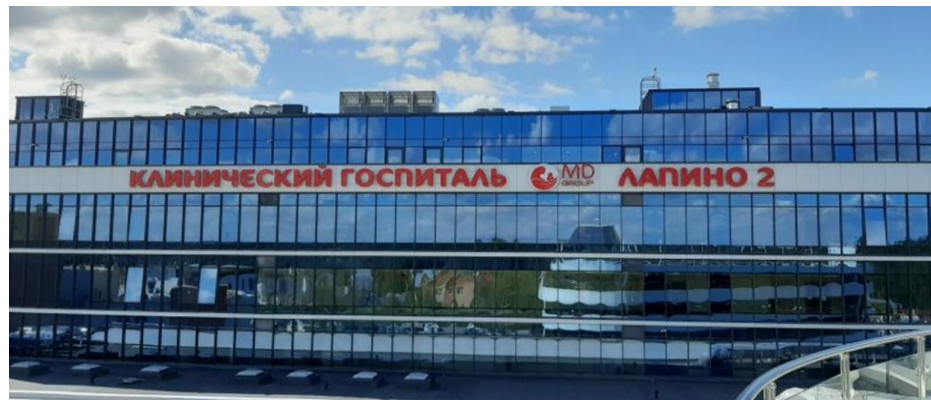


«Современные подходы к терапии больных первой линии множественной миеломы»

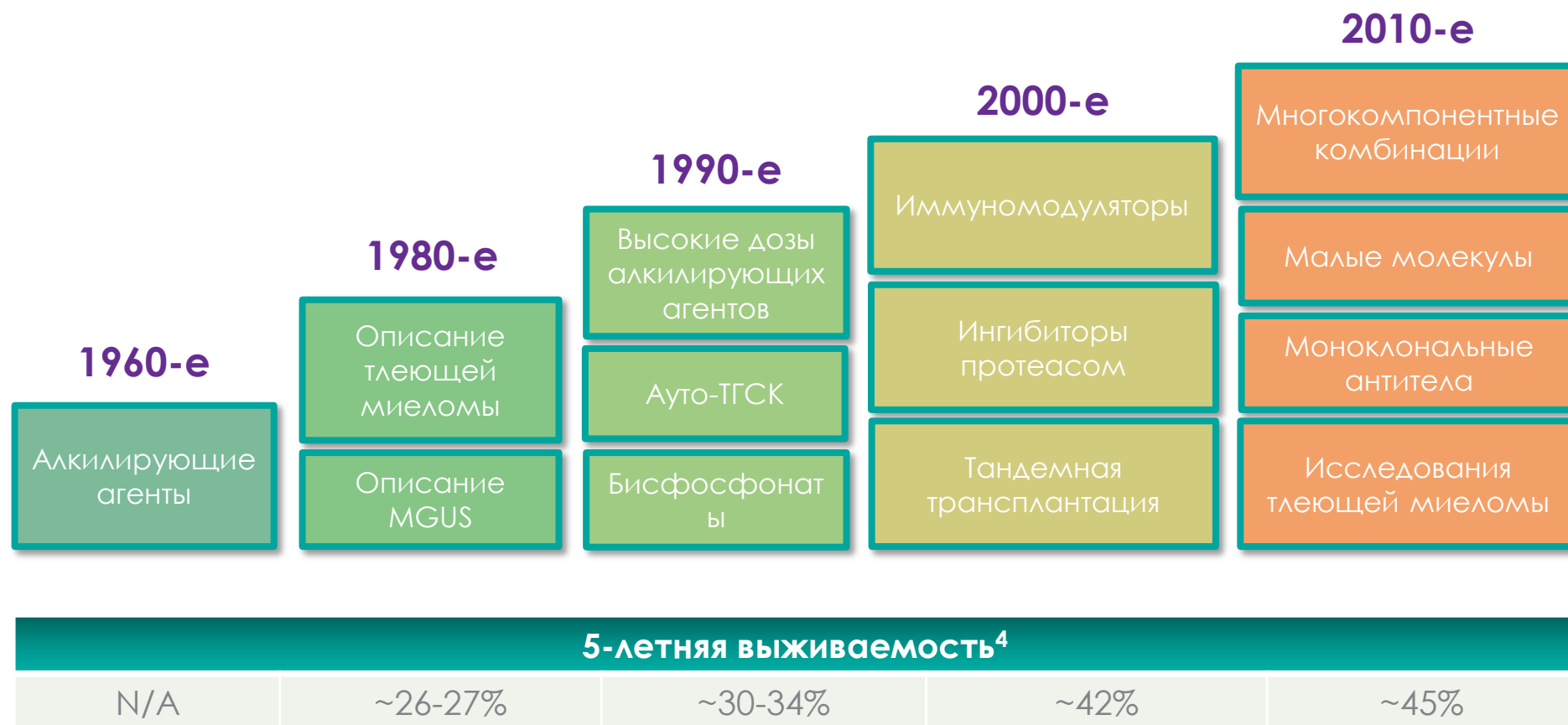


Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор,

заместитель директора онкологического центра, заведующий отделением онкогематологии Онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» Группы компаний «Мать и Дитя»

он-лайн конференция, 16 октября 2020

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ



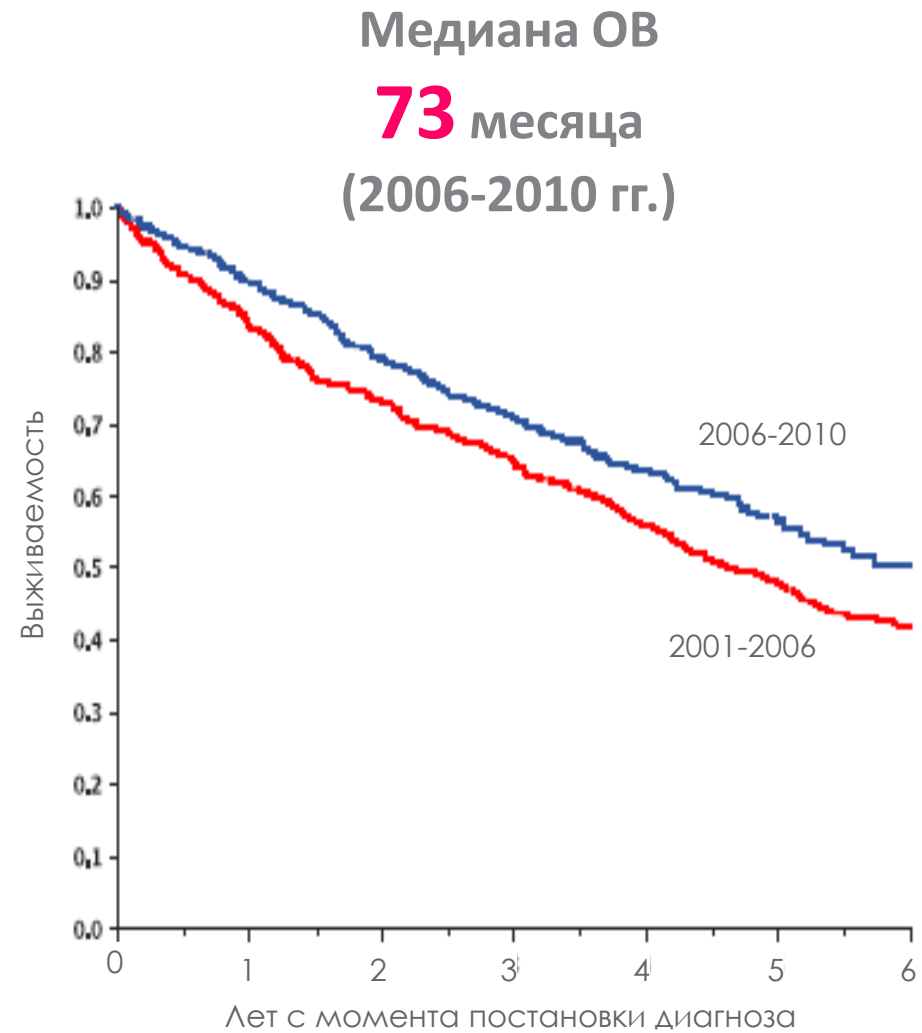
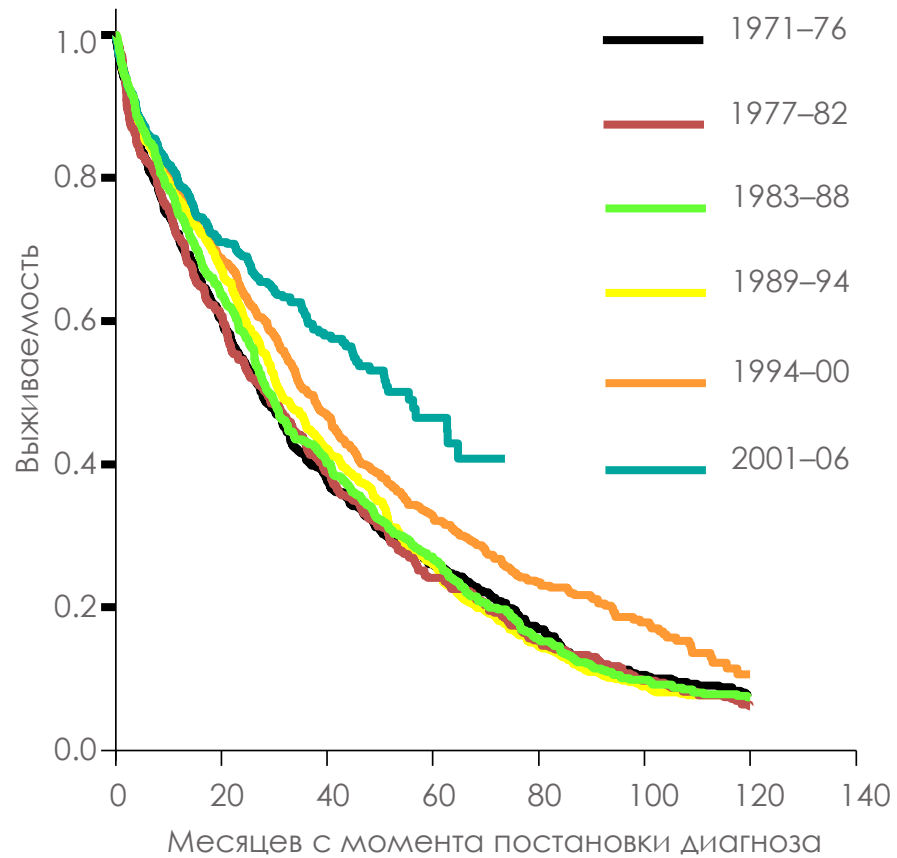
1. Adapted from: Bates SE. *Clin Cancer Res.* 2011;17:1224.

