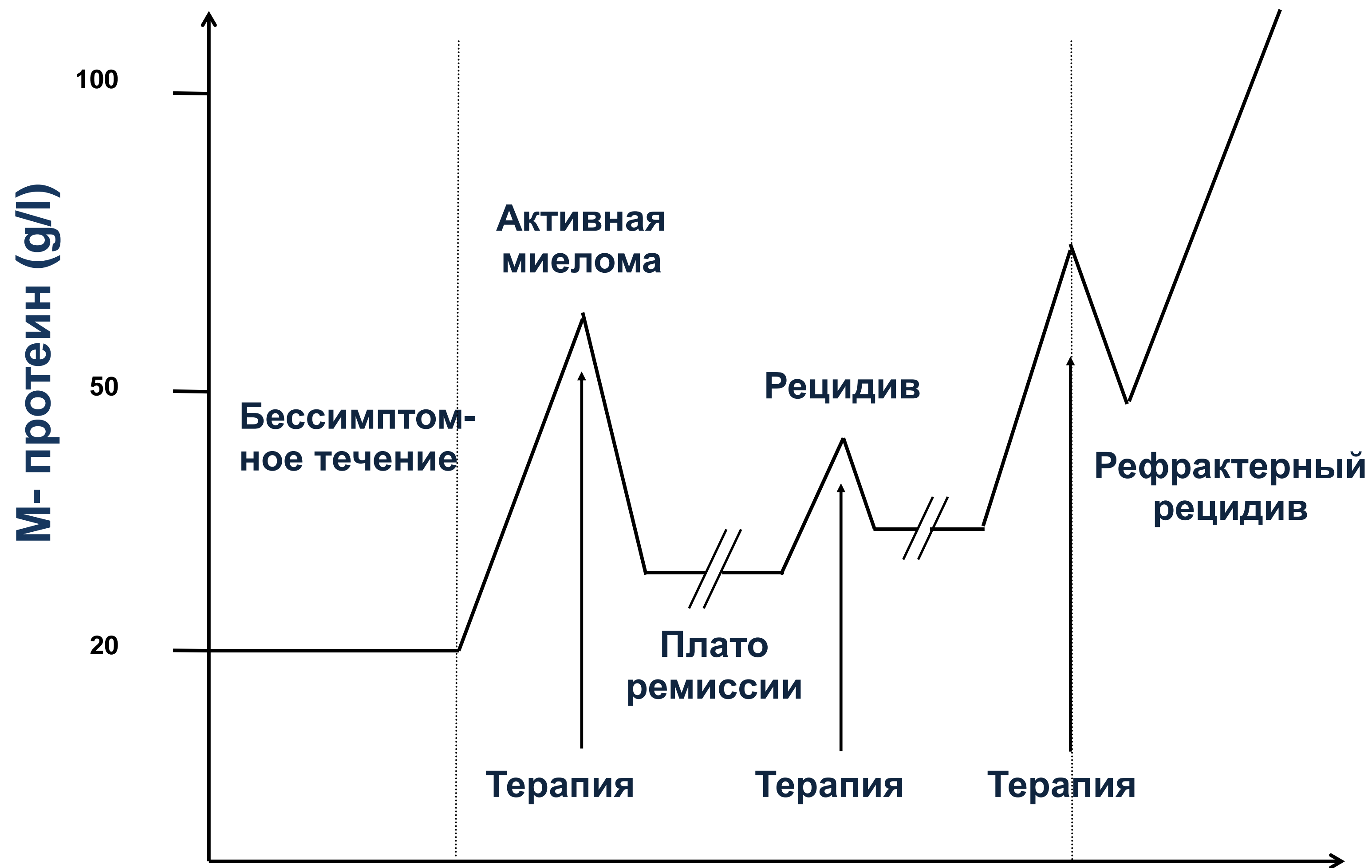


Карфилзомиб и деносумаб
в комплексной терапии
множественной миеломы.

Проф. Рукавицын О.А.

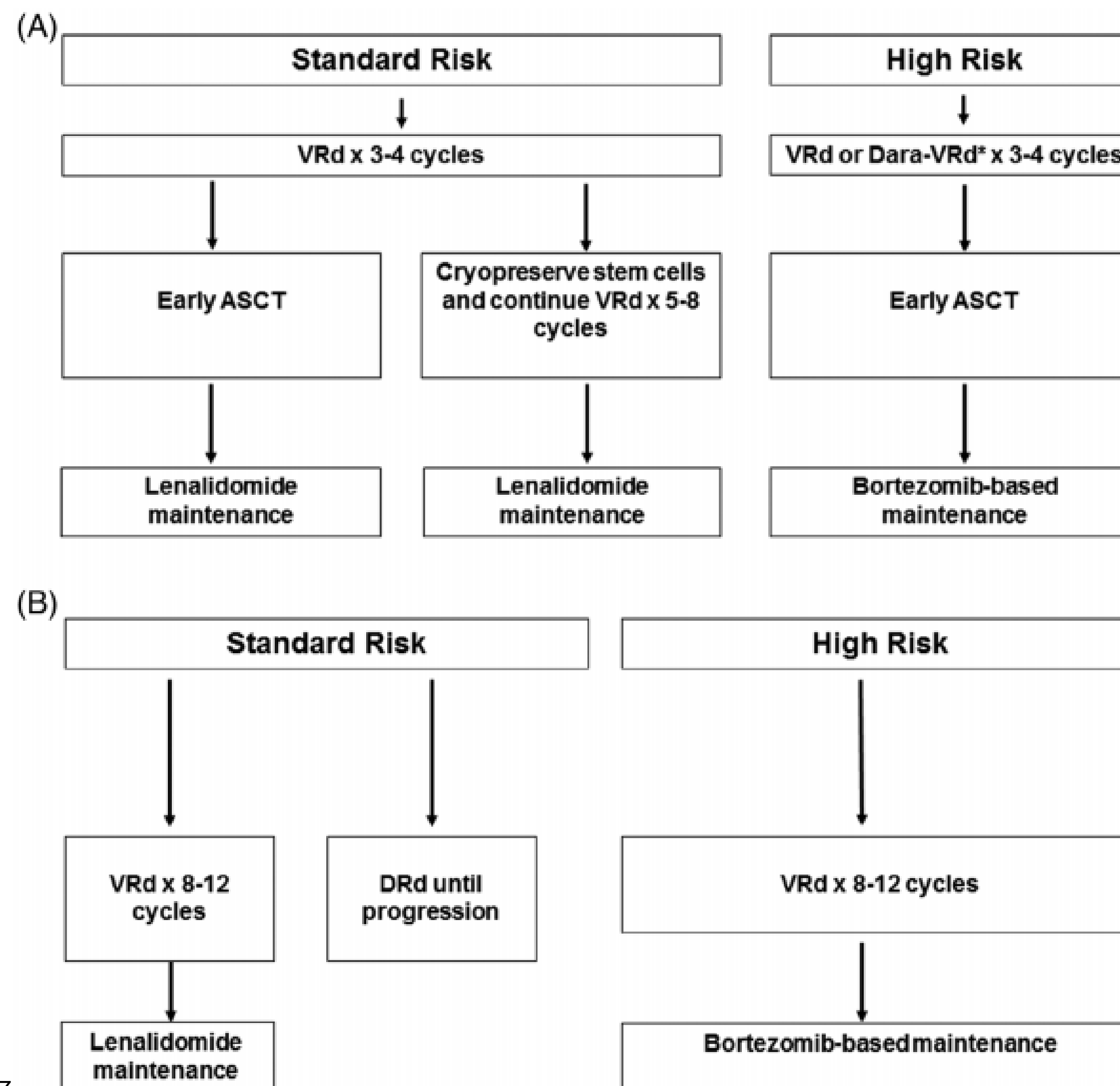
Течение множественной миеломы

“treatable, but incurable”

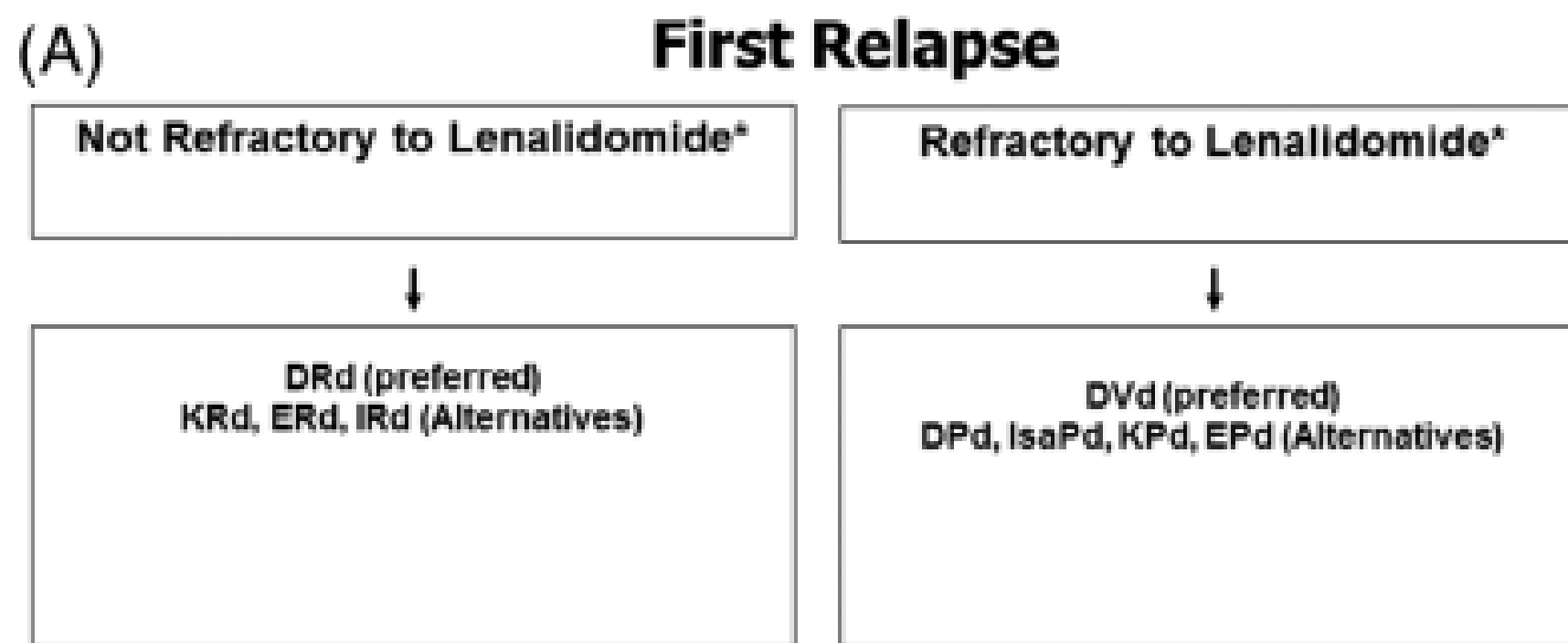


Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management

FIGURE 1 Approach to the treatment of newly diagnosed multiple myeloma in transplant eligible A, and transplant ineligible B, patients. Abbreviations: ASCT, autologous stem cell transplantation; Dara-VRd, daratumumab, bortezomib, lenalidomide, dexamethasone; DRd, daratumumab, lenalidomide, dexamethasone; VRd, bortezomib, lenalidomide, dexamethasone



Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management



*Consider salvage ASCT in patients eligible for ASCT who have not had transplant before; Consider 2nd auto SCT if eligible and had >36 months response duration with maintenance to first ASCT

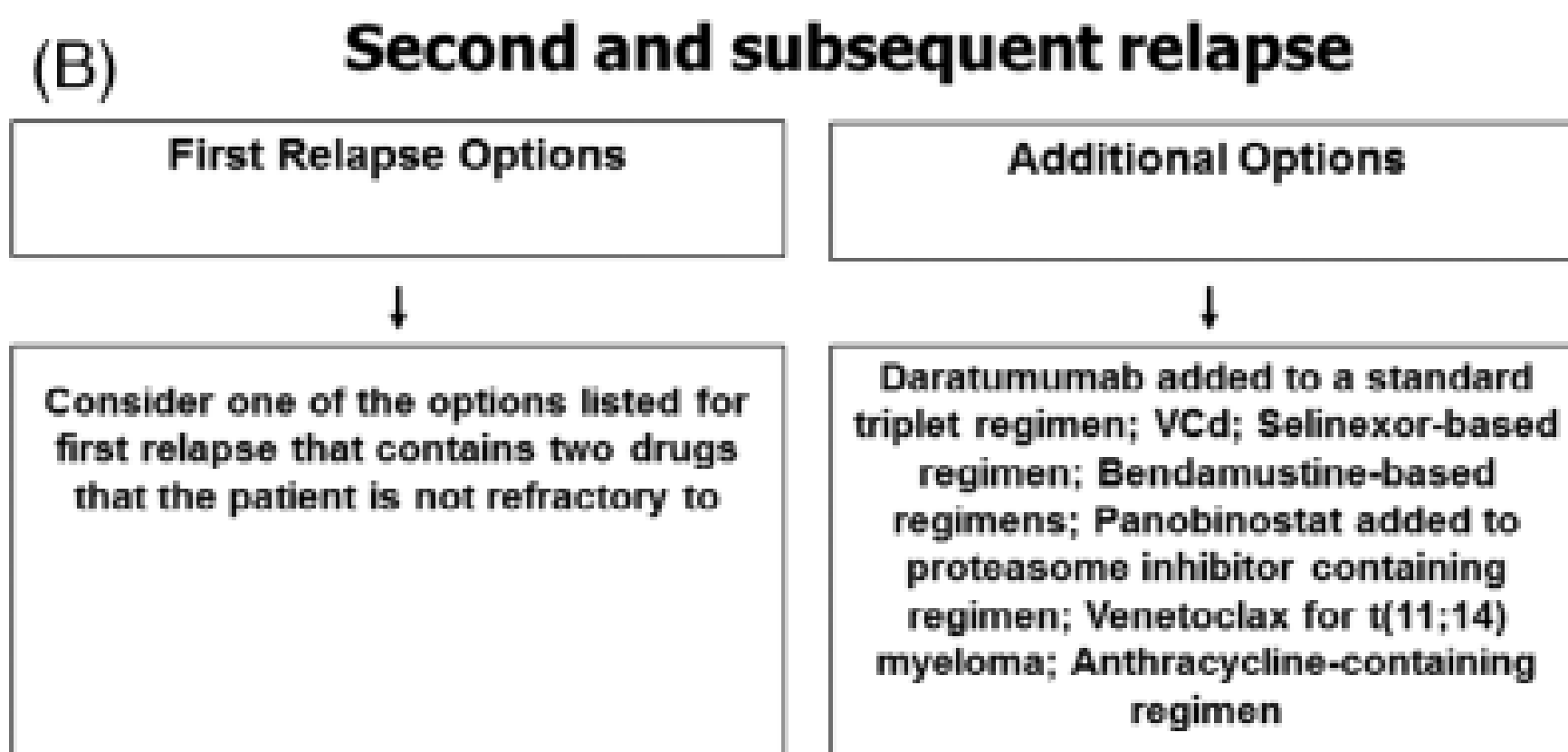
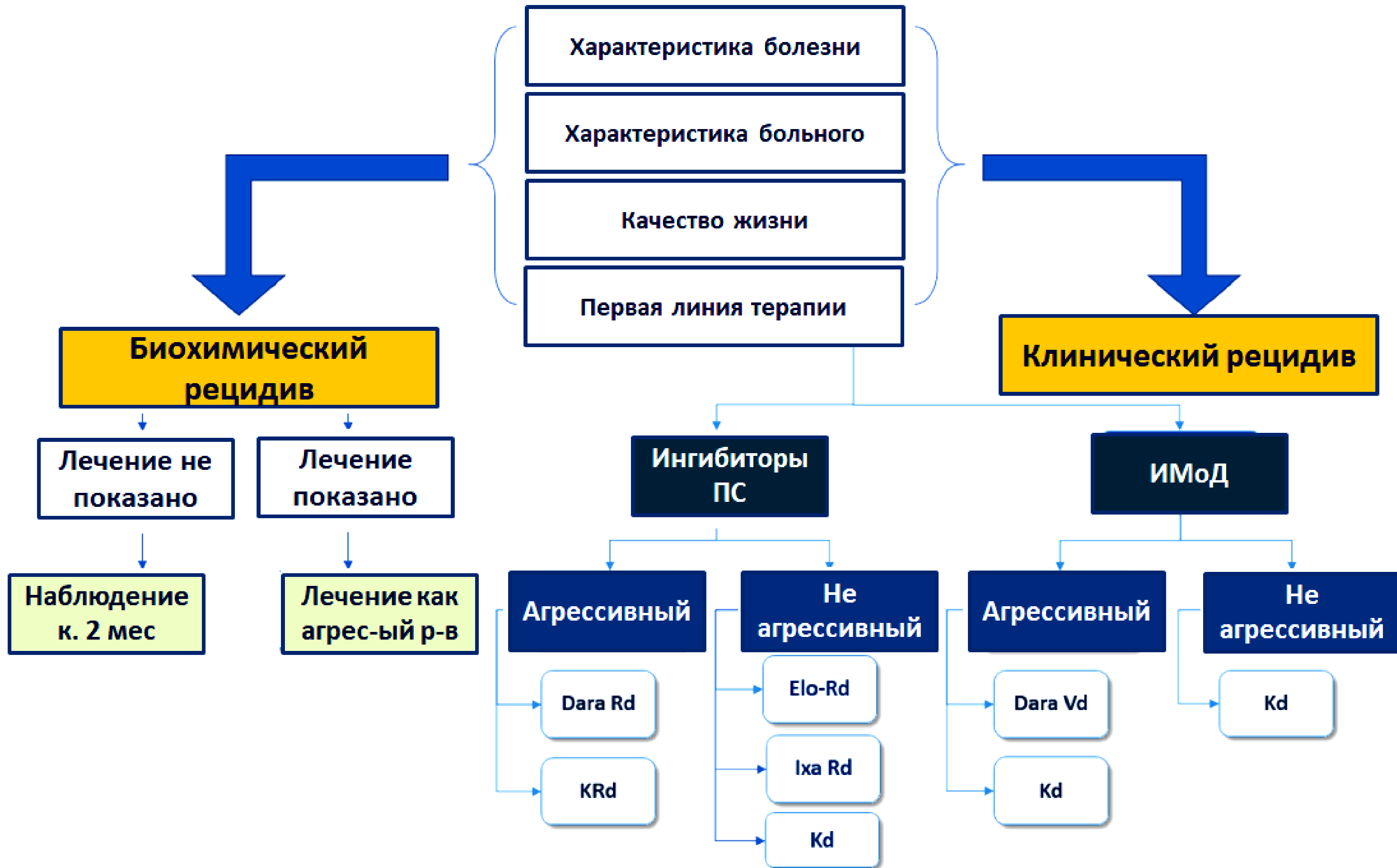


FIGURE 2 Suggested options for the treatment of relapsed multiple myeloma in first relapse A, and second or higher relapse

B. Abbreviations: ASCT, autologous stem cell transplantation; DPd, daratumumab, pomalidomide, dexamethasone; DRd, daratumumab, lenalidomide, dexamethasone; DVd, daratumumab, bortezomib, dexamethasone; EPd, Elotuzumab, pomalidomide, dexamethasone; ERd, Elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone; IRd, ixazomib, lenalidomide, dexamethasone; Isa-Pd, isatuximab, pomalidomide, dexamethasone; KPd, carfilzomib, pomalidomide; KRd, carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone; VCD, bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone

Лечение рецидива ММ



Алгоритм лечения больных ММ (решение экспертов)

Bortezomib-based

Bortezomib-based
+ Len maintenance until progression

Rd

• Больным РРММ рекомендована **смена** лекарственных препаратов с другим, нежели в предшествующем периоде, механизмом действия:

со схем, содержащих ингибиторы протеасом, на схемы с иммуномодуляторами и наоборот

• Если больной получал бортезомибсодержащую схему или схему Rd в течение **фиксированного срока** с благоприятным ответом, то возможна попытка повторного назначения комбинации с ингибитором протеасом или иммуномодулятором

• **Трехкомпонентные схемы** эффективнее пролонгируют БПВ чем двухкомпонентные и 2-хкомпонентные схемы не рекомендованы больным высокого риска при возможности назначения триплетов

1-ый рецидив

DaraLen
EloRd
KRd
IRd

VMP
VCD
VTD

PanoVd
EloVd
VCD
Vd

Kd
PanoVd
EloVd
VCD
VMP
VTD
Vd

2-ой рецидив

Kd
PomD
CycloPomD
IPomD
PomVD
DaraPomD
EloPomD
Dara monotherapy
DaraVd
Clinical trial

PomD
CycloPomD
IPomD
PomVD
DaraPomD
EloPomD
Dara monotherapy
DaraRd
Clinical trial

PomD
CycloPomD
IPomD
PomVD
DaraPomD
EloPomD
Dara monotherapy
DaraRd
Clinical trial

Основные характеристики ингибиторов 20S протеасомы для лечения больных ММ

Ингибитор протеасом	Кинетика связывания	Способ назначения	Период полужизни, мин	Максимальное подавление протеасомы при МПД (%)
Бортезомиб	Обратимый	ВВ/ПК	110	65-75
Карфилзомиб	Необратимый	ВВ	<30	>80
Иксазомиб	Обратимый	Внутрь	18	73-99
Опрозомиб	Необратимый	Внутрь	30-90	>80
Маризомиб	Необратимый	ВВ/Внутрь	10-15	100

Карфилзомиб (Кипролис) показания

Препарат Кипролис в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном либо только с дексаметазоном показан для лечения множественной миеломы у взрослых пациентов, получавших минимум одну линию предшествующей противоопухолевой терапии.

