 7 раз больше пациентов достигают МОБ-негативного статуса в группе DVd по сравнению с Vd (ИТ популяция: 14% vs 2%)
- Профиль безопасности DVd сопоставим с результатами, полученными в предыдущих исследованиях препарата ДАРАТУМУАБ и каких-либо новых сигналов безопасности не было зарегистрировано

1. Dimopoulos MA, et al. N Engl J Med. 2016;375:1319–1331.

2. Palumbo A, et al. N Engl J Med. 2016;375:754–766.

Даратумумаб (Дарзалекс) обладает благоприятным профилем токсичности

ДАРЗАЛЕКС не обладает серьезными препарат-специфичными НЯ и **может применяться у всех категорий больных:**

- ▼ Не повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений
- ▼ Не повышает риск развития инфекционных осложнений
- ▼ Не повышает риск развития тромбозэмболических осложнений
- ▼ Не повышает риск развития вторых злокачественных новообразований

- 37,5% общий ответ на терапию
- 5 из 8 пациентов продолжают терапию препаратом ДАРЗАЛЕКС
- Никто из пациентов не прекратил терапию препаратом ДАРЗАЛЕКС по причине НЯ
- Не требуется коррекция дозы для пациентов с клиренсом креатинина 30-60 мл/мин.

| Характеристики пациентов (n=8) | |
|--|----------------------------|
| Возраст, лет | 63 (52-71) |
| Статус ECOG: 1/2/3 | 1/2/5 |
| Тип миеломы: Бенс Джонса/IgA/IgD/IgG | 3/2/2/1 |
| ISS: I/II/III | 2/5/1 |
| Количество линий предшествующей терапии | 4 (2-7) |
| Рефрактерны к: Бортезомибу Карфилзомибу Леналидомиду Помалидомиду Талидомиду Алкилирующим агентам | 8 2 8 1 5 2 |
| Цитогенетический профиль: t(11;14) del17p del13q add(1q) | 1 1 1 1 |
| Медиана времени с момента постановки диагноза, лет | 5 (1-6) |
| Медиана времени на гемодиализе, месяцев | 24 (8-97) |

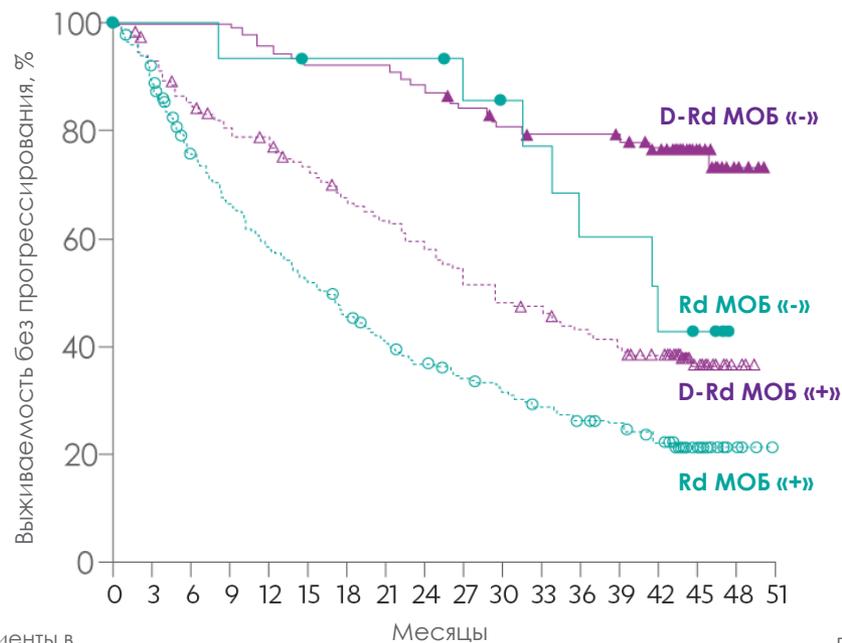
Уровни устойчивой МОБ-негативности

| Устойчивая МОБ-негативность (10 ⁻⁵), n (%) | POLLUX | | | CASTOR | | |
|--|-----------------|---------------|---------|-----------------|---------------|---------|
| | D-Rd (n=286) | Rd (n=283) | P value | D-Vd (n=251) | Vd (n=247) | P value |
| Устойчивая ≥6 месяцев | 47 (16.4) | 2 (0.7) | <0.0001 | 22 (8.8) | 3 (1.2) | 0.0001 |
| Устойчивая ≥12 месяцев | 37 (12.9) | 1 (0.4) | <0.0001 | 8 (3.2) | 0 | 0.0074 |
| ≥ПО, n | 159 | 64 | | 72 | 23 | |
| Устойчивая ≥6 месяцев | 47 (29.6) | 2 (3.1) | <0.0001 | 22 (30.6) | 3 (13.0) | 0.1115 |
| Устойчивая ≥12 месяцев | 37 (23.3) | 1 (1.6) | <0.0001 | 8 (11.1) | 0 | 0.1922 |

Значительно больше пациентов достигает устойчивой МОБ-негативности при применении комбинаций с препаратом **ДАРЗАЛЕКС**