2. Waxman AJ, et al. *Blood.* 2010;116:5501-5506.

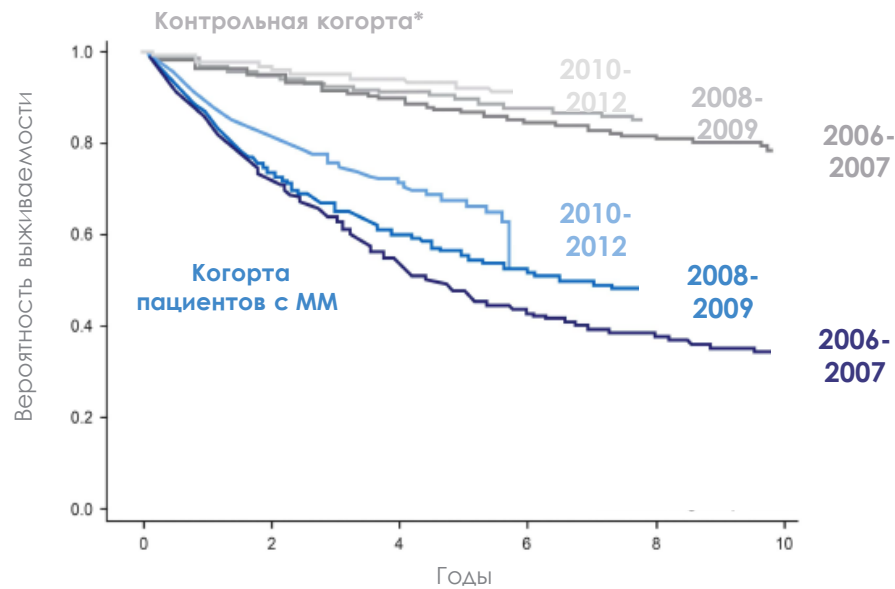
3. Kyle RA. *Br J Haematol.* 2000;111:1035-1044.

4. Seer Stat Fact Sheets: Myeloma. National Cancer Institute website. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. Accessed July 22, 2015.

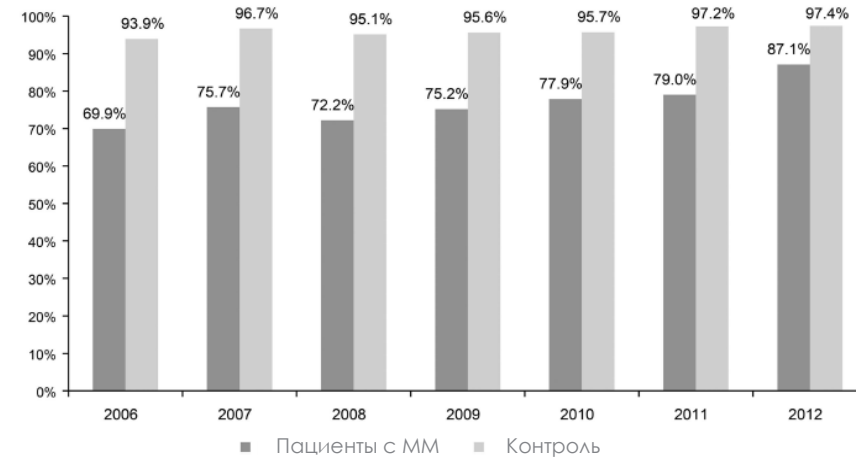
ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ УЛУЧШЕНИЕ ОВ ПАЦИЕНТОВ С ММ К 2010 Г. БЛАГОДАРЯ ВНЕДРЕНИЮ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ



УВЕЛИЧЕНИЕ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ



Сравнение 2-летней ОБ пациентов ММ и контрольной группы*

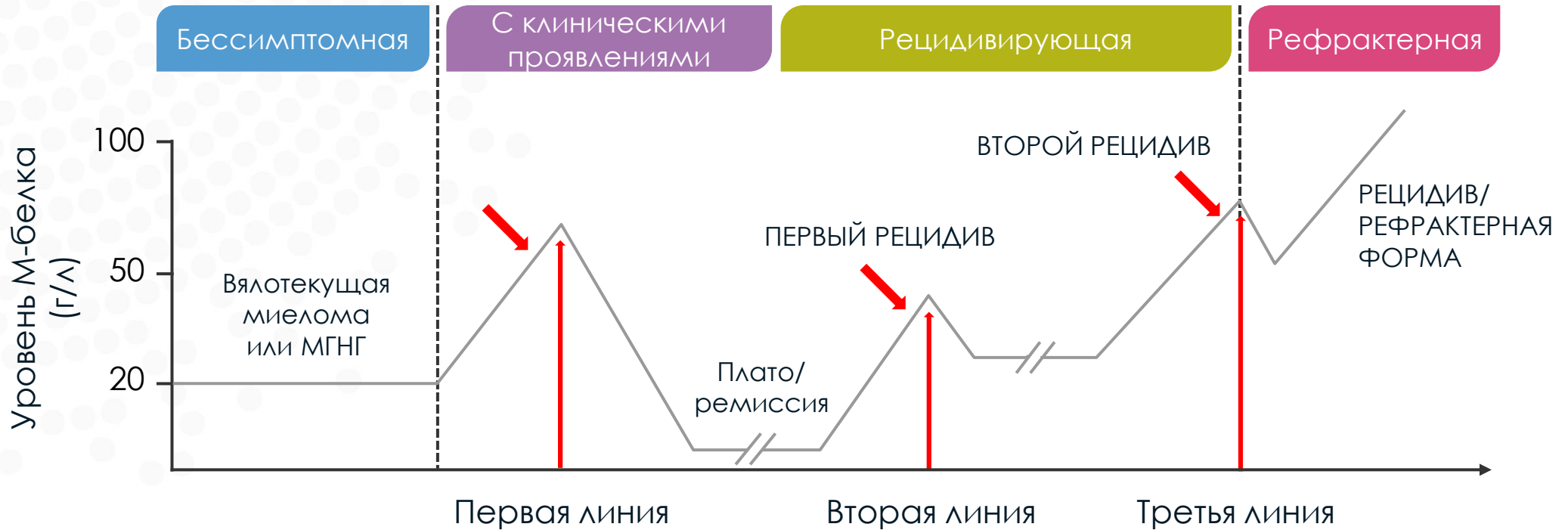


- ▼ Количество больных, получавших **новые** препараты, увеличилось с 8,7% (2000 г.) до **61,3%** (2014 г.)
- ▼ Разница в 2-летней ОБ между группой больных ММ и контрольной группой **сократилась** с 24% (2006 г.) до **10%** (2012 г.)

* Контрольная когорта – пациенты с аналогичными характеристиками, но без диагноза ММ



ММ это марафон, а не спринт





Эволюция принципов лечения ММ

Длительная терапия становится эффективным способом увеличения времени до прогрессирования заболевания и выживаемости¹⁻³



Поскольку пациенты получают лечение в течение более длительных периодов времени, необходимы новые подходы терапии, которые обладают следующими характеристиками:

Эффективность

Удобство применения

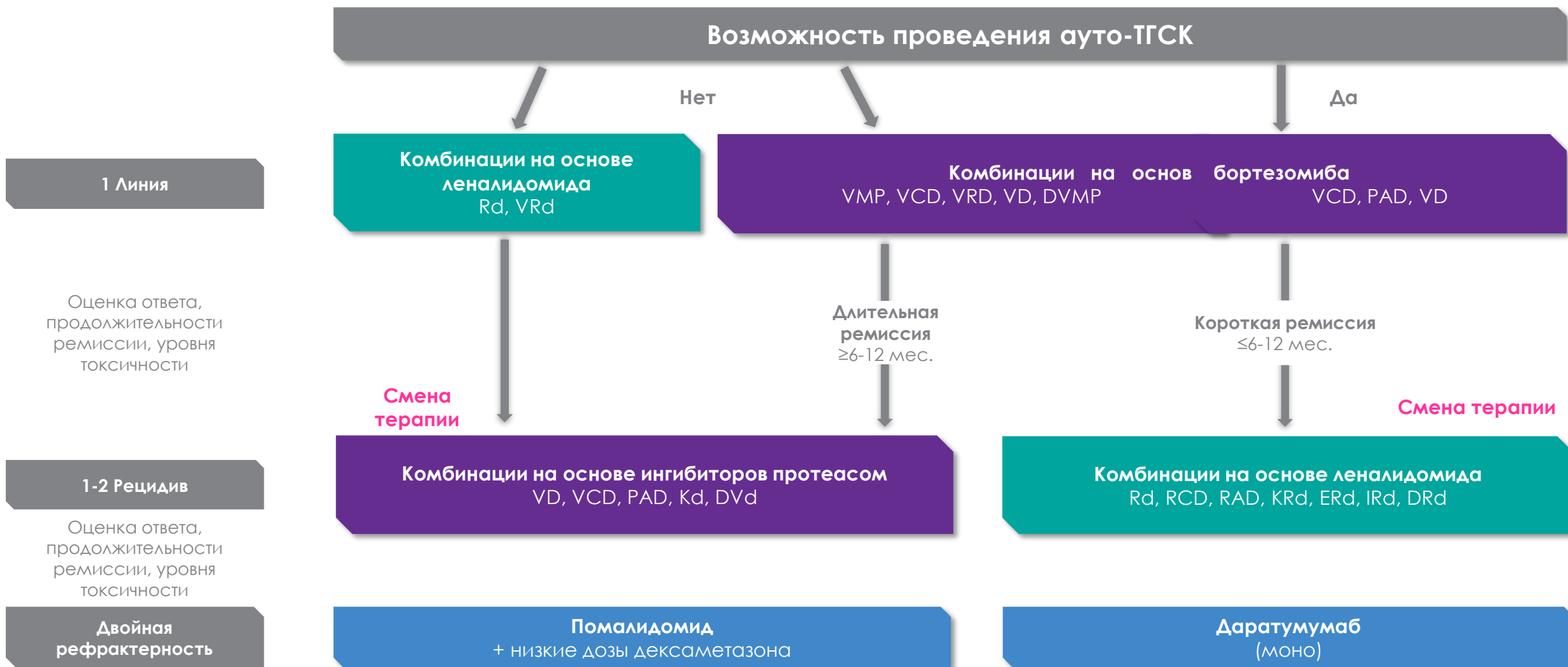
Долгосрочная переносимость

Осуществимость длительной терапии

Отсутствие кумулятивной токсичности

Отсутствие поздней токсичности

Основной алгоритм терапии множественной миеломы в РФ



Не бывает второго шанса на успешную терапию первой линии

Применение DVMP в 1 линии терапии способно обеспечить длительную ремиссию при приемлемой переносимости¹