Монотерапия препаратом Кипролис рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы у пациентов, получивших минимум 2 предыдущие линии терапии, включая бортезомиб и иммуномодулирующее средство.

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного препарата
КИПРОЛИС**

Рандомизированные клинические исследования эффективности карфилзомибом в монотерапии или в комбинации

ASPIRE (KRd vs Rd) 28 дней	ENDEAVOR (Kd vs Vd) 28 дней
Карфилзомиб 27 мг/м ² - циклы 1-12 в 1, 2, 8, 9, 15, 16 дн (в 1 и 2 дн цикла 1 доза 20 мг/м ²) - циклы 13-18 в 1, 2, 15, 16 дн (∑18 циклов)	Карфилзомиб 56 мг/м ² - 1, 2, 8, 9, 15, 16 дн (в 1 и 2 дн цикла 1 доза 20 мг/м ²)
Леналидомид 25 мг/дн - 1-21 дн	
Дексаметазон 40 мг - 1, 8, 15, 22 дн	Дексаметазон 20 мг (в/в или po) - 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 дн
Rd до прогрессии	До прогрессии

Stewart A. *NEJM* 2015;372:142-52
Dimopoulos M. *Lancet Oncol* 2016;17:27-38

Клинико-лабораторные показатели больных, получавшие карфилзомиб (ASPIRE, ENDEAVOR)

Показатели	KRd vs Rd (ASPIRE)	Kd vs Vd (ENDEAVOR)
Возраст, Me (диапазон), лет	64 (38 – 87)	65 (35 – 89)
Цитогенетический риск, %		
высокий	12,1	21
стандартный	37,1	61
неизвестный	50,8	12
пропущенный	-	6
Клиренс креатинина, мл/мин		
<30	-	6
30 – <50	6,3	12
≥50	93,4	82
Предшествующие схемы, Me (диапазон), n	2 (1-3)	2 (1-2)
Предшествующая терапия, %		
бортезомиб	65,9	54
карфилзомиб	-	<1
леналидомид	19,9	38
талидомид	-	45

Stewart A. *NEJM* 2015;372:142-52

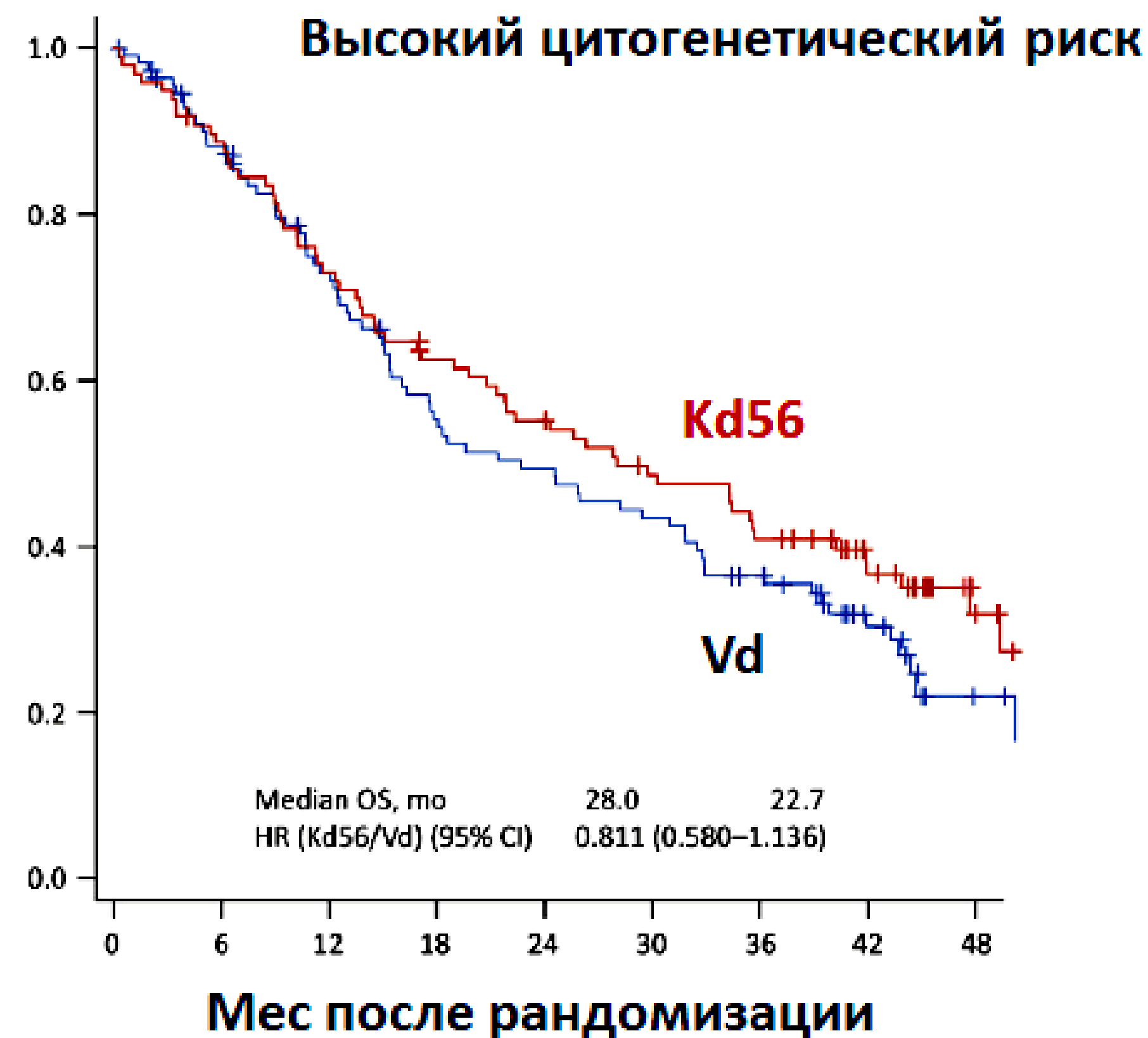
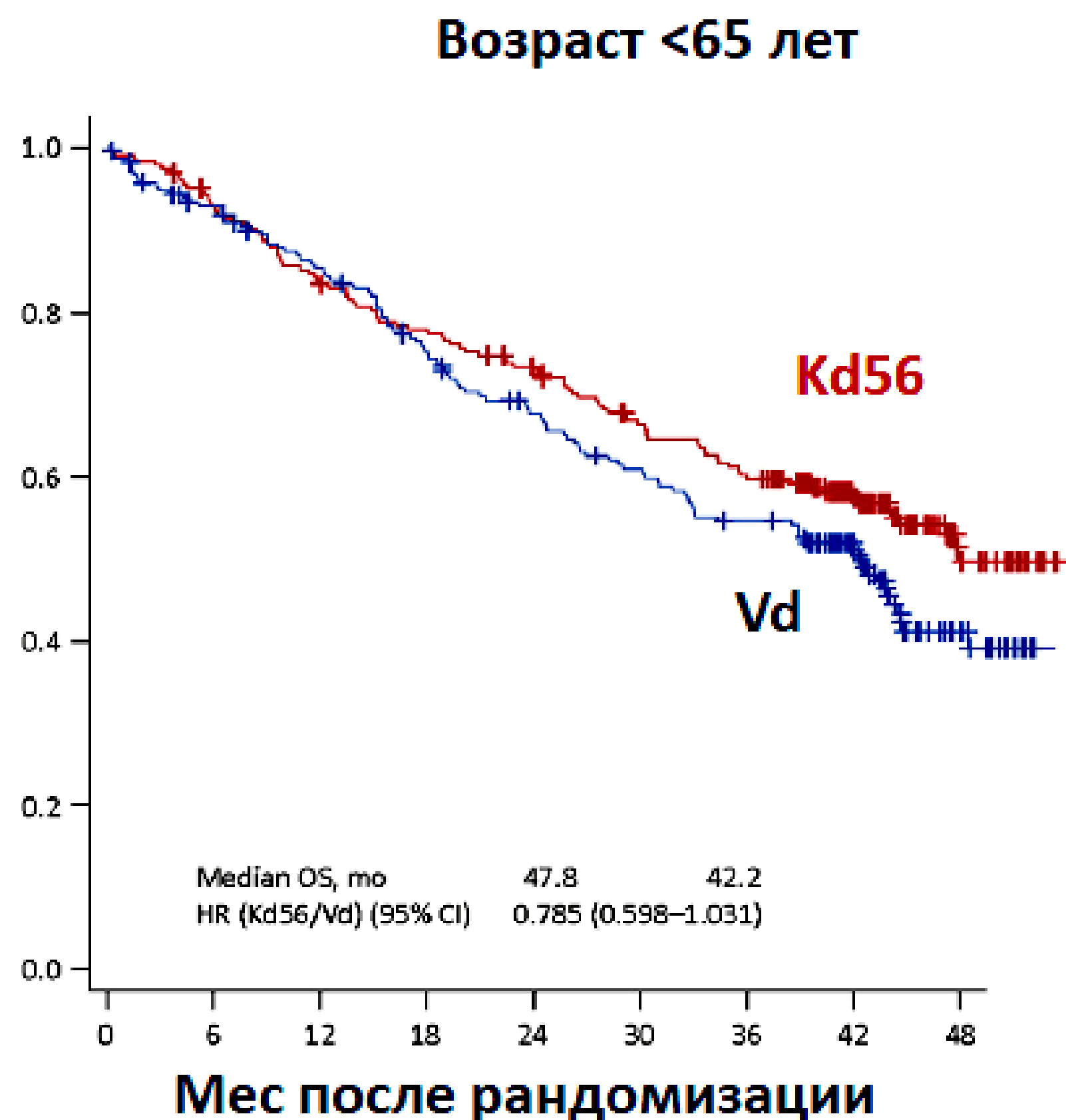
Dimopoulos M. *Lancet Oncol* 2016;17:27-38