ВБП в зависимости от МОБ-негативности в исследованиях POLLUX и CASTOR

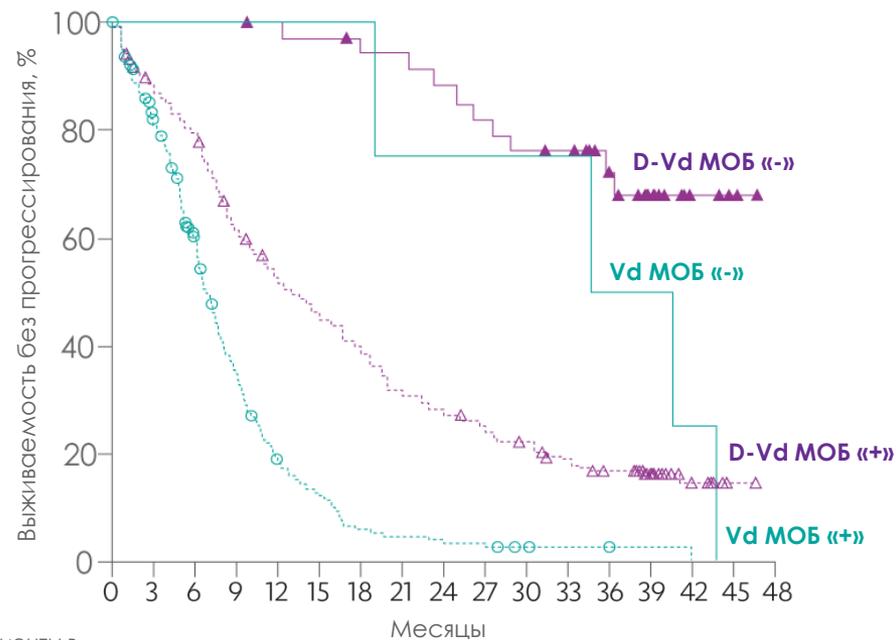
POLLUX



Пациенты в
группе риска

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| Rd MOB «-» | 15 | 15 | 15 | 14 | 14 | 13 | 13 | 13 | 13 | 11 | 10 | 9 | 7 | 7 | 5 | 4 | 0 | 0 |
| DRd MOB «-» | 87 | 87 | 87 | 86 | 83 | 80 | 80 | 80 | 77 | 72 | 68 | 66 | 66 | 64 | 59 | 27 | 6 | 0 |
| Rd MOB «+» | 268 | 234 | 191 | 167 | 146 | 131 | 114 | 99 | 89 | 80 | 73 | 66 | 59 | 56 | 48 | 16 | 4 | 0 |
| DRd MOB «+» | 199 | 179 | 162 | 152 | 146 | 135 | 124 | 115 | 107 | 96 | 88 | 85 | 77 | 71 | 64 | 27 | 5 | 0 |

CASTOR



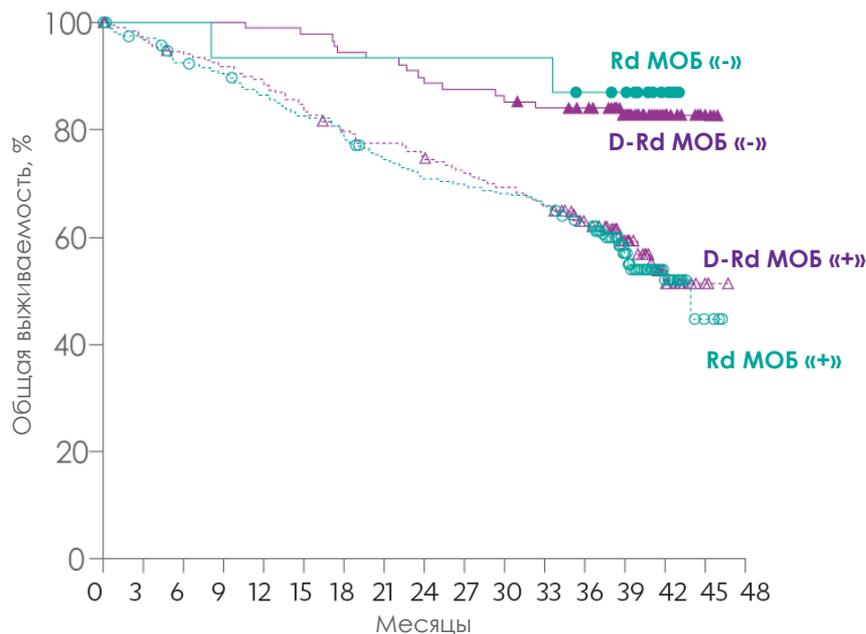
Пациенты в
группе риска

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| Vd MOB «-» | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| DVd MOB «-» | 35 | 35 | 35 | 35 | 34 | 33 | 31 | 31 | 29 | 27 | 25 | 24 | 18 | 12 | 5 | 3 | 0 | 0 |
| Vd MOB «+» | 243 | 178 | 125 | 70 | 35 | 23 | 11 | 8 | 6 | 5 | 3 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DVd MOB «+» | 216 | 180 | 163 | 126 | 104 | 90 | 78 | 61 | 56 | 49 | 41 | 34 | 28 | 18 | 7 | 1 | 0 | 0 |