ЗАРЕГИСТРИРОВАН

для пациентов с впервые диагностированной ММ,
не кандидатов
на АТСК¹

57%

снижение риска
прогрессирования
заболевания или смерти*²

МИНИМАЛЬНОЕ

добавление токсичности по сравнению с VMP*¹⁻⁴

ГЛУБОКИЕ ОТВЕТЫ

Глубина ответов, редко
достигаемая у пациентов,
не кандидатов
на АТСК*³

* DVMP vs. VMP

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ДАРЗАЛЕКС (даратумумаб) в РФ, ЛП-004367 от 31 января 2019 года.
2. Dimopoulos MA, et al. Oral presentation presented at ASH 2018; #156. <https://ir.genmab.com/static-files/6b8046a9-010f-4ed6-ba19-86faed7b6d71>
3. Mateos M-V, et al. N Engl J Med. 2018;378:518–528.
4. Mateos M-V, et al. N Engl J Med. 2018;378:518–528. Supplementary Appendix.

MYELOMA THERAPY^{a-c,e-g,i,j}

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRIMARY THERAPY FOR NON-TRANSPLANT CANDIDATES
<p><u>Preferred Regimens</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1)^p • Daratumumab^m/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Lenalidomide/low-dose dexamethasone (category 1)^{k,q} • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone^h
<p><u>Other Recommended Regimens</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone • Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone • Daratumumab^m/bortezomib/melphalan/prednisone (category 1)
<p><u>Useful In Certain Circumstances</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/dexamethasone^k • Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone • Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone^l

MAINTENANCE THERAPY
<p><u>Preferred Regimens</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomide^o (category 1)
<p><u>Other Recommended Regimens</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib
<p><u>Useful In Certain Circumstances</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

^j Carfilzomib can potentially cause cardiac and pulmonary toxicity, especially in elderly patients.

^k Triplet regimens should be used as the standard therapy for patients with multiple myeloma; however, patients who could not be considered for initiation of treatment with a 3-drug regimen can be started with a 2-drug regimen, with a third drug added once performance status improves.

^l 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 dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med 2014;371:906-917.

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.

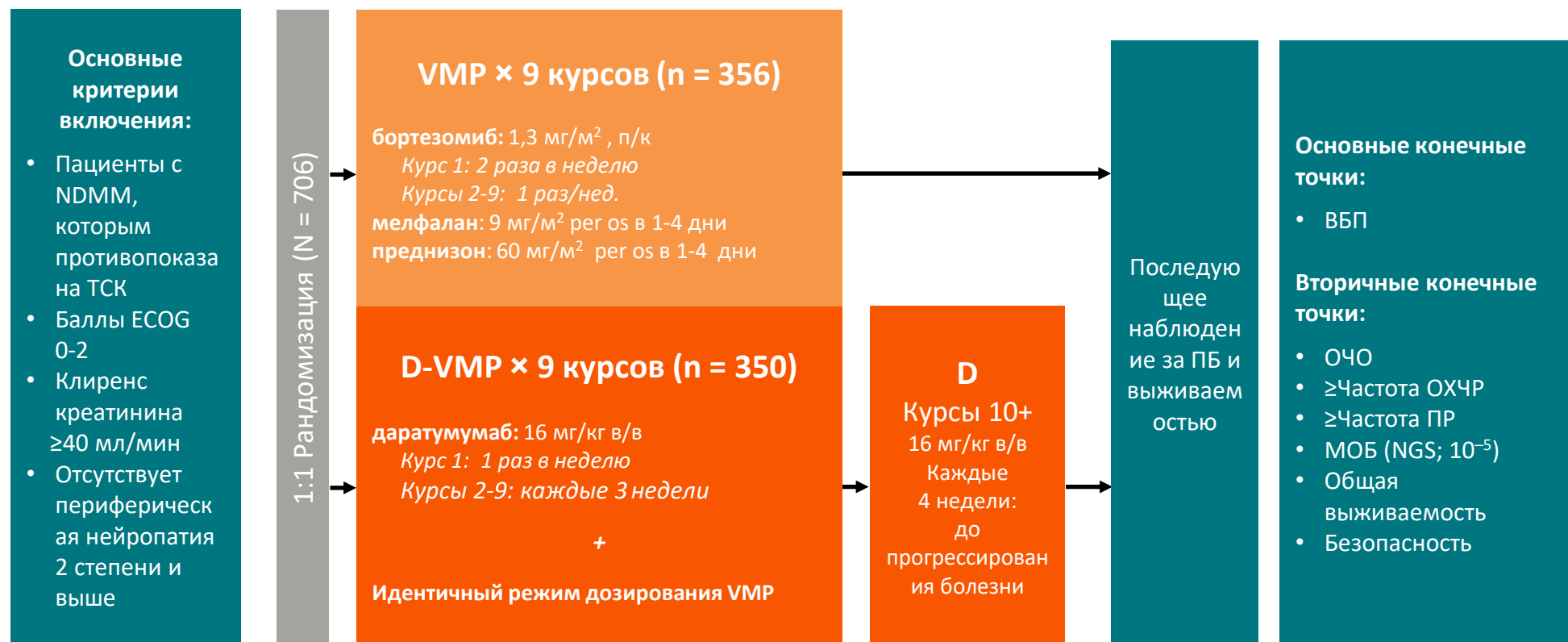
Continued

MYEL-F 2 OF 3

Рандомизированное исследование 3 фазы эффективности даратумумаба, бортезомиба, мелфалана и преднизона (D-VMP) Versus бортезомиб, мелфалан и преднизон (VMP) в лечении пациентов с впервые диагностированной множественной миеломы (NDMM), которым противопоказана трансплантация (ALCYONE)

Мария Виктория Матеос, Мелетиос А. Димополос, Мишель Каво, Кенши Сузуки, Анджей Якубовяк, Стефан Кноп, Шанталь Дойен, Паоло Лусио, Жольт Наджай, Полина Каплан, Лудек Пор, Марк Кук, Себастьян Гросицкий, Андре Крепальди, Анна Марина Либерати, Филип Кампбелл, Татьяна Шелехова, Сунг-Су Юн, Геннадий Йосава, Томоаки Фуджисаки, Мамта Гарг, Кристофер Чиу, Цзяньпин Ван, Робин Карсон, Вэнди Крист, Уильям Дерет, Мари Нгуен, Мин Ци, Хесус Сан-Мигель

Дизайн исследования ALCYONE



Факторы стратификации

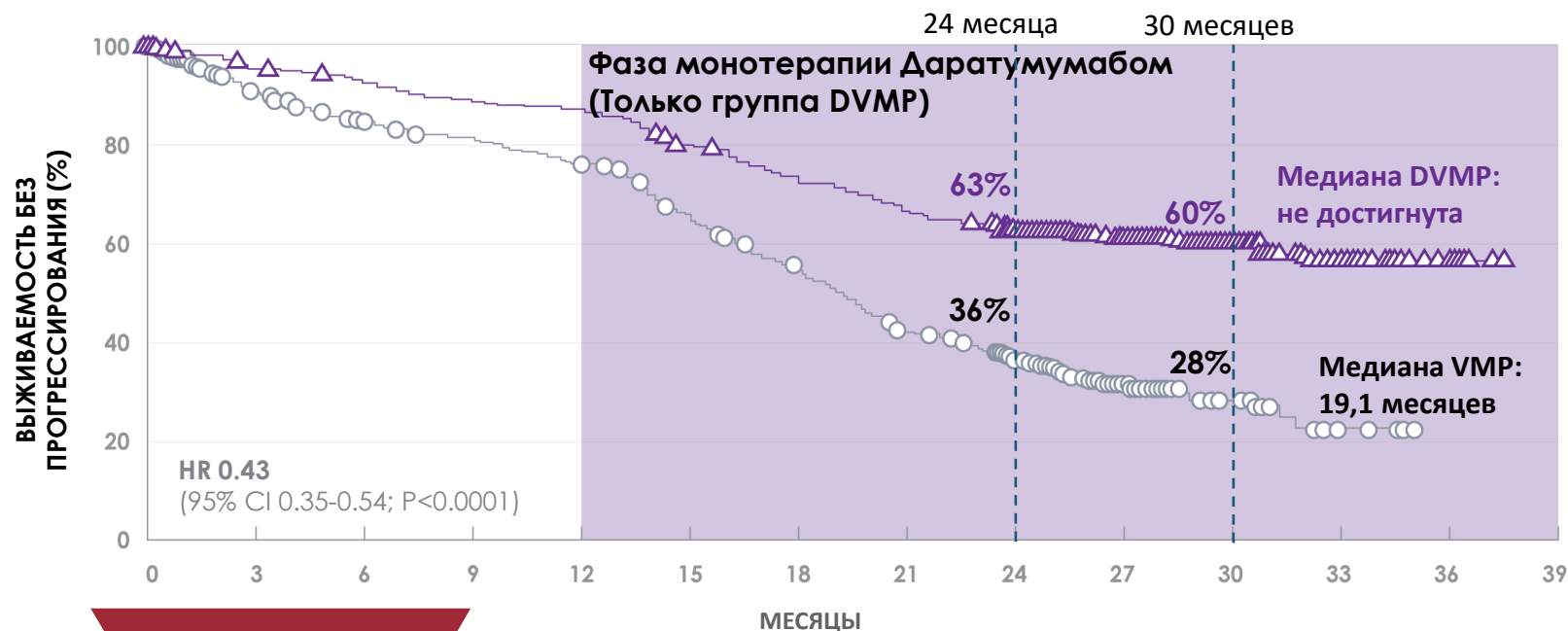
- ISS (I vs II vs III)
- Регион (EC vs прочие)
- Возраст (<75 vs ≥ 75 лет)
- Курсы 1-9: 6-тигневельные курсы
- Курсы 10+: 4-недельные курсы