Эффективность карфилзомиба в лечении больных РР ММ

Исследование	Схема	Общий ответ	Ме БПВ
Aspire 20/27	KRd (396 б-ых)	87,1% (31,8% ≥ПО)	26,3 мес
	Rd (396 б-ых)	66,7% (9,3% ≥ПО)	17,6 мес
Endeavor 20/56	Kd (464 б-ых)	76,9% (12,5% ≥ПО)	18,7 мес
	Vd (465 б-ых)	62,6% (6,2% ≥ПО)	9,4 мес

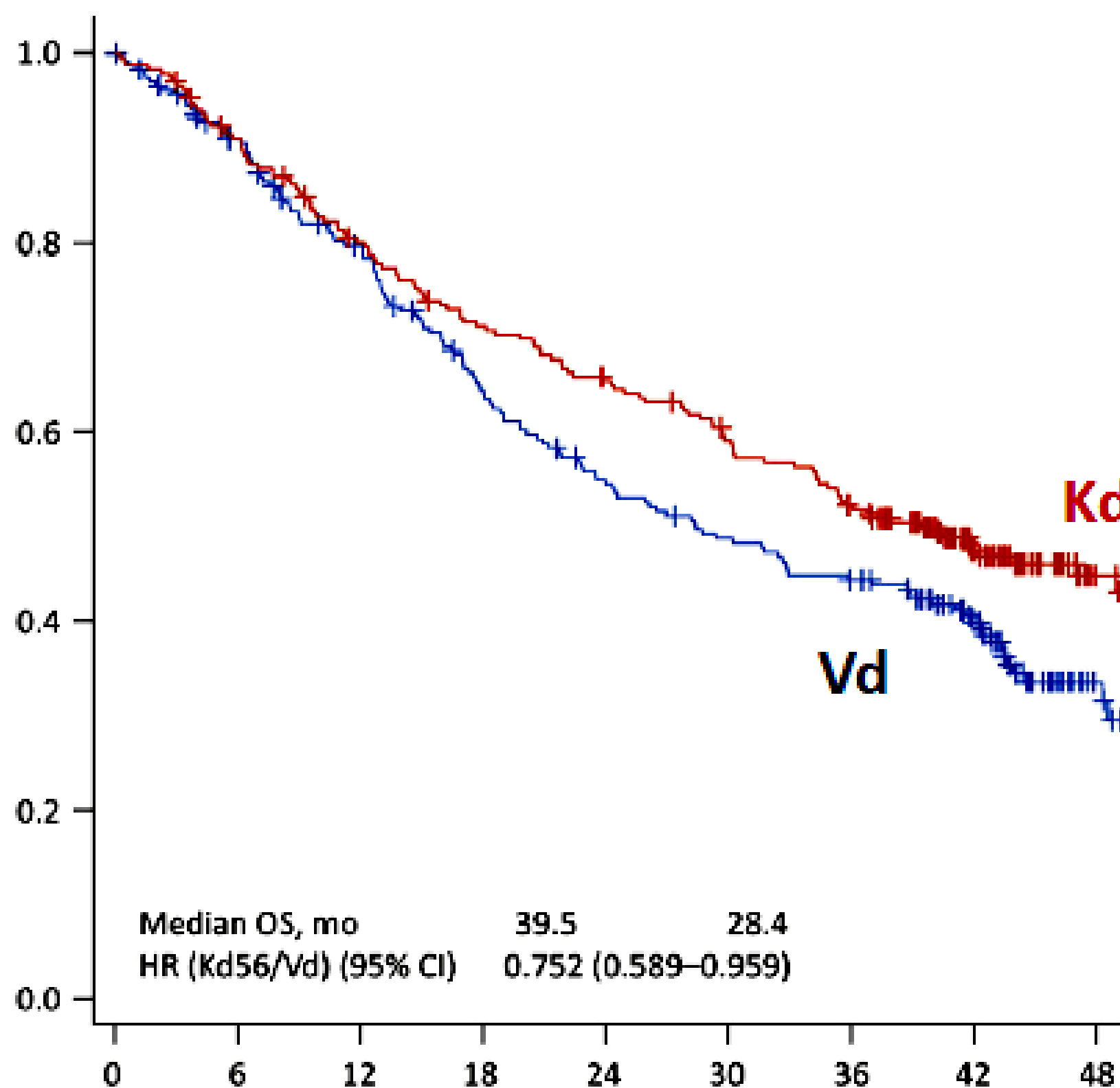
Austr Prescr 2018;41:56-7

Kd vs Vd у больных РРММ (ENDEAVOR): новые данные по общей выживаемости (медиана наблюдения 44 мес)



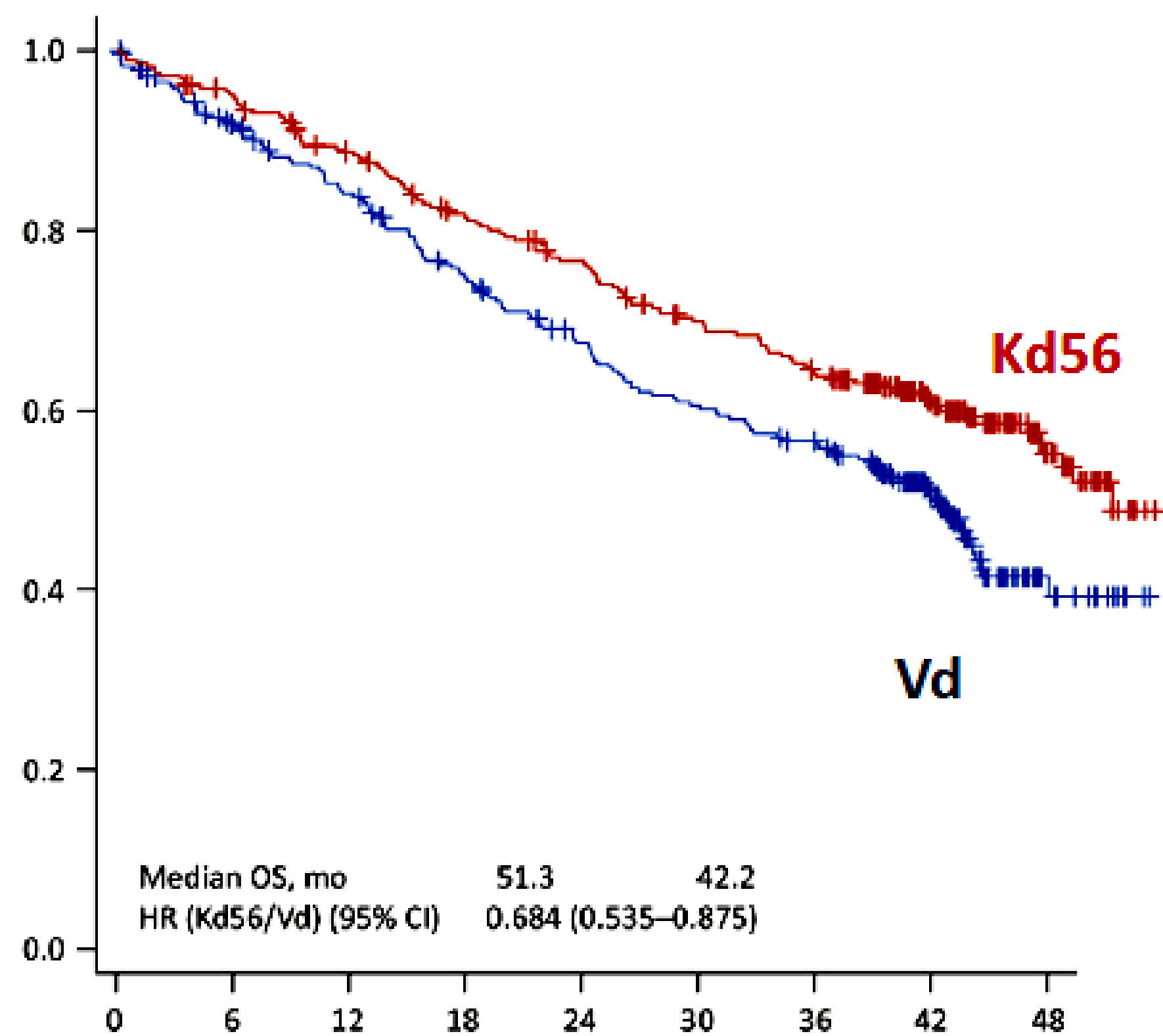
Kd vs Vd у больных РРММ (ENDEAVOR): НОВЫЕ ДАННЫЕ ПО ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ (медиана наблюдения 44 мес)