Преимущество в ВБП у пациентов, достигших МОБ-негативности 10⁻⁵

ОВ в зависимости от МОБ-негативности в исследованиях POLLUX и CASTOR

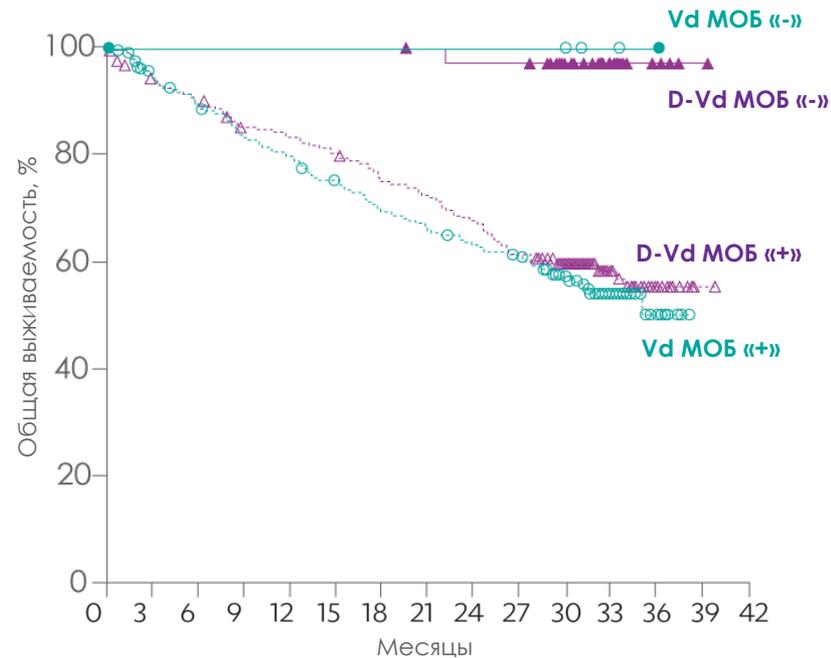
POLLUX



Пациенты в группе риска

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| Рd МОБ «-» | 15 | 15 | 15 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 12 | 11 | 4 | 0 | 0 |
| DRd МОБ «-» | 87 | 87 | 87 | 87 | 86 | 85 | 82 | 81 | 78 | 76 | 74 | 72 | 70 | 53 | 14 | 4 | 0 |
| Рd МОБ «+» | 268 | 258 | 243 | 237 | 225 | 215 | 206 | 192 | 182 | 180 | 175 | 170 | 156 | 89 | 25 | 3 | 0 |
| DRd МОБ «+» | 199 | 190 | 184 | 179 | 174 | 165 | 155 | 150 | 144 | 139 | 133 | 126 | 112 | 73 | 22 | 3 | 0 |

CASTOR



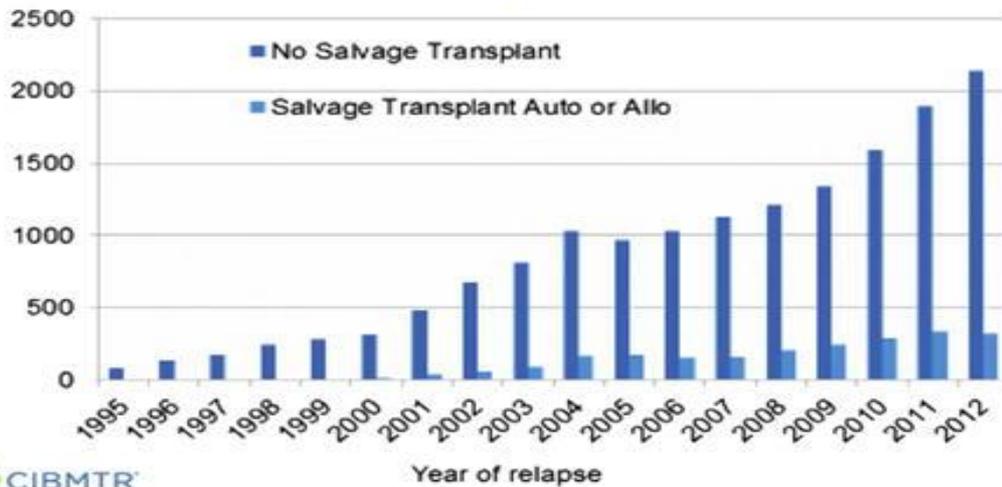
Пациенты в группе риска

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|---|---|
| Vd МОБ «-» | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| DVd МОБ «-» | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 34 | 33 | 33 | 21 | 12 | 4 | 1 | 0 | 0 | |
| Vd МОБ «+» | 243 | 215 | 202 | 188 | 180 | 168 | 155 | 147 | 140 | 134 | 96 | 38 | 10 | 0 | 0 | 0 | |
| DVd МОБ «+» | 216 | 196 | 190 | 176 | 172 | 166 | 154 | 148 | 139 | 126 | 94 | 42 | 12 | 1 | 0 | 0 | |