Статистический анализ

- 360 событий ВБП: 85% вероятность увеличения 8-месячной ВБП
- Промежуточный анализ: ~216 событий ВБП

DVMP значительно увеличивает ВБП

Медиана наблюдения – 27,8 месяца²



57%

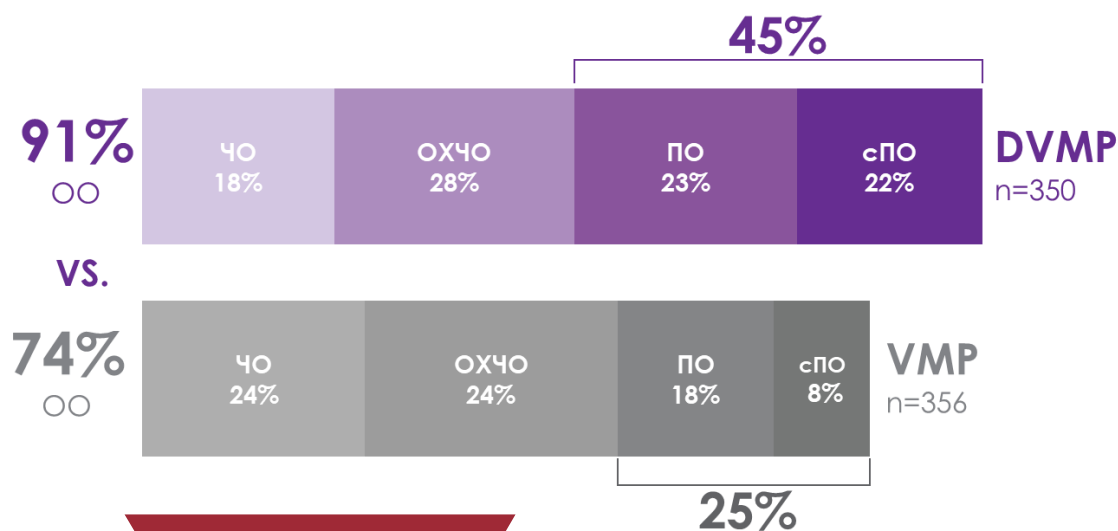
Снижение риска прогрессирования заболевания или смерти

DVMP в первой линии терапии обеспечивает снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 57% по сравнению с VMP¹

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 значительно увеличивает долю пациентов, достигших как минимум ПО

Медиана длительности ответа – не достигнута vs. 21,1 месяца²



-Критерии сПО включали критерии ПО плюс нормальное соотношение легких цепей и отсутствие клональных плазматических клеток по результатам ИГХ или ИФ анализа или двух-четырёхцветной 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.

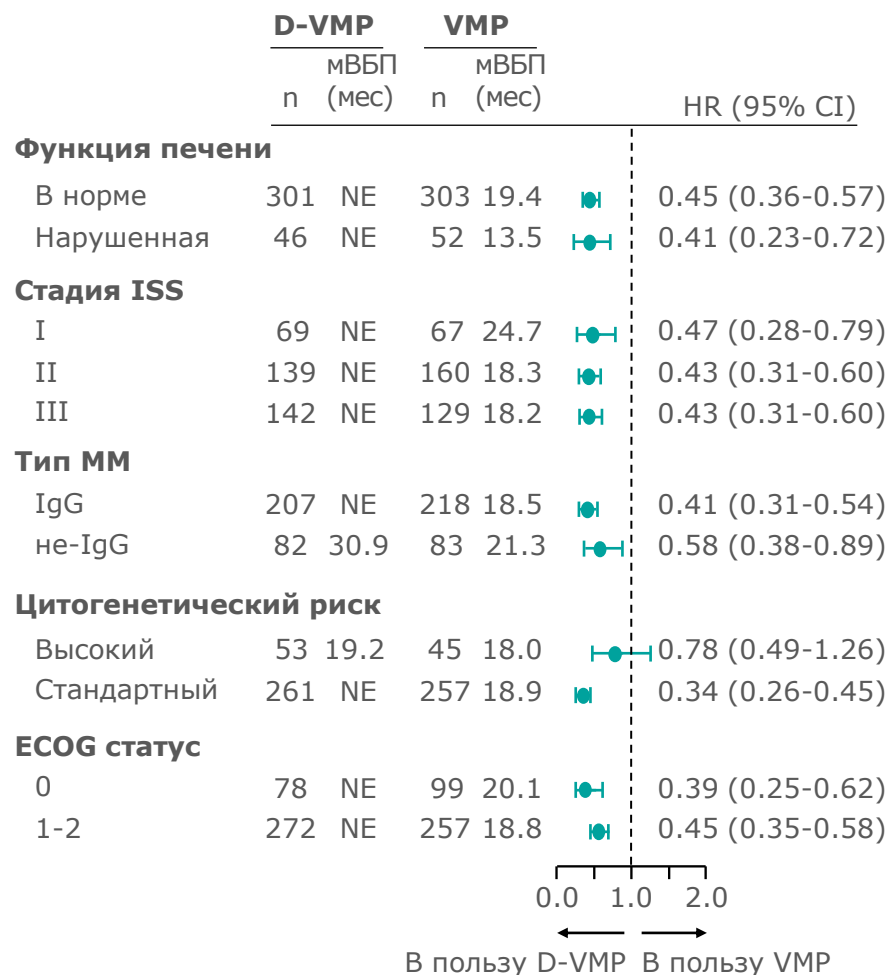
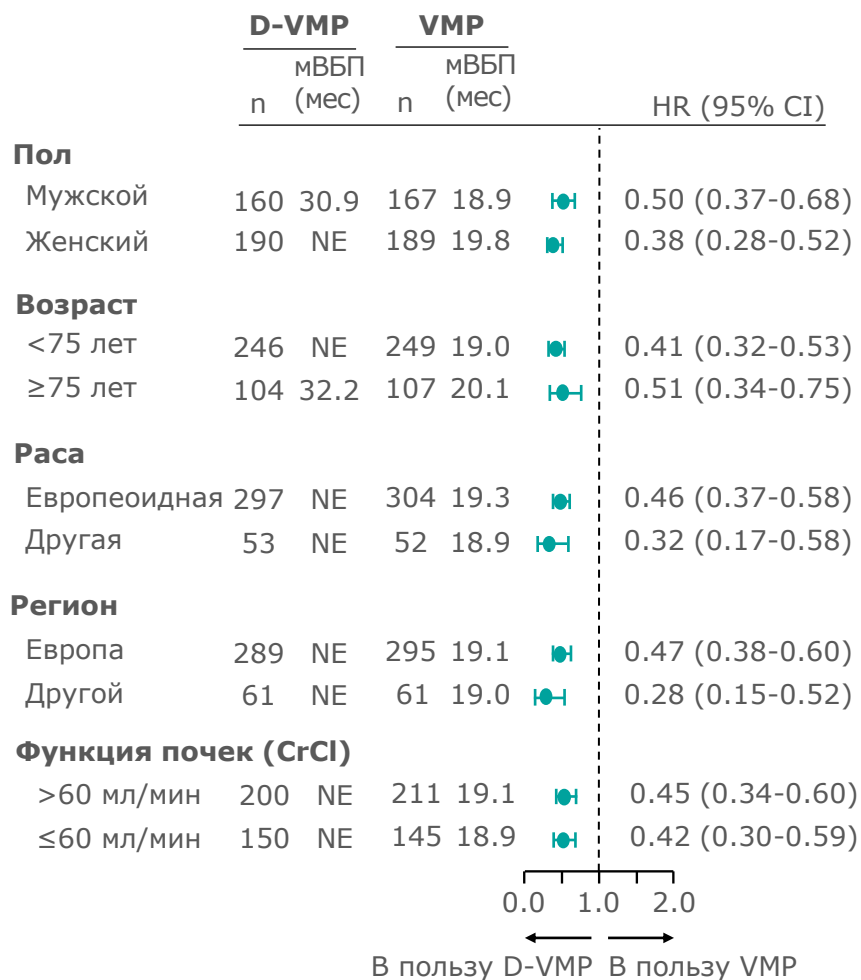
> 2^{ПО}
Х

В 2 раза больше пациентов достигают полного ответа¹

Значительно больше пациентов достигли глубокого ответа на DVMP по сравнению с VMP в первой линии терапии^{1,2}

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>

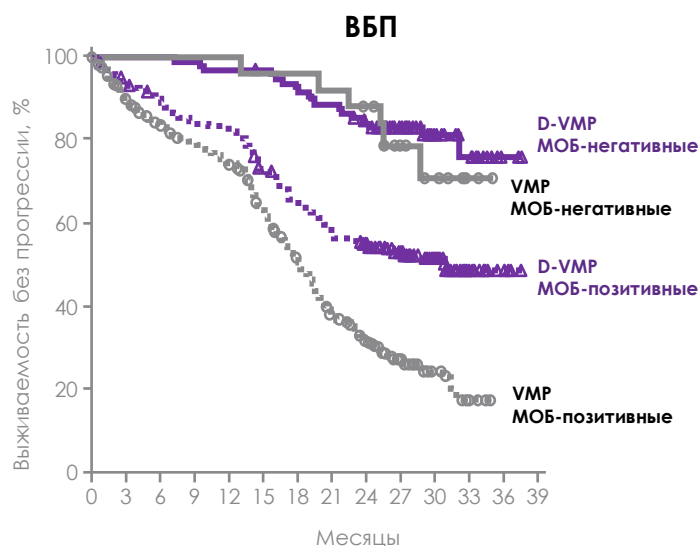
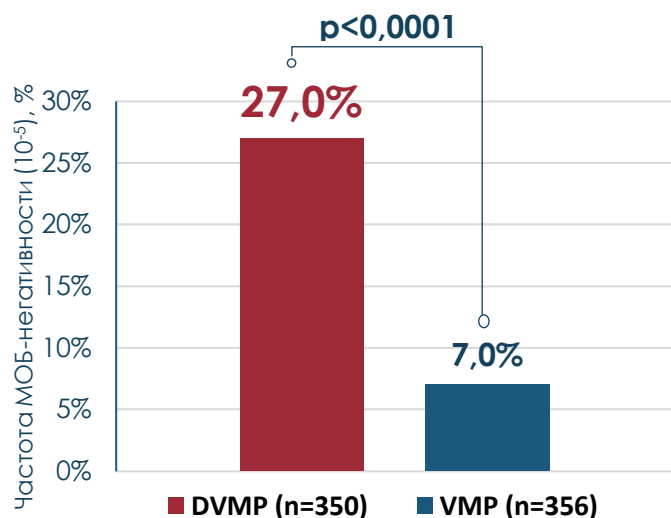
DVMP увеличивает медиану ВБП во всех подгруппах пациентов