2-3 предшествующие линии



Мес после рандомизации

Без предшествующего леналидомида



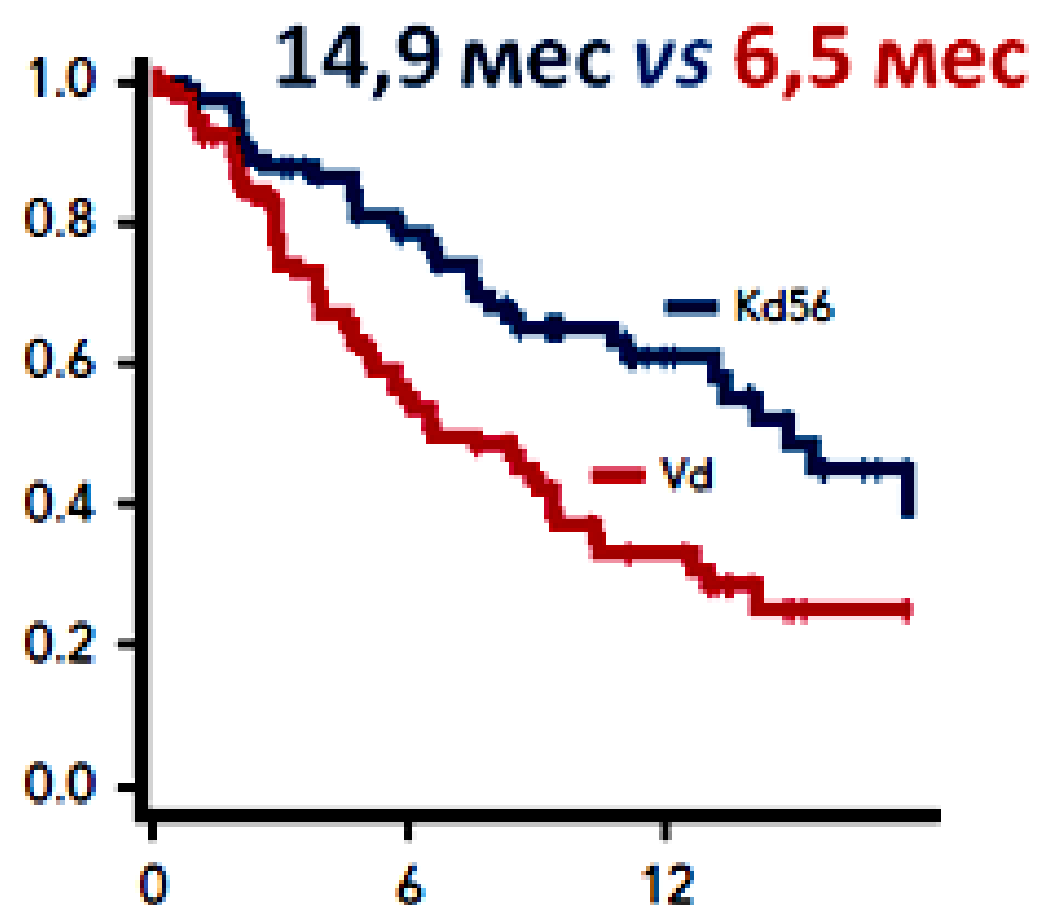
Мес после рандомизации

Kd vs Vd у больных РРММ (ENDEAVOR): осложнения

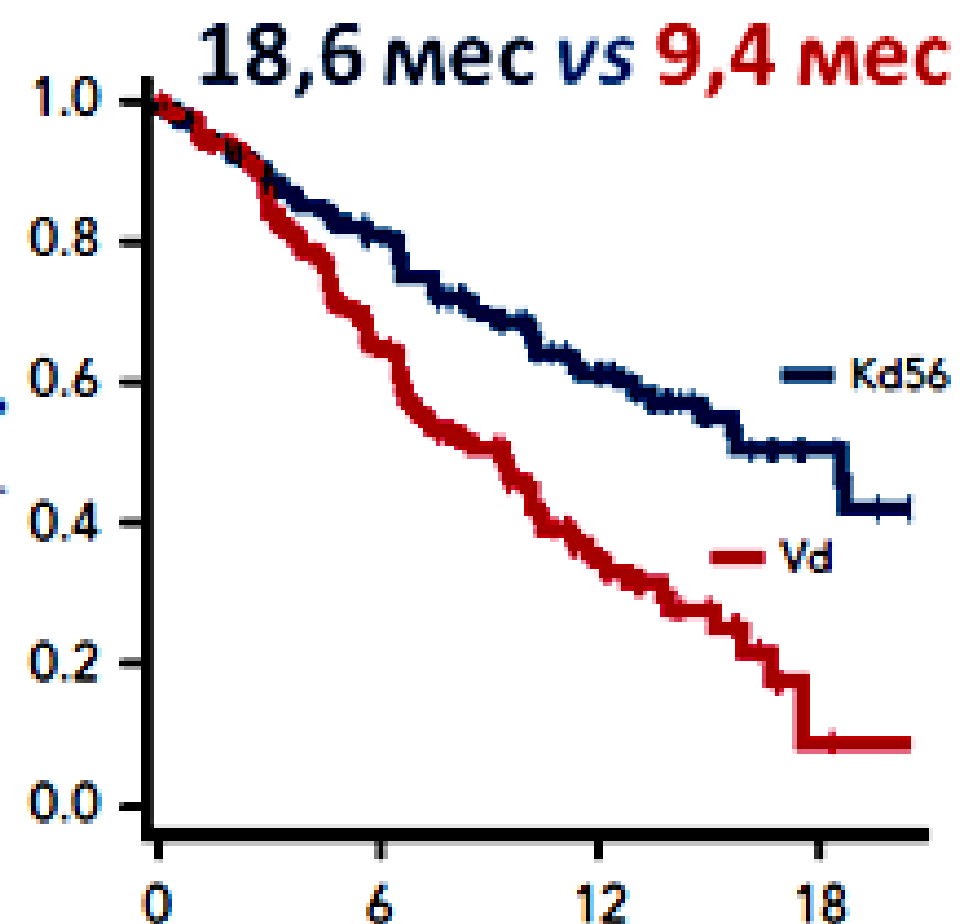
Осложнения	Kd (n=463)		Vd (n=456)	
	Все	≥3 ст	Все	≥3 ст
Анемия	43,6	17,3	28,5	10,1
Диарея	36,7	4,1	40,6	8,8
Пирексия	32,6	3,0	15,4	0,7
Гипертензия	32,4	14,9	10,1	3,3
Сердечная недостаточность	11,0	6,0	3,5	2,0
ИБС	3,9	2,6	2,0	1,5
Периферич. нейропатия	21,0	2,4	54,6	9,6
Острая почечная недостат-ть	10,8	5,8	6,4	3,5
Тромбоцитопения	32,0	12,5	27,0	14,7
Нейтропения	6,3	2,6	5,7	2,2

Схема Kd56, БПВ и функция почек (исследование ENDEAVOR)