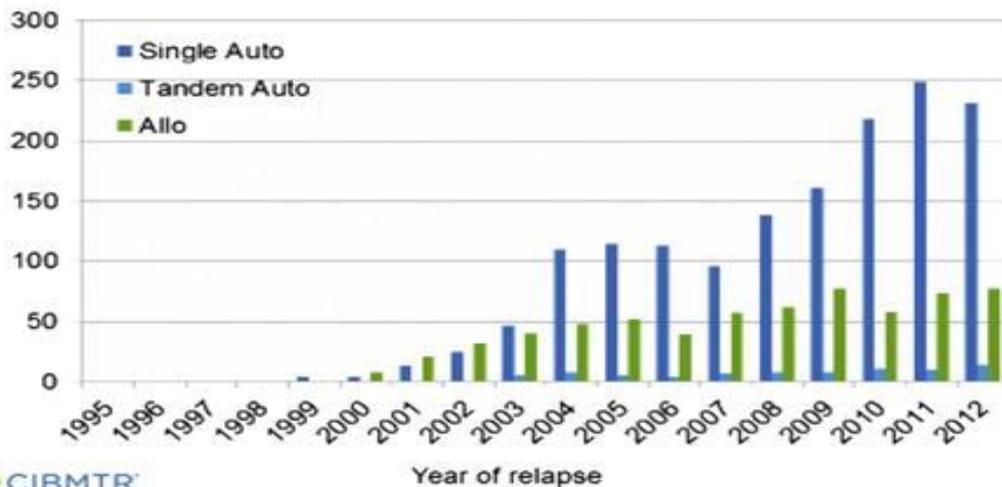
Преимущество в ОВ у пациентов, достигших МОБ-негативности 10⁻⁵

- ▼ **Даратумумаб (дарзалекс)** - является эффективным препаратом для лечения рецидивов и рефрактерных форм ММ как в режиме монотерапии, так и в комбинациях, с другими препаратами
- ▼ Применение препарата также показано в случаях рефрактерности/рецидивов к иммунодуляторам и ингибиторам протеасом 2-й генерации (помалидомид и карфилзомиб)
- ▼ Целесообразно использование **Даратумумаба (дарзалекса)** в трехкомпонентных схемах лечения рецидивов/рефрактерных форм ММ
- ▼ Использование **Даратумумаба (дарзалекса)** достоверно улучшает показатели общей и выживаемости без прогрессирования даже у пациентов со стабилизацией заболевания и минимальным ответом
- ▼ **Даратумумаб (дарзалекс)** обладает наиболее благоприятным профилем безопасности среди современных схем терапии

A Salvage Second Transplant after relapse

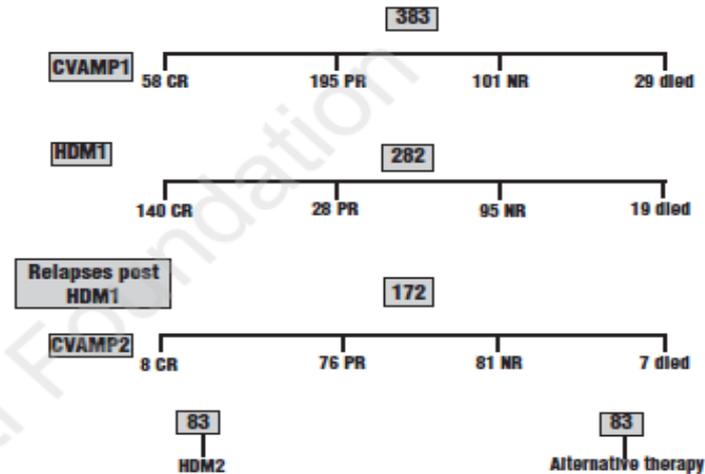
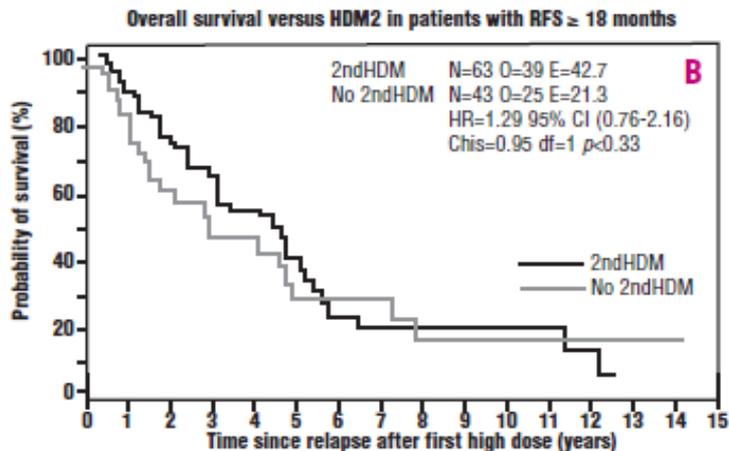
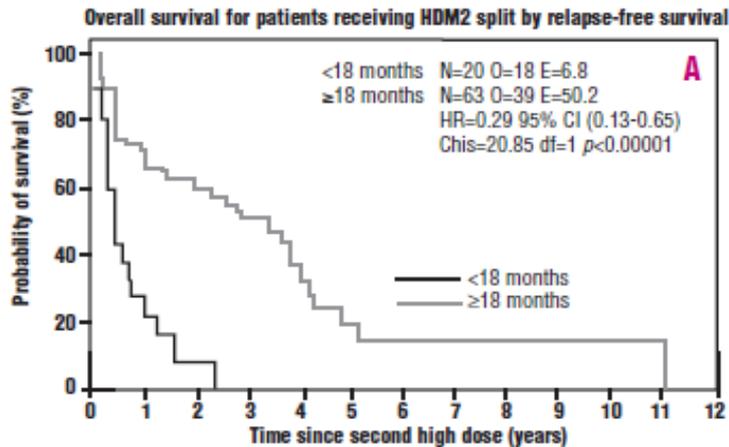