- Mateos M-V, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2018;378:518-528.
- 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 значительно увеличивает долю пациентов, достигших МОБ-негативности

Минимальная остаточная болезнь (МОБ) – это суррогатный маркер долгосрочной выживаемости при ММ



4^{МОБ-}
x

В 4 раза больше
пациентов достигают
МОБ-негативности^{1,2}

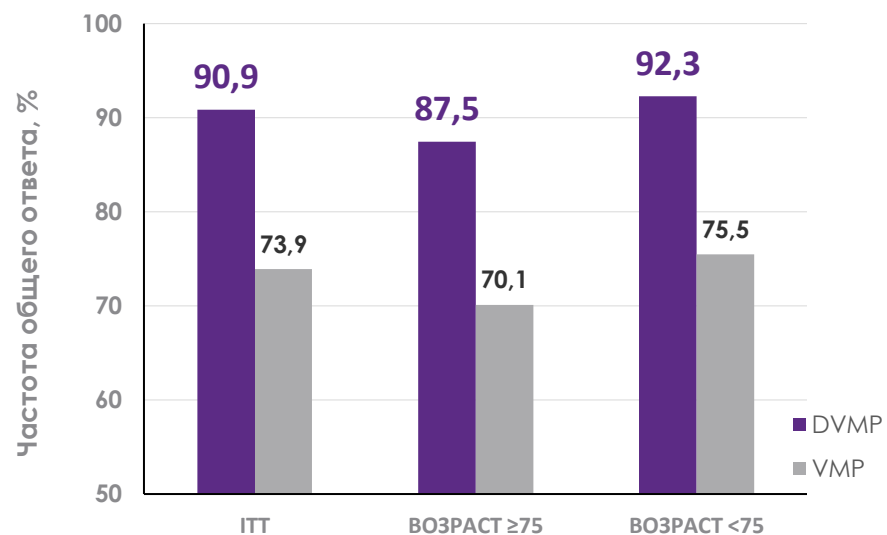
Значительно больше пациентов достигли наиболее
глубокого ответа на терапию, что отразилось в
увеличении ВБП^{1,2}

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>

Частые и глубокие ответы на терапию DVMP независимо от возраста пациентов

Медиана наблюдения – 16,5 месяца¹

ОО

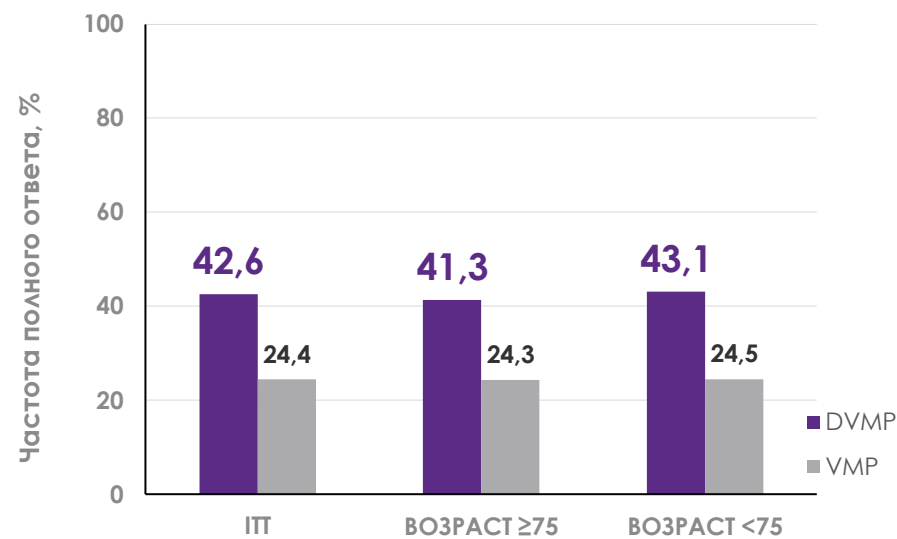


ПАЦИЕНТЫ (n) 350 356

104 107

246 249

≥ПО



ПАЦИЕНТЫ (n) 350 356

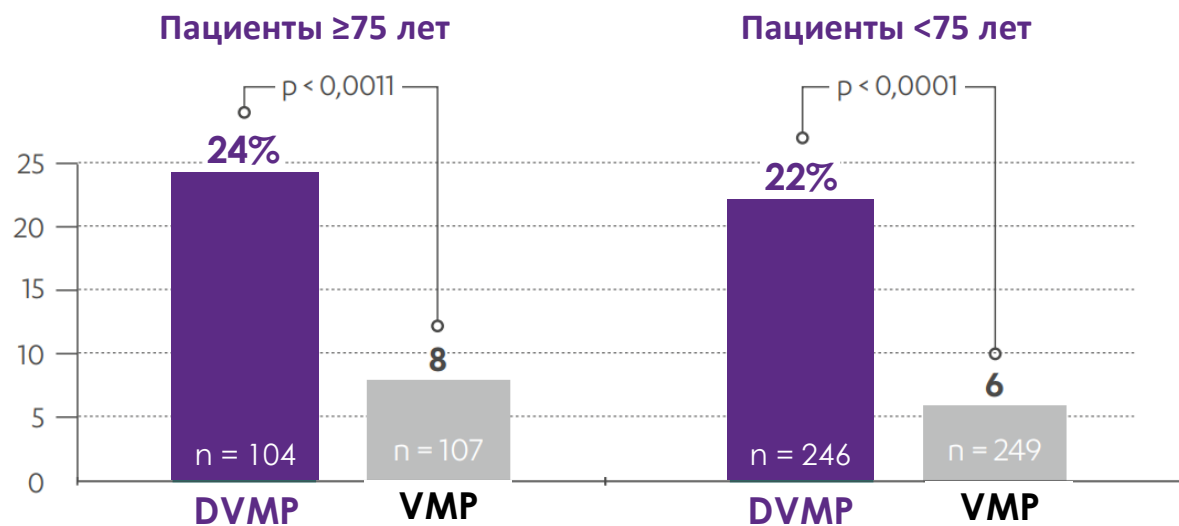
104 107

246 249

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

DVMP значительно увеличивает долю пациентов, достигших МОБ-негативности (10^{-5}).

Медиана наблюдения – 16,5 месяца¹



>3x МОБ-

В 3 раза больше пациентов достигают МОБ-негативности¹

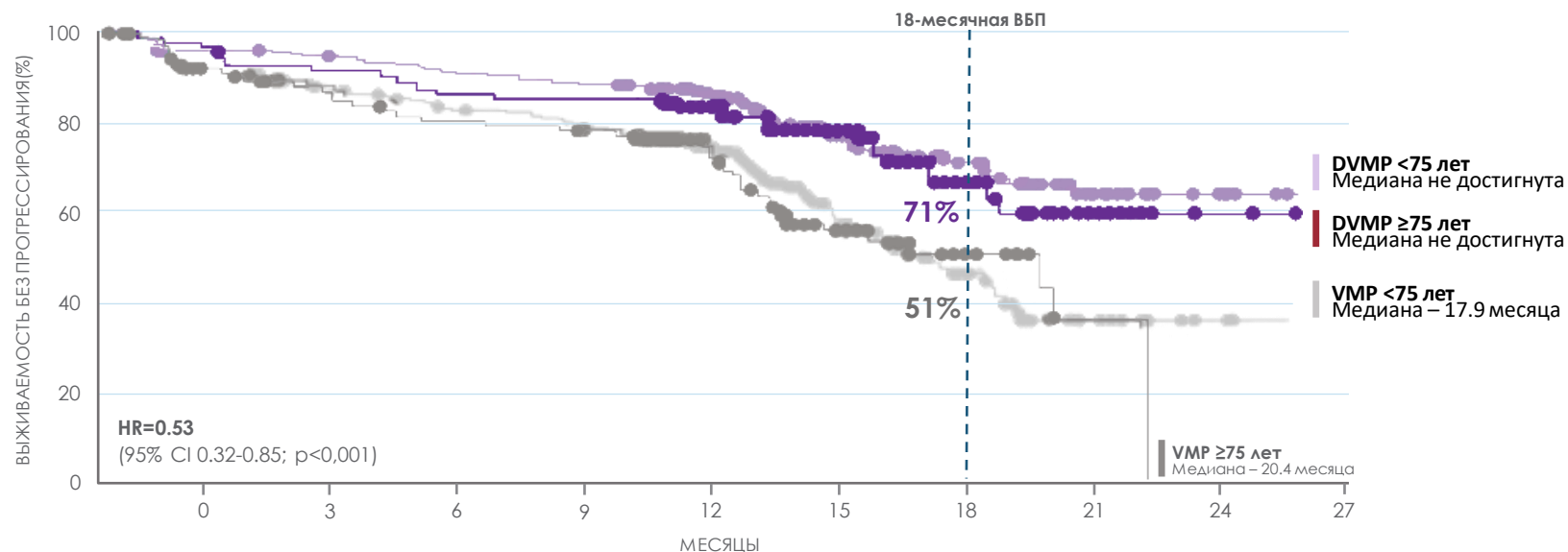
Значительно больше пациентов достигли наиболее глубокого ответа на терапию, что отразилось в увеличении ВБП^{1,2}