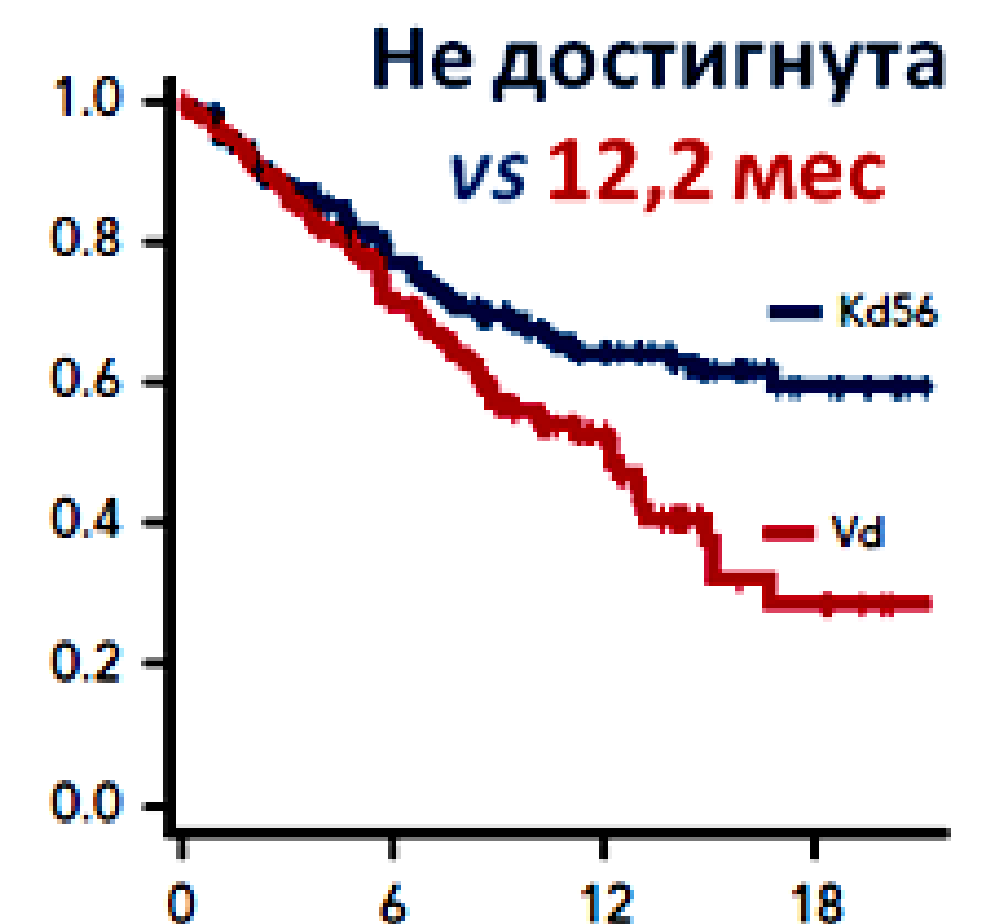
от 15 до менее
50 мин/мин



от 50 до менее
80 мин/мин



от 80 мин/мин
и более



Мес после рандомизации

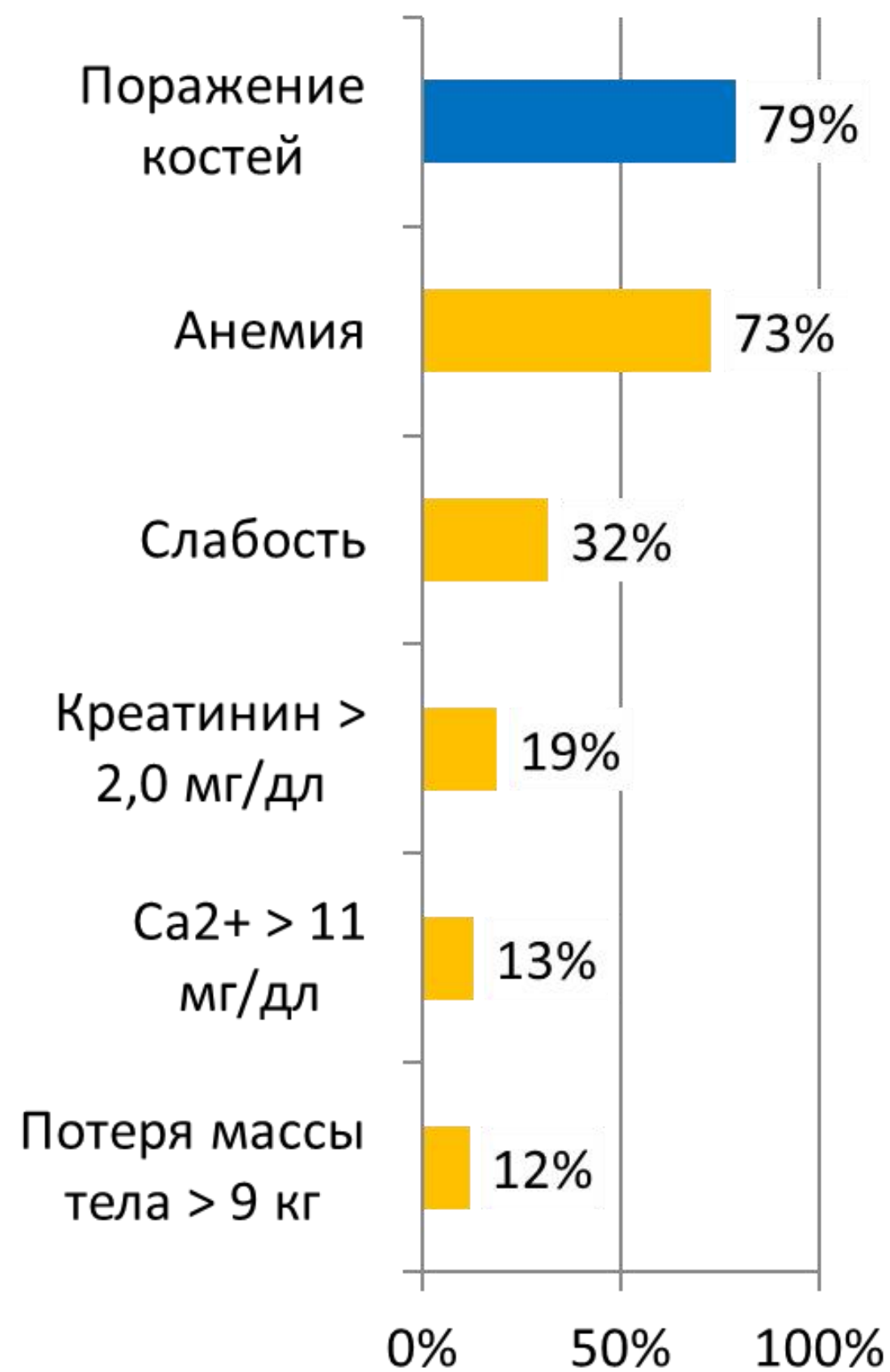
Приоритет схемы Kd56 не зависит от функции почек

Заключение

Карфилзомиб – «новый» высокоэффективный препарат (*ингибитор протеасом второго поколения*), который позволяет значительно улучшить результаты терапии с повышением частоты ответа, длительности беспрогрессивной и общей выживаемости больных рецидивом и рефрактерной множественной миеломой

Новые возможности лечения патологии костей у больных множественной миеломой

Поражение костей при множественной миеломе – распространенная клиническая проблема

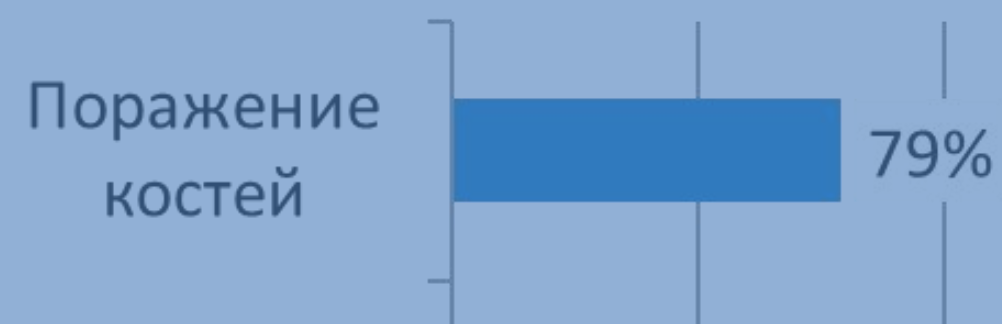


- Почти у 80% пациентов в дебюте ММ имеются рентгенологические признаки поражения костей¹
- Более, чем у 90% больных остеолитические очаги возникают в процессе эволюции ММ^{2,3}

Частота выявления очагов остеолизиса ²	
Позвоночник	65%
Ребра	45%
Череп	40%
Лопатка, плечо	40%
Таз	30%
Длинные трубчатые кости	25%

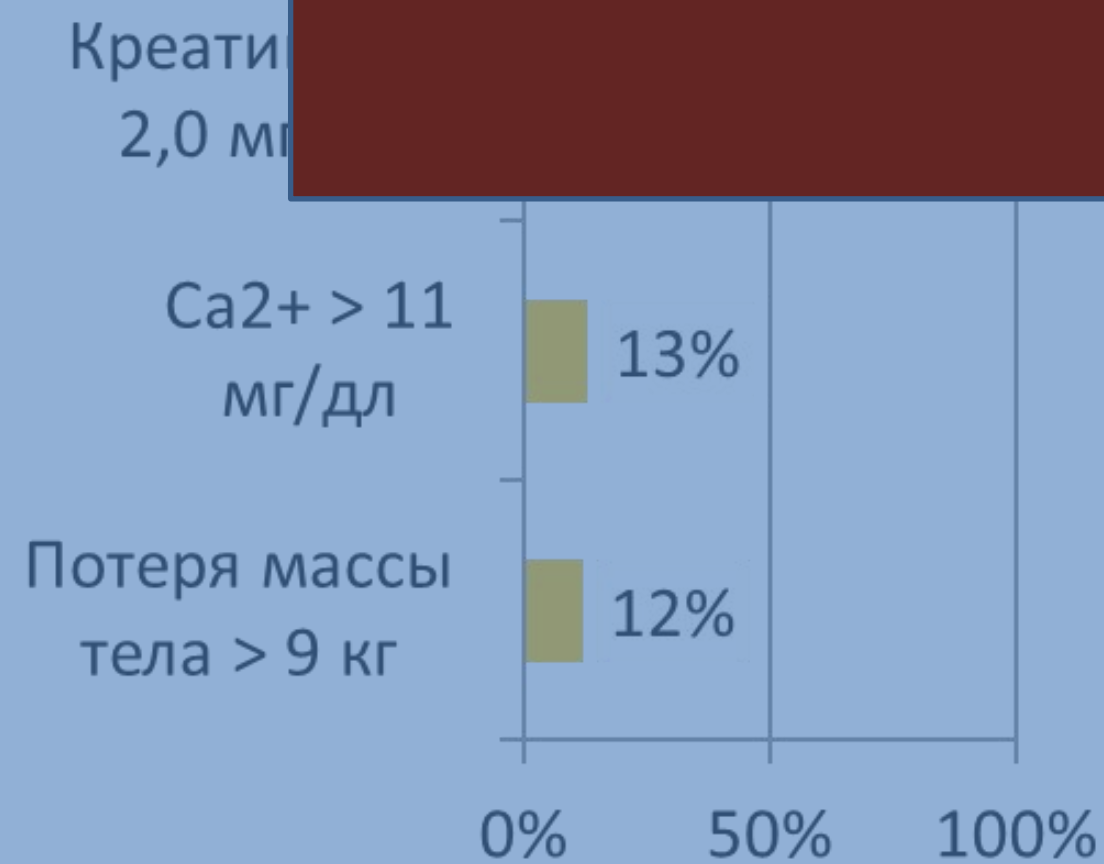


Поражение костей при множественной миеломе – распространенная клиническая проблема



- Почти у 80% пациентов в дебюте ММ имеются рентгенологические признаки поражения костей¹

!!! Опухоль изначально расположена в кости !!!

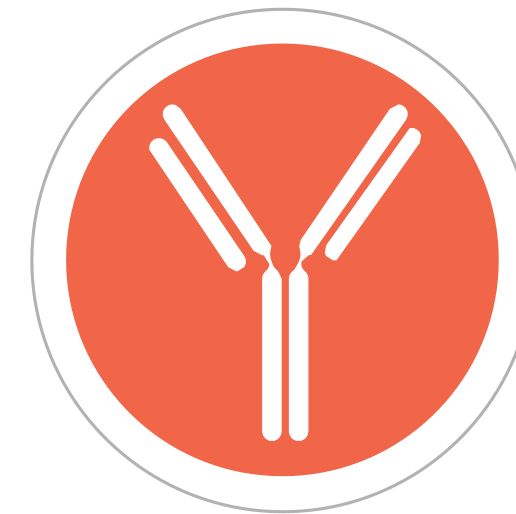
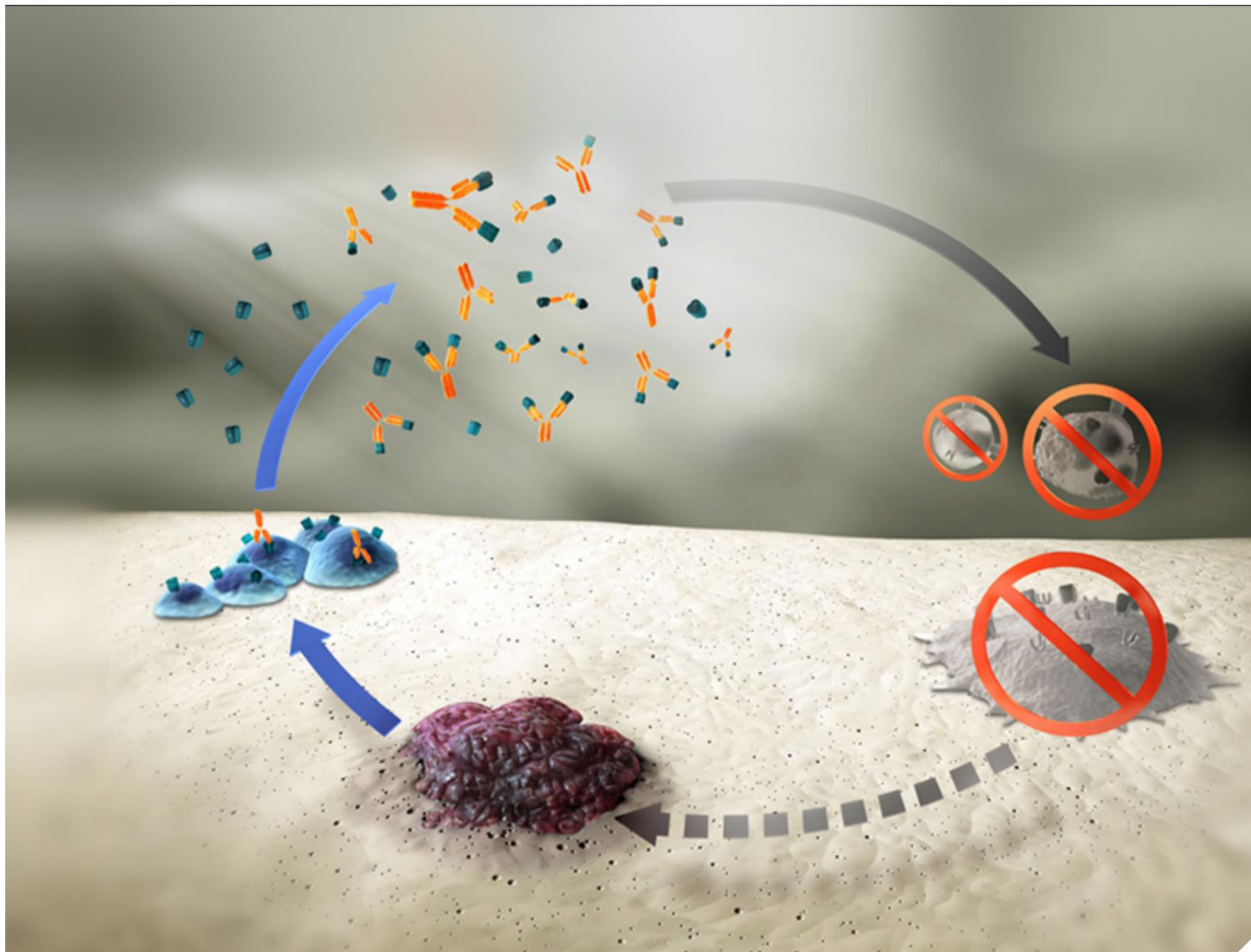