B Type of salvage transplant over time



[Sergio Giralt](#) et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015 Dec; 21(12): 2039–2051

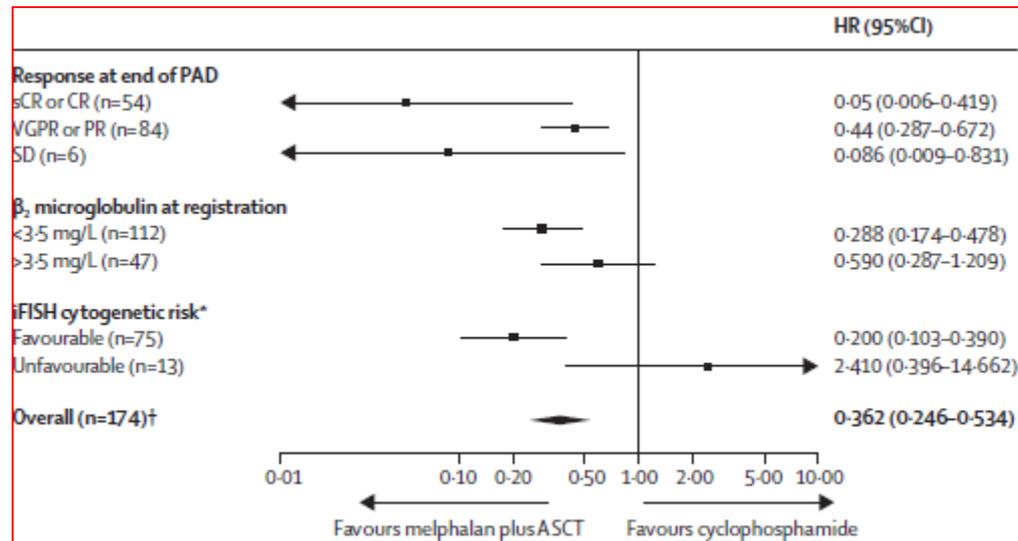
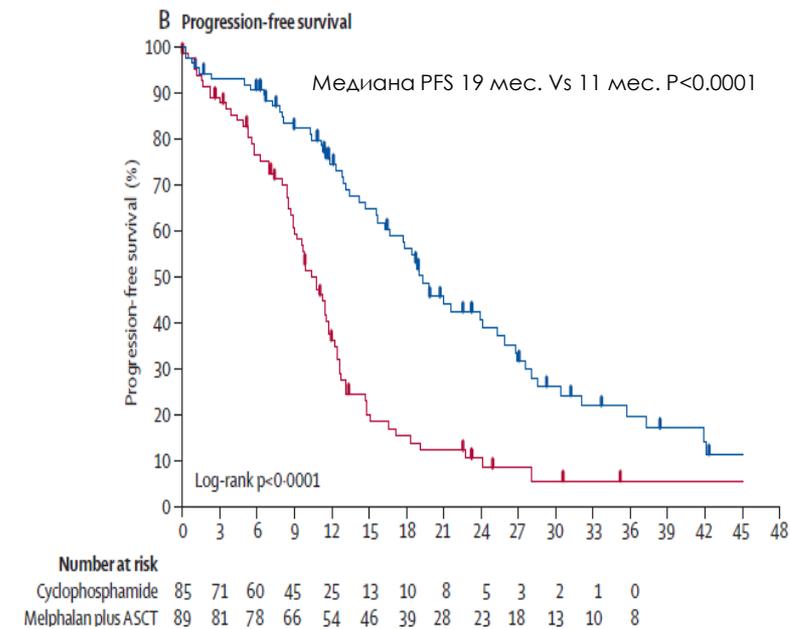
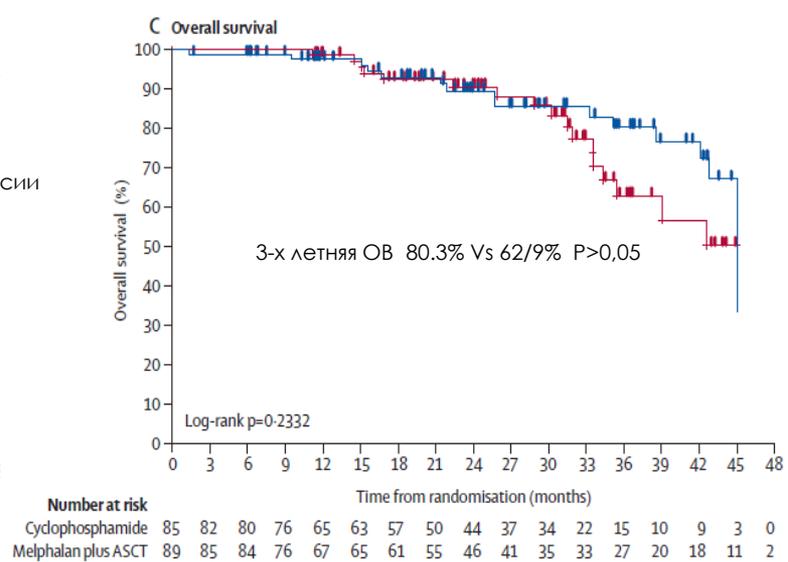
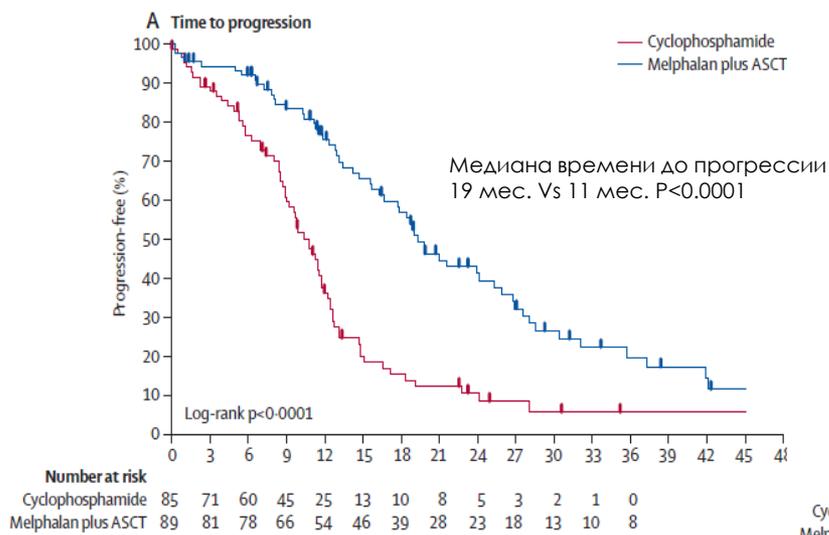
Эффективность повторной Ауто-ТКМ при рецидиве ММ