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

DVMP значительно увеличивает ВБП у пожилых пациентов ≥ 75 лет

Медиана наблюдения – 16,5 месяца¹

Выживаемость без прогрессирования в зависимости от возраста¹



47%

Снижение риска
прогрессирования
заболевания или смерти¹

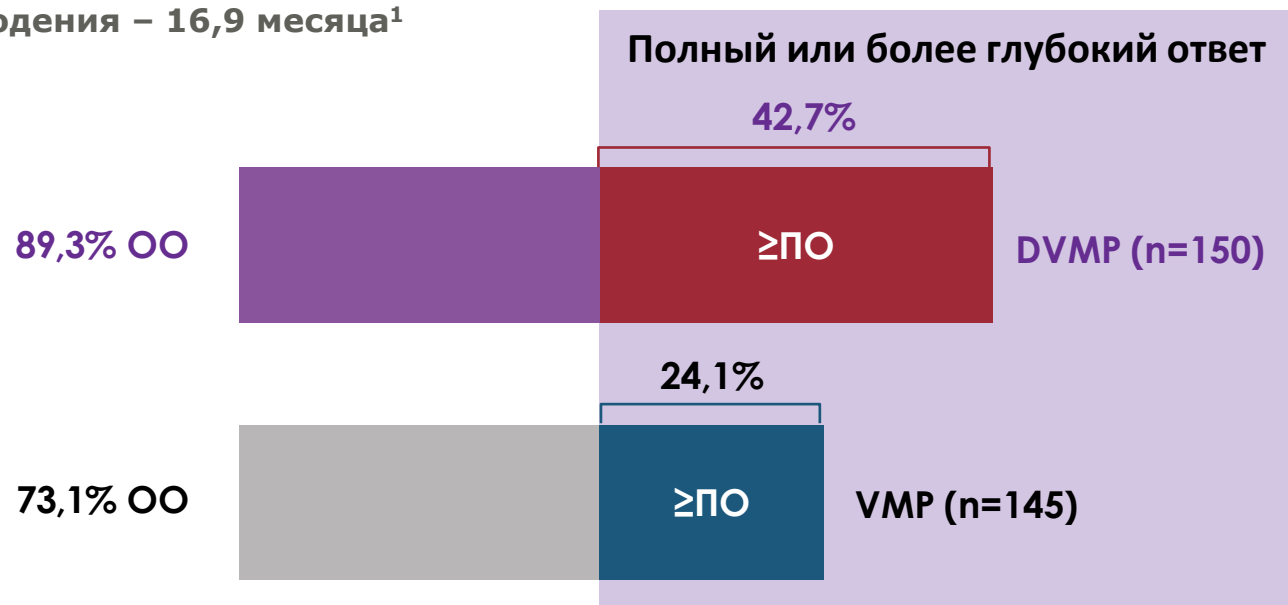
DVMP демонстрирует 47% снижение риска прогрессирования или смерти у пожилых пациентов (≥ 75 лет) в сравнении с VMP¹

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

DVMP значительно увеличивает долю пациентов, достигших \geq ПО

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

Медиана наблюдения – 16,9 месяца¹



2^{по}
х

В 2 раза больше пациентов достигают полного ответа¹

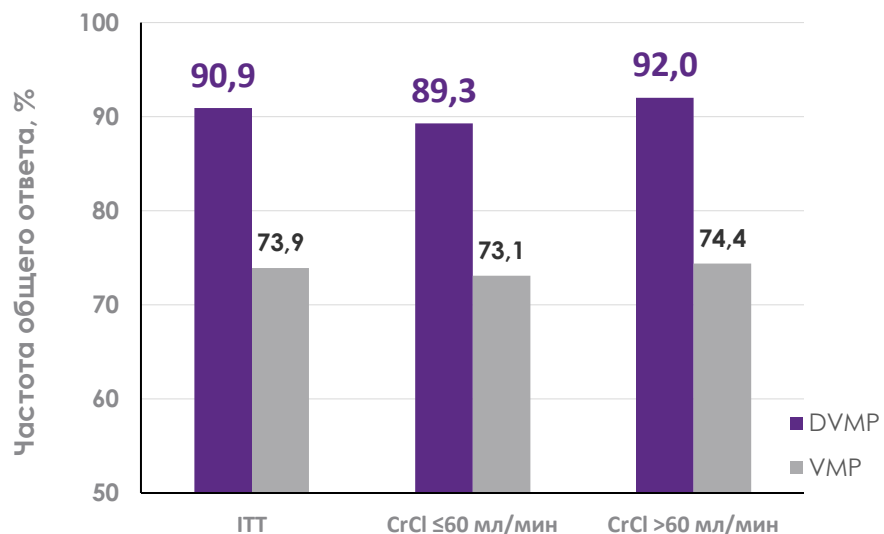
Пациенты с почечной недостаточностью (CrCl \leq 60 мл/мин) чаще достигают глубоких ответов на DVMP, что сопоставимо с ИТТ-популяцией¹

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.

Частота и глубина ответов на терапию DVMP у пациентов с CrCl ≤60мл/мин сопоставима с ITT-популяцией

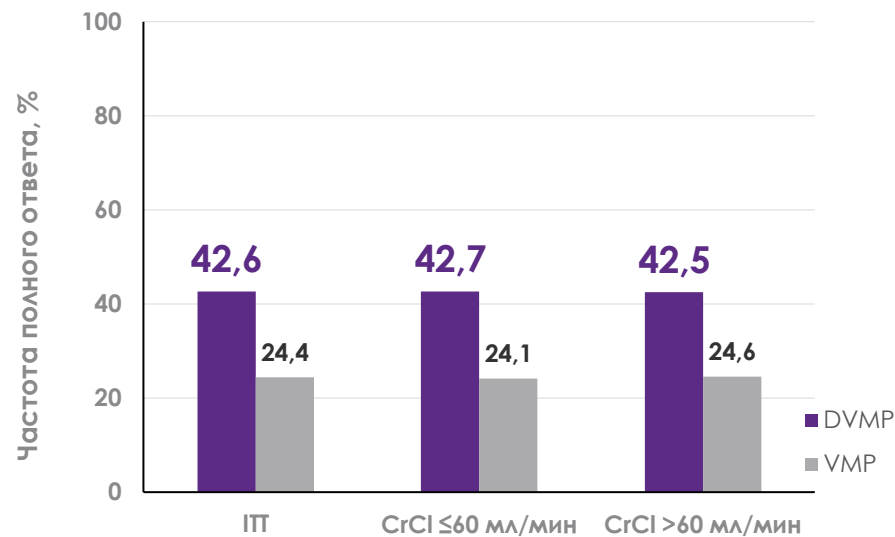
Медиана наблюдения – 16,9 месяца¹

ОО



ПАЦИЕНТЫ (n) 350 356 150 145 200 211

≥ПО



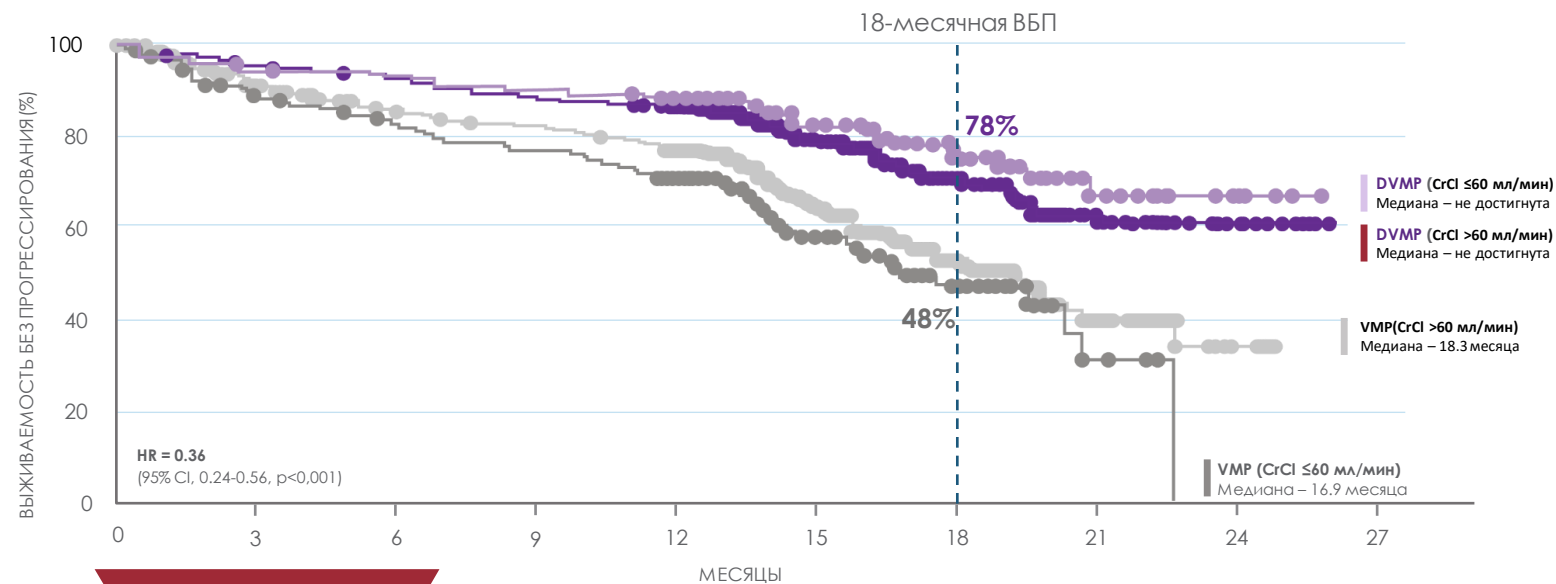
ПАЦИЕНТЫ (n) 350 356 150 145 200 211

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

Медиана follow-up – 16,9 месяца¹

Выживаемость без прогрессирования в зависимости от клиренса креатинина¹



64%

Снижение риска прогрессирования заболевания или смерти¹

DVMP демонстрирует 64% снижение риска прогрессирования или смерти у пациентов с почечной недостаточностью (CrCl ≤60 мл/мин)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.