Позвоночник	65%
Рёбра	45%
Череп	40%
Лопатка, плечо	40%
Таз	30%
Длинные трубчатые кости	25%

Поражение костей при ММ:

- Часто
- Редко

ЭКСДЖИВА обладает уникальным таргетным механизмом действия^{1,2}



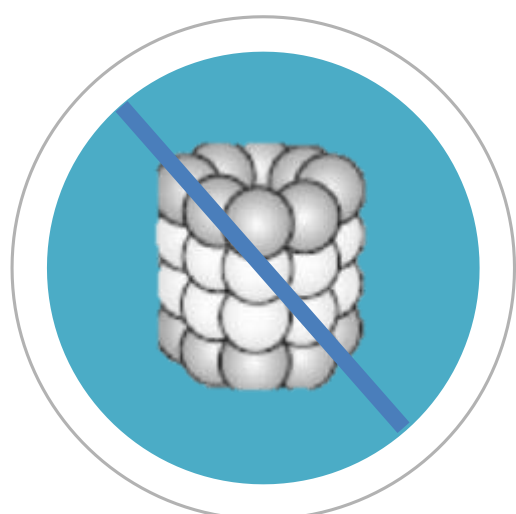
ЭКСДЖИВА®

ЭКСДЖИВА (деносумаб) таргетно воздействует на RANK-лиганд, препятствует созреванию остеокластов, снижает резорбцию костей, **прерывая «порочный круг» костной деструкции¹⁻³**



Бисфосфонаты

Так как бисфосфонаты связываются с костной тканью, выведение препаратов зависит от процессов ремоделирования и резорбции кости, поэтому препараты могут выводиться из организма еще в течение нескольких недель, месяцев или лет после прекращения терапии²



Ингибиторы протеасомы

Имеют доказанное влияние на микроокружение миеломы в костной ткани, блокируют важные механизмы для жизнедеятельности опухоли²

1. Адаптировано из инструкции по применению Эксдживы в России
2. Baron R, et al. Bone. 2011;48:677–92.
3. Roodman GD. Leukemia. 2009;23:435–41.

Эффективность и безопасность препарата ЭКСДЖИВА® оценивалась в течение 4-х лет в ходе крупнейшего на сегодняшний день исследования¹

Двойное слепое клиническое исследование III фазы
с двойной маскировкой (NCT01345019)



Первичная конечная точка:

- Время до наступления первого костного осложнения, развившегося во время исследования (показатель не меньшей эффективности)

Вторичные конечные точки:

- Время до наступления первого костного осложнения, развившегося во время исследования (показатель большей эффективности)
- Время до наступления первого и последующих костных осложнений, развившихся во время исследования (показатель большей эффективности)
- Общая выживаемость

Поисковая конечная точка:

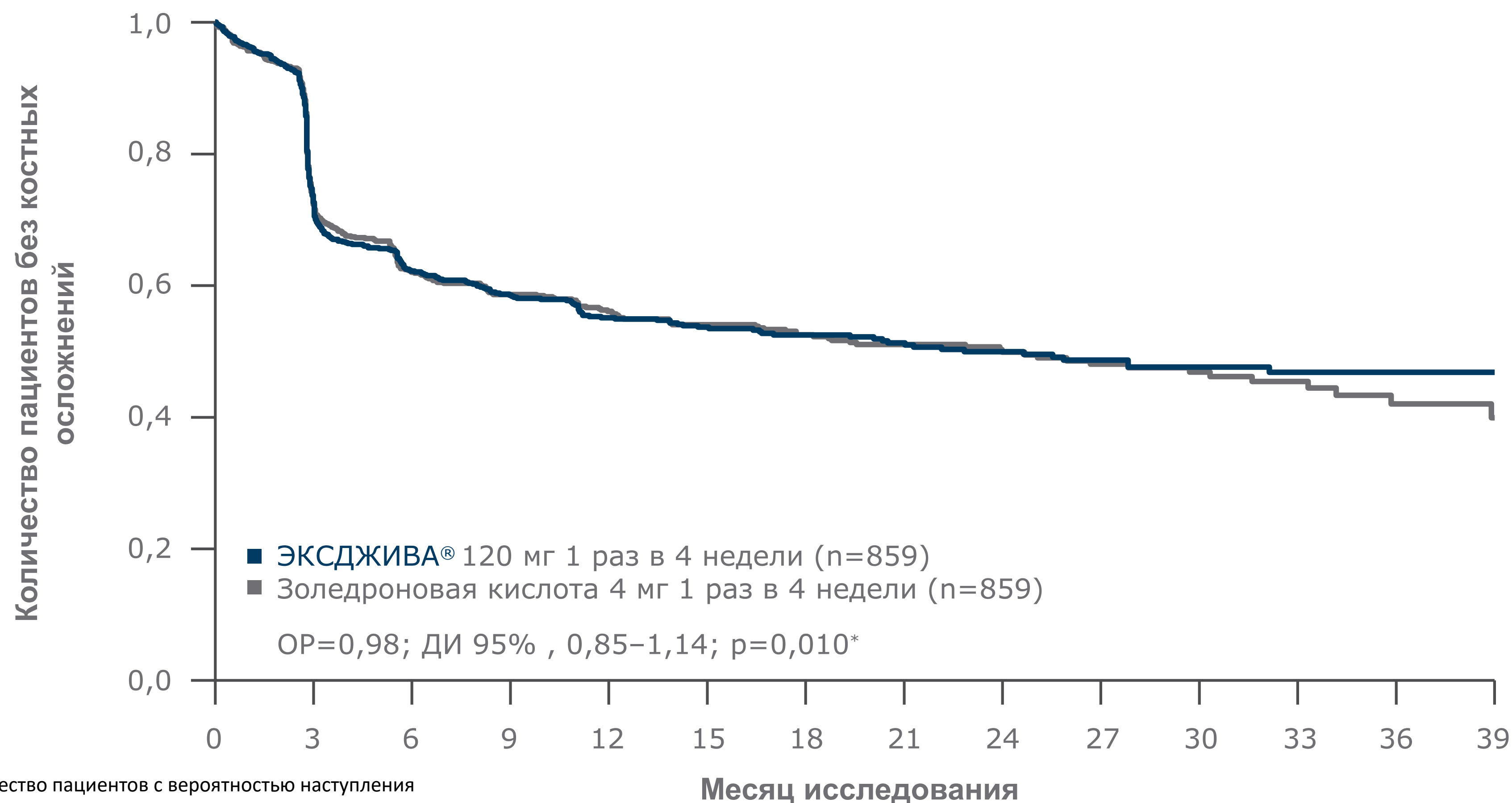
- Выживаемость без прогрессирования

!!! В исследование включались пациенты с по крайней мере 1 зарегистрированным очагом литического поражения кости

ЭКСДЖИВА® снижает риск развития костных осложнений

у пациентов с множественной миеломой¹

Медиана времени до возникновения первых костных осложнений во время исследования (показатель не меньшей эффективности)¹