Безрецидивная выживаемость является существенным прогностическим фактором определяющим применение ауто-ТКМ при первом рецидиве.

Haematologica 2006; 91:141-142
<http://www.haematologica.org/journal/2006/01/141.html>

Caroline L. Alvares, Faith E. Davies, Clive Horton,
 Gita Patel, Ray Powles, Gareth J. Morgan
 Royal Marsden Hospital, Haemato-oncology Unit,
 Downs Road, SM2 5PT Sutton, UK

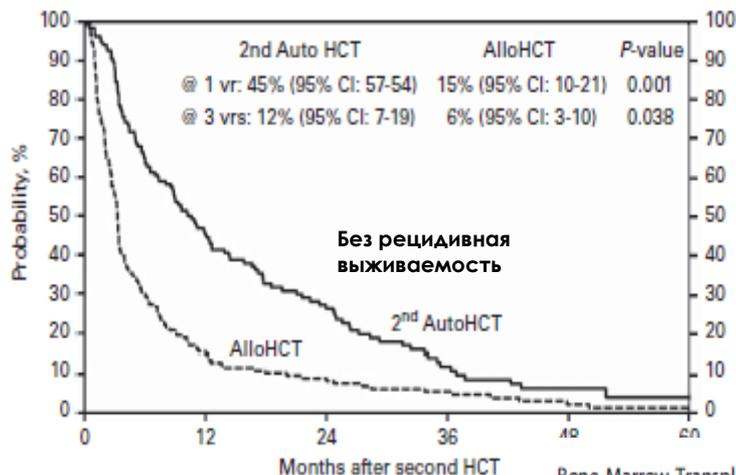
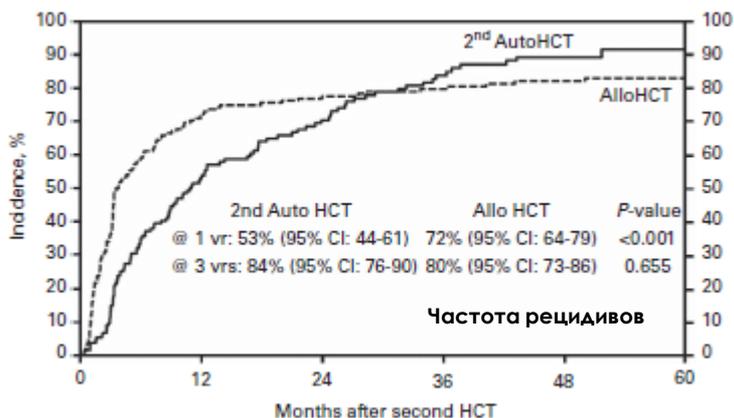
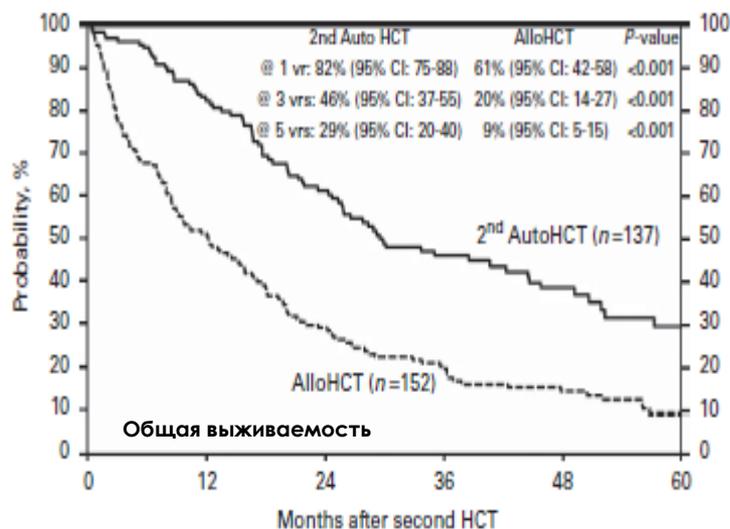
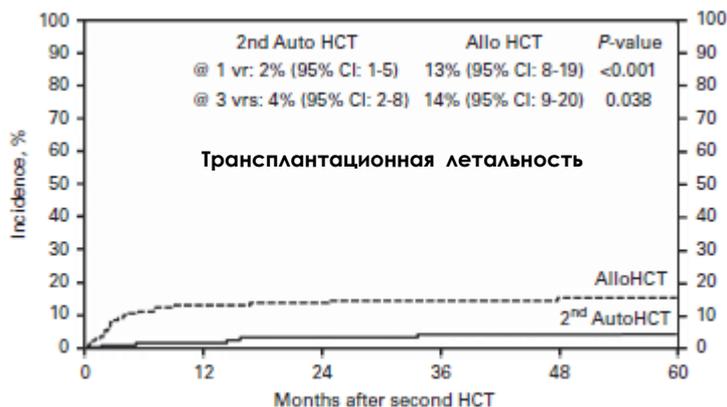


Повторная аутоТКМ при рецидиве возможна в случаях сохранения ремиссия в течение 12-18 месяцев после первой ауто-ТКМ (IMWG, 2016)

High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. Gordon Cook, Cathy Williams et al., Lancet Oncol 2014; 15: 874-8

Second transplants for multiple myeloma relapsing after a previous autotransplant—reduced-intensity allogeneic vs autologous transplantation

CO Freytes¹, DH Vesole², J LeRademacher³, X Zhong³, RP Gale⁴, RA Kyle⁵, DE Reece⁶, J Gibson⁷, HC Schouten⁸, PL McCarthy⁹, S Lonial¹⁰, AY Krishnan¹¹, A Dispenzieri⁵ and PN Hari³



Allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: is there a future?

B Dhakal¹, DH Vesole^{2,3} and PN Hari¹

Table 3. Allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma with reduced-intensity/non-myeloablative conditioning in relapsed setting