DVMP – это новый эффективный и безопасный режим терапии 1 линии для не кандидатов на АТСК не прямое сравнение

	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 наблюдения, 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	

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'Donnell 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.

a Исследование включало кандидатов (69%) и не кандидатов на трансплантацию (31%)
b Rd до прогрессии заболевания с 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

TE AE

	VMP (n = 354)		D-VMP (n = 346)	
	Любой степени	3 или 4 степень	Любой степени	3 или 4 степень
Со стороны кроветворной системы, n (%)				
Нейтропения	186 (53)	137 (39)	172 (50)	138 (40)
Тромбоцитопения	190 (54)	133 (38)	169 (49)	119 (34)
Анемия	133 (38)	70 (20)	97 (28)	55 (16)
Негематологические, n (%)				
Периферическая сенсорная нейропатия	121 (34)	14 (4)	98 (28)	5 (1)
Инфекции ВДП	49 (14)	5 (1)	91 (26)	7 (2)
Диарея	87 (25)	11 (3)	82 (24)	9 (3)
Лихорадка	74 (21)	2 (1)	80 (23)	2 (1)
Тошнота	76 (22)	4 (1)	72 (21)	3 (1)
Пневмония	17 (5)	14 (4)	53 (15)	39 (11)
Смерть на фоне развившихся ТЕАЕ, n (%)				
	VMP (n = 354)		D-VMP (n = 346)	
	19 (5)		19 (6)	

- 1 пациент в каждой группе прекратил лечение из-за пневмонии
- 1,4% и 0,9% пациентов, получавших VMP и D-VMP, соответственно, прекратили получать терапию из-за развившейся инфекции
- Каких-либо новых сигналов безопасности не было зарегистрировано при комбинировании даратумумаба с VMP
- Инфузионные осложнения были зарегистрированы у 28% пациентов

Дизайн исследования MAIA

Рандомизированное открытое исследование III фазы

Критерии отбора

- Невозможность трансплантации при ВДММ
 - Невозможность высокодозной химиотерапии с пересадкой стволовых клеток из-за возраста (≥ 65 лет) или сопутствующих заболеваний.
- ФС по шкале ECOG 0–2
- КлКр ≥ 30 мл/мин

- Стратификация**
- Стадия заболевания по классификации ISS (I или II по сравнению с III)
 - Регион (Северная Америка по сравнению с другими)
 - Возраст (<75 лет или ≥ 75 лет)

Рандомизация 1:1

D-Rd (n = 368)

Даратумумаб 16 мг/кг в/в*
Циклы 1–2: 1 р/нед
Циклы 3–6: 1 р/2 нед
Циклы 7+: 1 р/4 нед до начала ПЗ

R: 25 мг/сут[†] внутрь ежедневно в дни 1–21 до начала ПЗ
d: 40 мг[‡] внутрь или в/в 1 р/нед до начала ПЗ

Rd (n=369)

R: 25 мг/сут[†] внутрь ежедневно в дни 1–21 до начала ПЗ
d: 40 мг[‡] внутрь или в/в 1 р/нед до начала ПЗ

Цикл = 28 дней

Первичная конечная точка	<ul style="list-style-type: none">Выживаемость без прогрессирования (ВБП)
Вторичные конечные точки	<ul style="list-style-type: none">Время до прогрессированияПО, сПОЧастота МОБ-отрицательного статуса (СНП; 10^{-5})ОВЧОО\geq ОХЧОПрОВремя до достижения ответаБезопасность

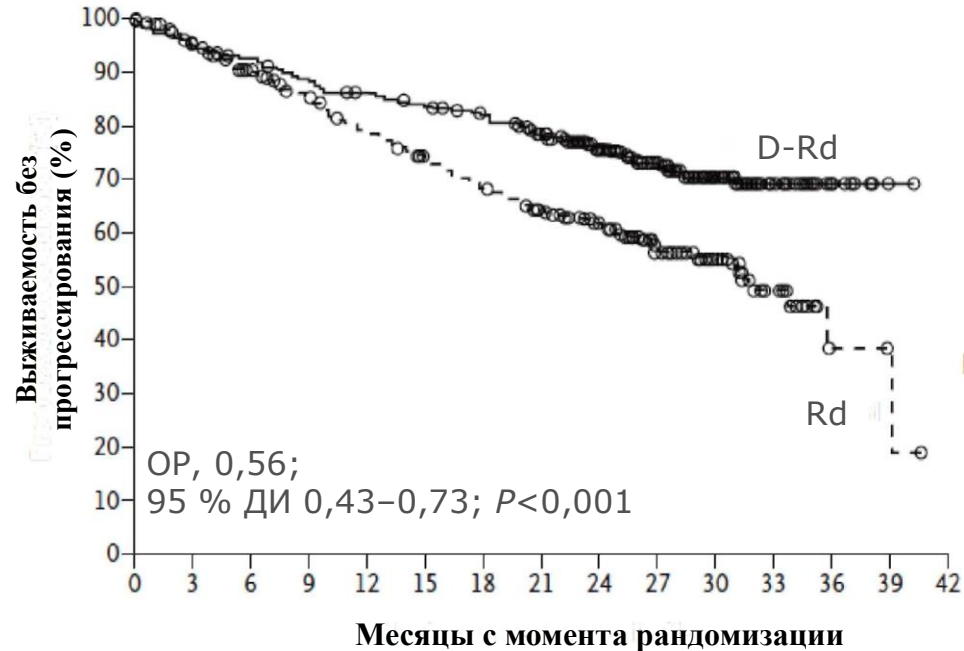
ПО — полный ответ, сПО — строгий полный ответ, ПрО — продолжительность ответа, ФС по шкале ECOG — функциональный статус по шкале ECOG; в/в — внутривенно, МОБ — минимальная остаточная болезнь, ЧОО — частота объективного ответа; ОВ — общая выживаемость, ПЗ — прогрессирование заболевания
КлКр – клиренс креатинина

*Премедикация проводилась приблизительно за 1 час до каждого введения очередной дозы даратумумаба
† Пациентам с КлКр 30–50 мл/мин была рекомендована сниженная доза леналидомида (10 мг)
‡ Пациентам в возрасте старше 75 лет или с ИМТ $< 18,5$ дексаметазон вводился в дозе 20 мг 1 р/нед.
Fason T. et al, *N Engl J Med.* 2019;380(22):2104-2115.

Выживаемость без прогрессирования



Медиана (диапазон) периода наблюдения: 28 (0,0–41,4) месяцев



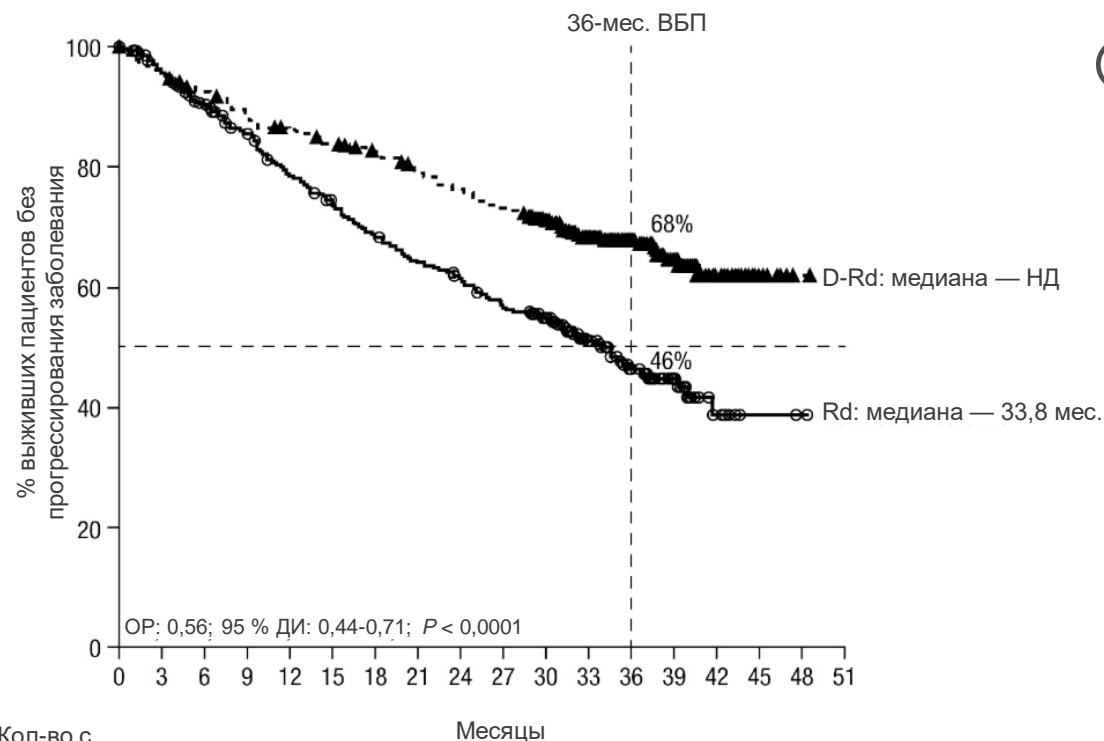
	D-Rd (n=368)	Rd (n=369)
Медиана ВБП, месяцы (95 % ДИ)	НД	31,9 (28,9–НД)
ВБП через 30 мес*, % (95% ДИ)	70,6 (65,0–75,4)	55,6 (49,5–61,3)
ПЗ или смерть, n (%)	97 (26,4)	143 (38,8)

Кол-во в группе риска

D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	271	203	146	86	35	11	1	0
Rd	369	332	307	280	254	236	219	200	149	94	50	18	3	2	0

Обновленные данные по эффективности

Обновленные данные о выживаемости без прогрессирования при лечении по схемам D-Rd и Rd в исследовании MAIA