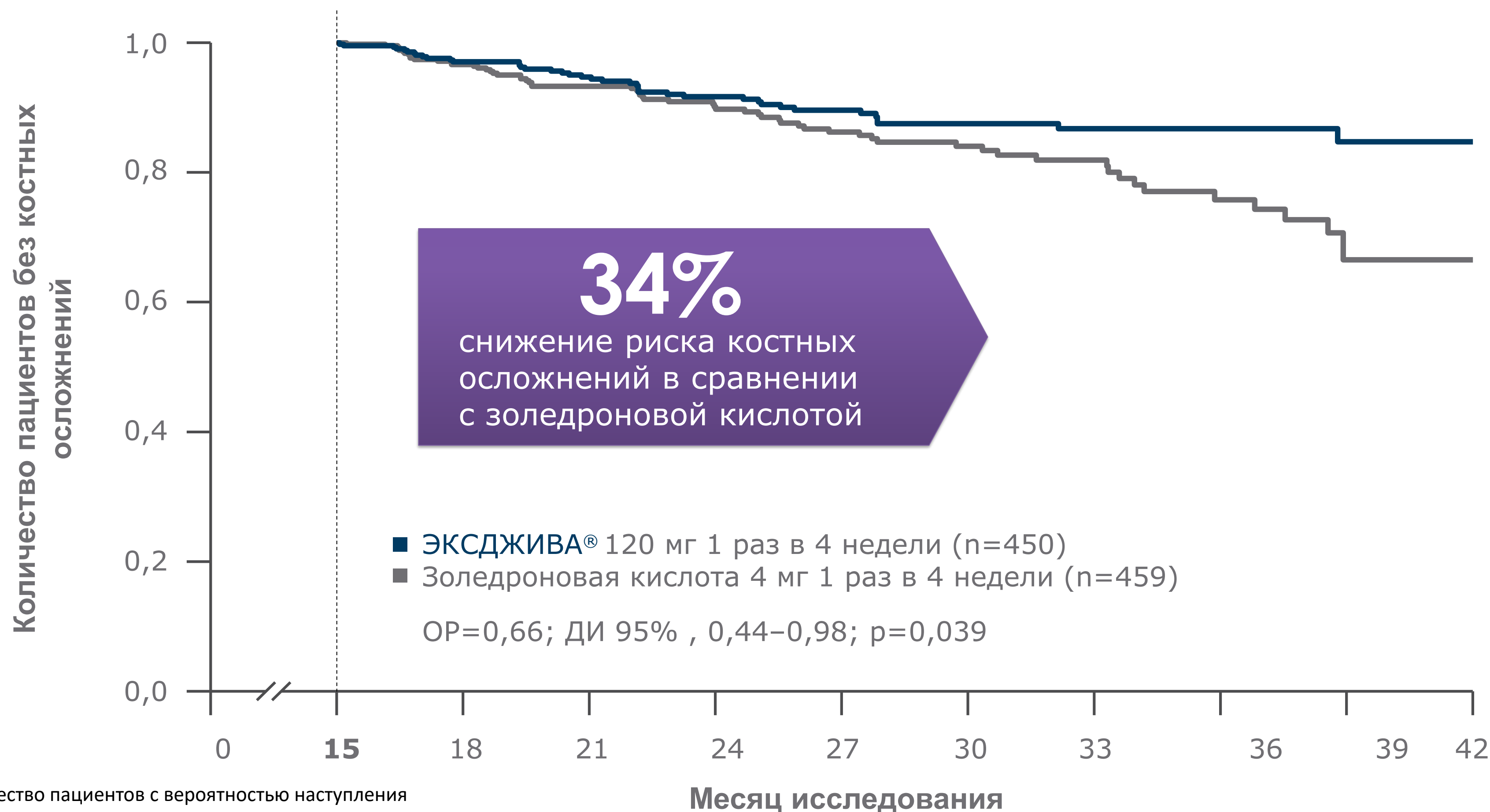


Количество пациентов с вероятностью наступления отслеживаемого исхода

ЭКСДЖИВА®	859	583	453	370	303	243	197	160	127	99	77	50	35	22
Золедроновая кислота	859	595	450	361	288	239	190	152	125	95	69	48	31	18

Длительная терапия препаратом ЭКСДЖИВА® обеспечивает более высокую защиту от костных осложнений, чем золедроновая кислота¹

Медиана времени до появления первого костного осложнения, развивающегося во время исследования: лэндмарк-анализ по прошествии 15 месяцев¹

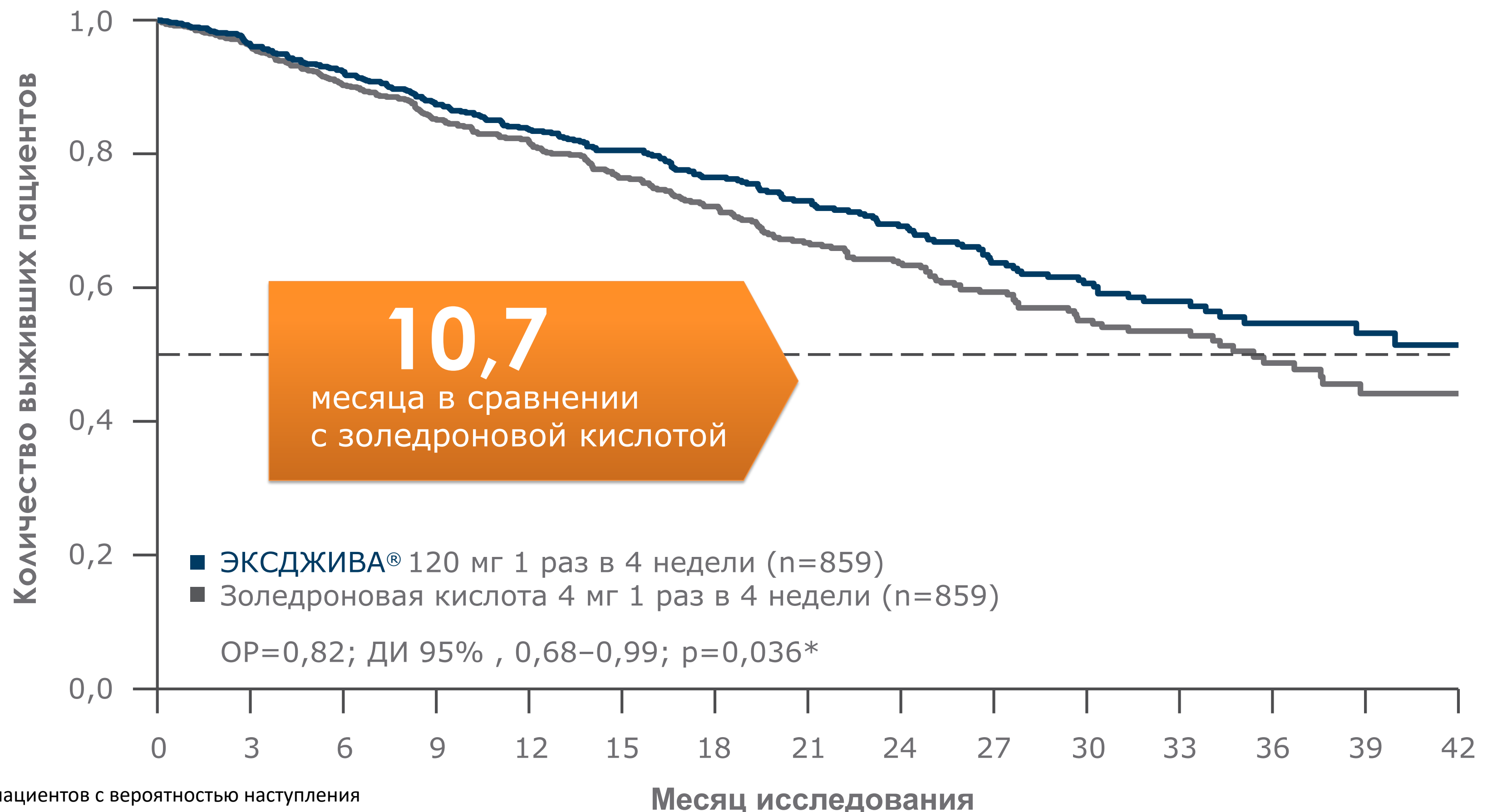


Количество пациентов с вероятностью наступления отслеживаемого исхода

ЭКСДЖИВА®	450	366	300	238	183	143	143	98	68	41	16
Золедроновая кислота	459	367	294	231	176	129	129	90	58	31	10

ЭКСДЖИВА® увеличивает выживаемость без прогрессирования в сравнении с золедроновой кислотой¹

Выживаемость без прогрессирования (поисковая конечная точка)¹



Количество пациентов с вероятностью наступления отслеживаемого исхода

ЭКСДЖИВА®	859	789	703	583	501	411	329	269	214	157	125	82	57	35	14
Золедроновая кислота	859	806	690	584	495	404	324	252	206	159	112	78	53	30	9

1. Raje N, et al. Lancet Oncol. 2018;19:370–81.

Медиана ВБП в зависимости от типа 1-й линии терапии

	ЭКСДЖИВА® 120 мг Q4W	Золендроновая к-та 4 мг Q4W	ОР (95% ДИ)	P =
Все пациенты (859/859)	46,1 (34,3-НД)	35,4 (30,2-НД)	0,82 (0,68-0,99)	0,036
Ингибитор протеасомы – основная терапия (441/452)				
IMiD-основанная терапия (133/154)				
Ингибитор протеасомы + IMiD (248/215)				
Есть показания для Ауто- ТГСК (465/465)				
Не р ТГСК		34,7 (25,1-НД)	1,01 (0,79-1,30)	0,92

**Деносумаб в комбинации с режимом на основе
Ингибитора протеасомы оказывает
значительное влияние на показатель
Выживаемости без прогрессирования!
(за счет влияния на микроокружение опухоли)**

Основной режим для подготовки к трансплантации – VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон)

ЭКСДЖИВА: инициация и длительность терапии

Рекомендации Международной рабочей группы по изучению миеломы по терапии остеомодифицирующими агентами ¹



Начало терапии¹

Всем пациентам с **первично выявленной множественной миеломой** следует назначать ОМА независимо от того, имеются ли у них поражение костей или нет.



Длительность терапии¹

Следует продолжать терапию ОМА 2 года или в течение всей активной фазы болезни.

Протокол клинического исследования NCT01345019²



Прогрессирование заболевания²

Были предприняты все усилия, чтобы продолжить терапию деносумабом пациентам, у которых во время исследования возникали связанные со скелетом события, прогрессирование заболевания (ММ) или прогрессирование заболевания кости.

1. Terpos E, et al. J Clin Oncol. 2014;31:2347–57.

2. Raje N, et al. Lancet Oncol. 2018;19:370–81.

ЭКСДЖИВА: уникальное полностью человеческое моноклональное антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANK)



ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Доказанная долгосрочная эффективность в предотвращении костных осложнений^{1,2*}



УВЕЛИЧЕНИЕ ВБП

Увеличение ВБП на 10,7 месяцев в сравнении с золедроновой кислотой¹
Отмечается синергия действия с Ингибиторами протеасомы (влияние на микроокружение)¹



УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ

Удобное подкожное введение препарата 1 раз в месяц²



ШИРОКИЙ ПРОФИЛЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Эффективность и безопасность препарата ЭКСДЖИВА® оценивалась в течение 4-х лет в ходе крупнейшего на сегодняшний день исследования^{1-3†}

1. Rajе N, et al. Lancet Oncol. 2018;19:370–81.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эксджива®, ЛП-000871

3. Block GA, et al. J Bone Miner Res. 2012;27:1471–9.

Необходимо отслеживать наступление гипокальциемии у пациентов, получающих препарат ЭКСДЖИВА®¹



Отслеживайте уровень кальция:¹

- Перед введением первоначальной дозы
- В течение 2 недель после введения первоначальной дозы
- При появлении симптомов гипокальциемии



Необходимо принять меры в отношении уже существующей гипокальциемии до начала терапии препаратом ЭКСДЖИВА®¹



Необходимо назначить всем пациентам дополнительно 500 мг кальция и 400 МЕ витамина D ежедневно за исключением тех случаев, когда гипокальциемия уже выявлена¹

Пациенты с тяжелым нарушением функции почек или получающие диализ подвержены большему риску развития гипокальциемии¹

Благодарю за внимание!