| Reference | N | NRM/RR | PFS/OS | Comments |
|--|------------------------|----------------------|--|---|
| Freytes <i>et al.</i> ³⁸ | Auto: 137 Allo: 152 | 4%, 91% 15%, 83% | 4%, 29% at 5 yrs 2%, 9% at 5 yrs | CIBMTR analyzes only RIC conditioning multiple lines of therapy |
| Patriarca <i>et al.</i> ³⁹ | Auto: 94 Allo: 68 | 1%, 81% 22%, 48% | 18%, 54% at 2 yrs 42%, 53% at 2 yrs | Donor vs no donor analysis on consecutive patients at first relapse after auto-HCT who had HLA typing |
| de Lavallade <i>et al.</i> ⁴⁰ | Auto: 13 Allo: 19 | 0%, 86% 33%, 22% | 8%, 92% at 3 yrs 46%, 93% at 3 yrs | Donor vs no donor analysis RIC conditioning Multiple lines of therapy |
| Mehta <i>et al.</i> ⁴⁴ | Auto: 42 Allo: 42 | 10%, 72% 43%, 33% | NS, 54% at 3 yrs NS, 29% at 3 yrs | Ablative conditioning Case-matched series |
| Qazilbash <i>et al.</i> ⁴³ | Auto: 26 Allo: 14 | 7%, NS 11%, NS | 6.8 m, 29 m 7.3 m, 13 m | Retrospective not case controlled RIC conditioning |
| Wirk <i>et al.</i> ⁴² | Auto: 27 Allo: 19 | 3.7%, NS 5.3%, NS | 19 m, 23 m 6 m/, 19 m | Retrospective only first relapse Multiple conditioning regimens |

Abbreviations: Auto-HCT=autogeneic hematopoietic cell transplantation; CIBMTR=Center for International Blood and Marrow Transplant Research; m= months; NRM= non-relapse mortality; NS = not stated; OS =overall survival; RIC= reduced-intensity conditioning; RR =relapse rate; yrs= years.