Кол-во с
риском

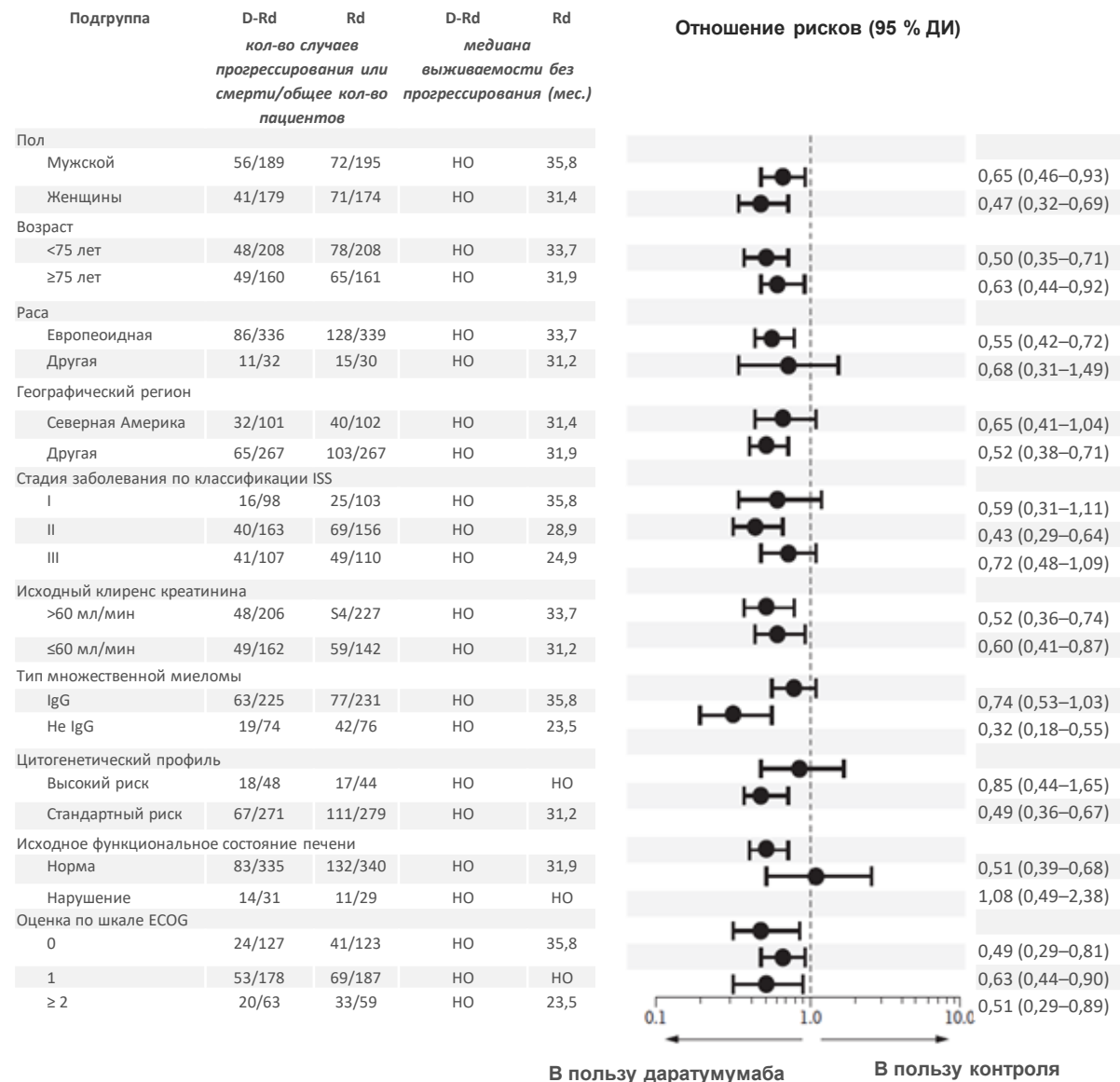
Rd	369	333	307	280	254	236	219	204	194	177	161	113	64	33	10	2	1	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	276	266	256	233	174	131	70	24	7	1	0



Медиана периода наблюдения: 36,4 мес.

- Медиана ВБП составляла:
 - D-Rd: НД
 - Rd: 33,8 мес.
- Превосходство схемы D-Rd над схемой Rd по степени возрастания ВБП наблюдалось во всех предварительно определенных подгруппах пациентов, за исключением пациентов с печеночной недостаточностью
- Медиана ВБП2 не была достигнута в группе лечения по схеме D-Rd и составляла 47,3 мес. в группе лечения по схеме Rd (ОР: 0,69; 95 % ДИ: 0,53-0,91; P = 0,0079)

Анализ по подгруппам пациентов, предусмотренным протоколом, ВБП в выборке ИТТ



Анализ ВБП в подгруппах, предусмотренных протоколом, подтверждает преимущество схемы с даратумумабом по сравнению с контрольной схемой во всех подгруппах за исключением пациентов с исходным нарушением функции печени.

Преимущество в отношении ВБП сохранялось у пациентов ≥75 лет (OR = 0,63; 95 % ДИ: 0,44–0,92)

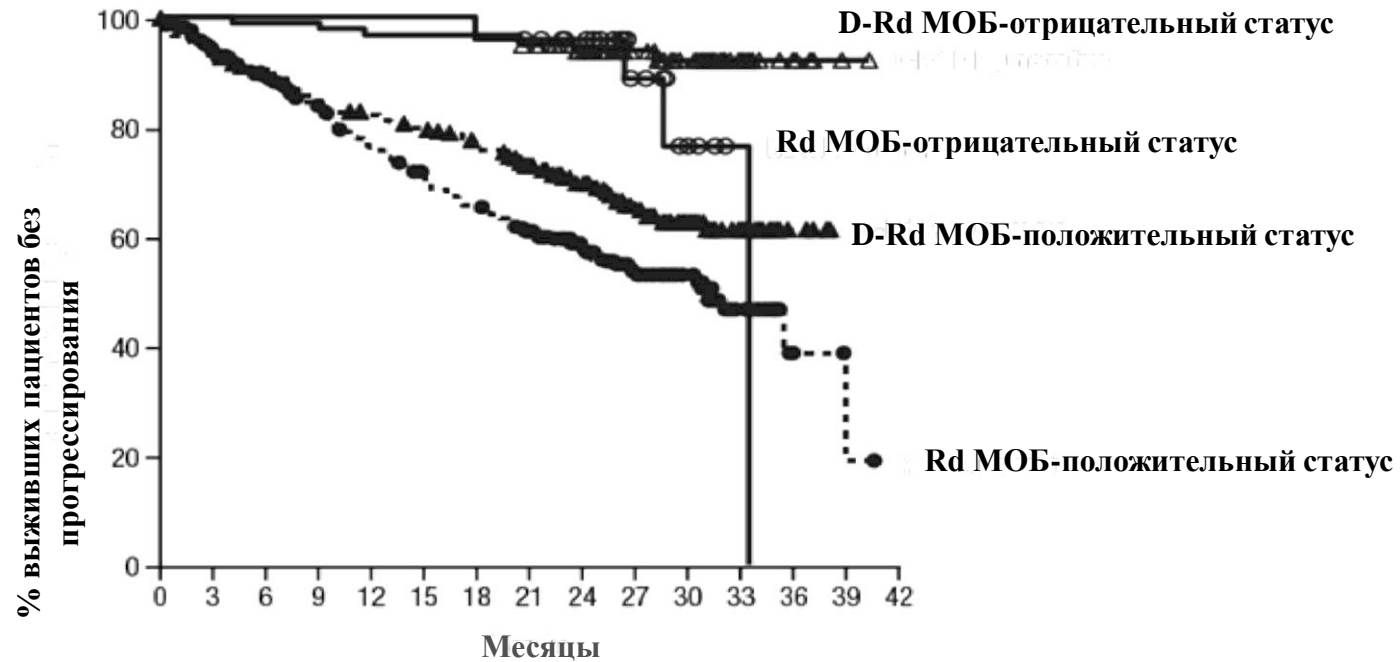
В пользу даратумумаба В пользу контроля

Обновленные данные по эффективности

Показатели ответа и ДО	D-Rd (n = 368)	Rd (n = 369)	P-величина
ОЧО, n (%)	342 (93)	301 (82)	< 0,0001
Строгий ПО	120 (33)	51 (14)	< 0,0001
ПО	62 (17)	49 (13)	-
ОХЧО	113 (31)	103 (28)	-
Неполный ответ	47 (13)	98 (27)	-
Ответ ≥ ОХЧО, n (%)	295 (80)	203 (55)	< 0,0001
Ответ ≥ ПО, n (%)	182 (49)	100 (27)	< 0,0001
Медиана ДО, мес.	НД	40,7	-

- Добавление даратумумаба к схеме Rd обеспечивало увеличение выраженности ответа: доля пациентов с достигнутым ответом ≥ ПО и ≥ ОХНО повышалась

ВБП и МОБ статус в выборке ИТТ



Кол-во в группе риска	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	
Rd МОБ-отрицательный статус	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	25	21	12	5	1	0
D-Rd МОБ-отрицательный статус	89	89	88	88	86	86	86	86	84	70	55	33	12	5	1	0
Rd МОБ-положительный статус	342	305	280	253	227	209	192	175	128	82	45	17	3	2	0	
D-Rd МОБ-положительный статус	279	258	247	232	223	214	204	187	133	91	53	23	6	0	0	

- МОБ-отрицательный статус был ассоциирован с более длительной ВБП, по сравнению с МОБ-положительным статусом, независимо от исследуемой терапии
- Все пациенты с МОБ-отрицательным статусом имели \geq ПО

Обновленные данные по безопасности

	D-Rd (n = 368)	Rd (n = 369)
НЯ 3-й или 4-й степени тяжести у ≥ 10 % пациентов		
Нейтропения	51%	35%
Лимфопения	15%	11%
Пневмония	15%	9%
Анемия	14%	21%
Лейкопения	11%	6%
Гипокалиемиа	10%	10%
Инфекции	36%	27%
Наиболее частые серьезные НЯВЛ		
Пневмония	14%	9%

- Пациенты, прекратившие лечение в связи с НЯВЛ:
 - D-Rd: 9%
 - Rd: 18%

Выводы автора:

- У пациентов с впервые диагностированной миеломой и невозможностью трансплантации стволовых клеток, добавление даратумумаба к терапии леналидомидом и дексаметазоном:
 - Значимо продлевает выживаемость без прогрессирования;
 - Повышает частоту, выраженность и длительность ответа на лечение
- Профиль безопасности соответствовал известному профилю безопасности даратумумаба и Rd:
 - НЯ, приведшие к преждевременному прекращению всех исследуемых препаратов, в группе D-Rd происходили реже, чем в группе Rd;
 - Количество НЯ со смертельным исходом было одинаково в обеих группах;
 - У пациентов в группе D-Rd чаще отмечались нейтропения и инфекции (в том числе пневмония), что чаще требовало изменения дозы леналидомида, но при этом не влияло на частоту досрочного прекращения терапии или смерти.

**Благодарю
за внимание.**