Аллогенная трансплантация при рецидиве и рефрактерных формах ММ не является стандартом лечения и должна рассматриваться в рамках клинических исследованиях. Как опция может применяться в первом рецидиве с учетом соотношения прогноза и трансплантационных рисков .

Лечение тройной и > рефрактерности

- Химиотерапевтические режимы: D(T)-PACE, VTD-PACE, DCSP, V-DCSP, HDChp 1.2gr/m², доксорубин, бендамустин
- Ингибиторы гистоновой деацетилазы (панобиностат, вариностат)
- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-; алло-)
- Новые препараты

| Препарат | Механизм действия | Фаза исследования | Показание | Эффективность | Безопасность |
|--|---|---------------------------|---|--|--|
| Селинексор | Пероральный селективный ингибитор ядерного протеина | Зарегистрирован FDA 07/19 | в комбинации с Деха для рец./реф. ММ, получивших ≥ 4 курсов терапии, резистентной к ≥ 2 ИП, ≥ 2 ИМ и анти-CD38 МА | ОО – 21% (кватрорефрактерность), 20% (пентарефрактерность), 35% -высокий цитогенетич. риск. Медиана ВБП – 5 мес. Медиана ОВ-8,6 мес. | Приемлимая: гематологическая токсичность 3 ст. 61%, слабость гипонатриемия |
| bb2121 | CAR-T клетки | I (NCT03274219) | ≥ 3 линий терапии ИП, ИМ (n=8) | 6/7 имели клинический эффект | 5/8 цитокиновый синдром |
| Bb21217 | CAR-T клетки | I (NCT02658929) | ≥ 3 линий терапии ИП, ИМ (n=33) | ОО-85%, ПР-45%, медиана БРВ 11.8 мес | 75% цитокиновый синдром, 42 % нейротоксичность |
| P-BCMA-101 (Product-targeting B-Cell Maturation Antigen) | CAR-T клетки | II (NCT03288493) | ≥ 3 линий терапии ИП, ИМ, анти CD38 (n=12) | ОО-83% | 8% цитокиновый синдром |
| Венетоклакс vs бортезомиб дексаметазон | BCL-2 ингибитор | III (NCT02755597) | 1-3 линии терапии (n=291) | Мед БПВ венетоклакс vs плацебо 22,4 мес. vs 11,5 мес. ОО 82%vs68% MRD(-) 13,4% vs 1% | Летальность 41/194 vs 11/97, токсичность в группах не отличалась |
| Пембролизумаб vs помалидомид дексаметазон | Анти PD-1 антитело | III (NCT02576977) | ≥ 2 линий терапии (n=249) | Мед. БПВ 5,6 мес. Vs 8,4 мес. | 4 летальных исхода - пембролизумаб Токсичность 63% vs 46% |
| GSK2857916 | Биспецифические моноклональные антитела | I(NCT02064387) | терапии ИП, ИМ (n=33) | ОО – 60%, мед. БПВ -12 мес. | Цитокиновый синдром, полинейропатия, цитопения |

Заключение

- Оптимальная стратегия лечения рецидива/рефрактерных форм ММ не определена. Лечение должно проводиться в рамках рекомендаций основанных на доказательной базе на настоящее время
- Основная цель лечения первого рецидива – получение максимально возможного терапевтического эффекта и увеличение времени до прогрессирования или рецидива
- Основная цель лечения второго и последующего рецидива – контроль активности заболевания, его симптомов и качества жизни пациента
- Лечение рецидивов и рефрактерных форм должно включать комплексный подход с учетом факторов связанных с пациентом, заболеванием, особенностями предшествующей и планируемой терапии
- Комбинации препаратов из 3-х фармакологических групп (триплеты) являются предпочтительными схемами терапии, достоверно увеличивающие количество ответов, без рецидивную и общую выживаемость в сравнении с двухкомпонентными схемами, при этом токсичность триплетов может ограничивать их применение у отдельных больных
- Двухкомпонентные схемы (дуплеты) показаны компроментированным пациентам и в случаях индолентных рецидивов
- В случаях развития токсических эффектов терапия может быть деэскалирована
- Длительность лечения рецидивов не ограничена и должна проводиться до прогрессирования или токсичности. Доказана прямая зависимость длительности проведения противорецидивного лечения в первый рецидив и риска летального исхода
- Участие пациентов в клинических испытаниях новых терапевтических возможностей является неотъемлемой частью клинической практики

Результаты аутоТГСК при ММ (данные Нмхц им. Н.И. Пирогова)

- Количество трансплантаций – 205
- Показания:
 - этапная индукция первой ремиссии (n=186) ≥ ЧР после: 149 (80%) – ИП, 37 (20%) – ИМ
 - рецидив 19 (9%)
- Мужчины – 93 (45%), женщины 112 (55%)
- Кондиционирование: мельфалан 200 – 271 (98,3%), СВV – 24 (11,7%)
- 140 - однократно
- 65 - тандемные

