

Резистентная и рецидивирующая множественная миелома: место Даратумумаба в терапии

Рукавицын Олег Анатольевич,
доктор медицинских наук, профессор
ГВКГ им. Н.Н. Бурденко

2021

Раскрытие информации

Лектор: д.м.н., профессор Рукавицын О.А.

Должность: начальник гематологического центра «ФГБУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ» (г. Москва).

Данное научно-медицинское мероприятие поддерживается компанией Janssen, Фармацевтическим подразделением ООО «Джонсон & Джонсон». Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения лектора и внешнего научного комитета, которая не обязательно отражает точку зрения компании Janssen.

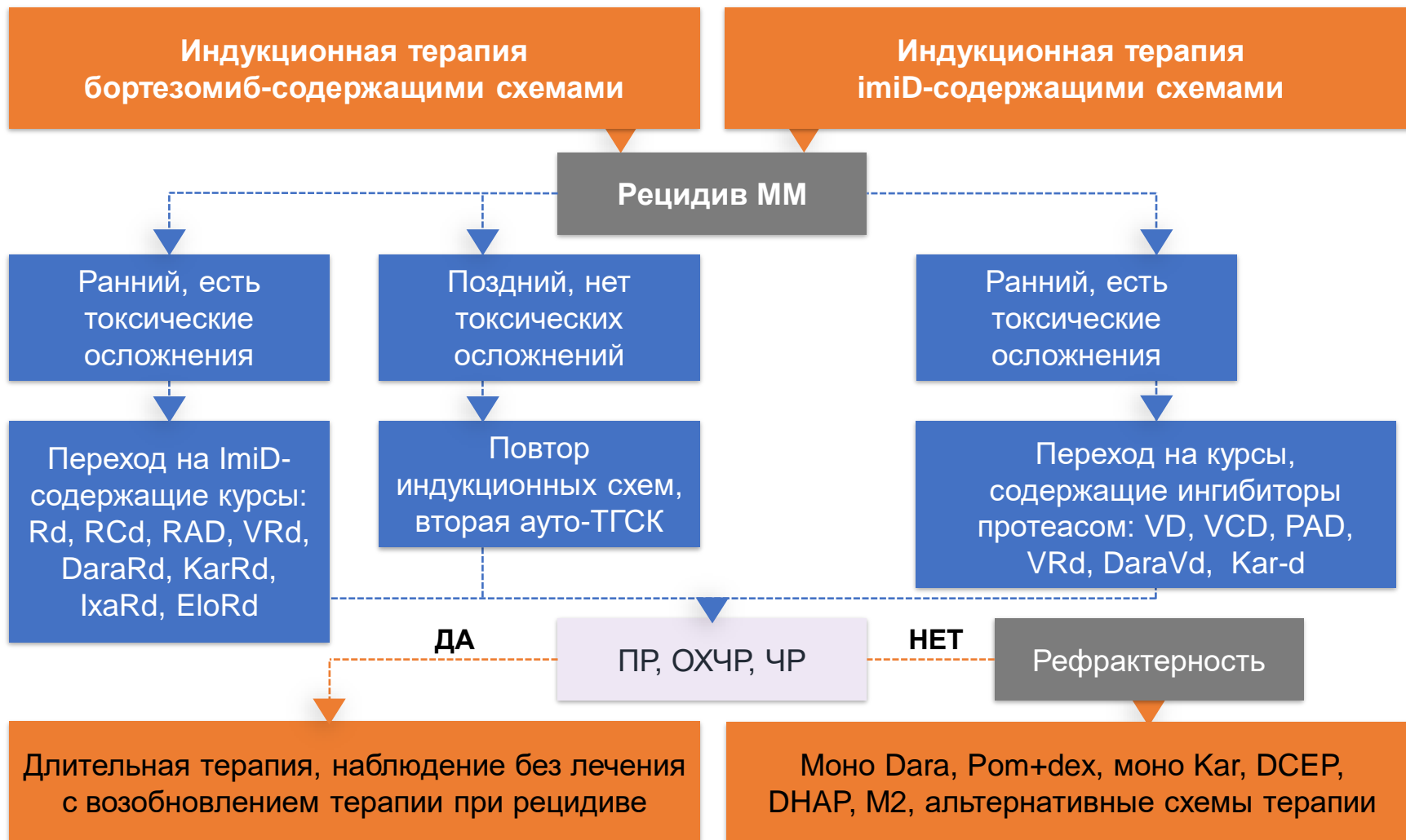
В презентациях обсуждается широкий круг научно-медицинских вопросов, которые могут выходить за рамки зарегистрированных в России показаний к применению. Janssen не рекомендует применять свои лекарственные препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по медицинскому применению.

Перед назначением лекарственных препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкциями по медицинскому применению. Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.

Данная информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Последующее распространение – исключительно с согласия лектора.

Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: Janssen

АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ ММ



DaraRd – даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; DaraRd – даратумумаб + бортезомиб + дексаметазон; DCEP – дексаметазон + циклофосфамид + этопозид + платинол; DHAP – дексаметазон + высокодозный цитарабин + цисплатин; EloRd – иксазомиб + леналидомид + дексаметазон; ImiD – иммуномодуляторы; IxaRd – иксазомиб + леналидомид + дексаметазон; Kar-d – карфилзомиб + дексаметазон; KarRd – карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон; M2 – ; Pom+dex – помалидомид + дексаметазон; RAD – леналидомид + доксорубин + дексаметазон; RCd – леналидомид + циклофосфамид + дексаметазон; Rd – леналидомид + дексаметазон; VRd – бортезомиб + леналидомид + дексаметазон; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; MM – множественная миелома; ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия; ПР – полная ремиссия; ЧР – частичная ремиссия

Применение даратумумаба при р/р ММ

		% пациентов не прогрессируют	% пациентов в ремиссии	% пациентов, прекративших терапию по причине ИР	Медиана ВБП	Медиана ОВ	Другое
Медиана follow-up – 36,6 месяцев	DARA-mono	83	30,4	0	4 мес.	20,5 мес.	36,5% пациентов остаются живы >3 лет

		% пациентов, ответивших на терапию	% пациентов, достигших полного или более глубокого ответа (≥ПО)	% пациентов, достигших МОБ-негативности	Медиана ВБП	Другое
Медиана follow-up – 42 месяцев	DVd	85	30	14	16,7 мес. (все пациенты) vs 7,1 мес.	27 мес. Медиана ВБП (при применении сразу в первом рецидиве)
Медиана follow-up – 48 месяцев	DRd (2+ линия)	93	57	30	45,8 мес. (все пациенты) vs 17,5 мес.	53,3 мес. Медиана ВБП (при применении сразу в первом рецидиве)

DRd — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ИР – инфузионные реакции; МОБ – минимальная остаточная болезнь; ОВ – общая выживаемость; ПО – полный ответ.

Схема DRd (исследование POLLUX)

Результаты 4-летнего периода наблюдения в исследовании III фазы **POLLUX** с целью оценки применения даратумумаба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (**схема DRd**) при р/р ММ

Многоцентровое, рандомизированное, открытое исследование III фазы с активным контролем

Рандомизация 1:1

D-Rd (n = 286)

Даратумумаб 16 мг/кг в/в

(в циклах 1-2 — 1 р/нед, в циклах 3-6 — 1 р/2 нед и затем 1 р/4 нед до прогрессирования заболевания)

+

Леналидомид 25 мг п/о (в Д1-Д21 каждого 28-дн. цикла)

+

Дексаметазон 40 мг/нед

Rd (n = 283)

Леналидомид 25 мг п/о (в Д1-Д21 каждого 28-дн. цикла)

+

Дексаметазон 40 мг/нед

(28-дн. циклы)

- РРМБ*
- ≥ 1 линии терапии в прошлом

Первичная конечная точка:

- ВБП

Вторичные конечные точки:

- ВСТ, ОЧО, ОХНО, ПО, время до ответа, ДО, МОБ (СНП) и ОВ

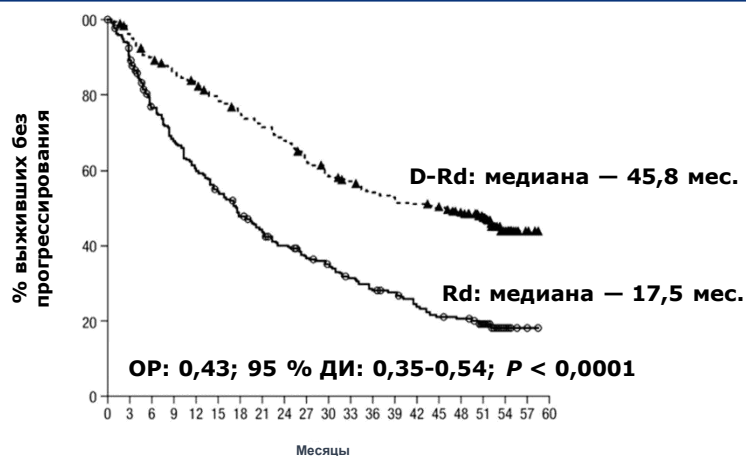
Поисковая конечная точка: ВБП2 (время с момента рандомизации до прогрессирования после следующей линии терапии или до смерти)

*Высокий цитогенетический риск устанавливался при ≥ 1 цитогенетическом нарушении: t(4;14), t(14;16) или del17p.

ПО — полный ответ, ДО — длительность ответа, МБ — миеломная болезнь, МОБ — минимальное остаточное заболевание, ОЧО — общая частота ответа, ОВ — общая выживаемость, ВБП — выживаемость без прогрессирования, п/о — перорально, 1 р/нед — один раз в неделю, 1 р/2 нед — один раз в 2 недели, 1 р/4 нед — один раз в 4 недели, ВСТ — время до следующей терапии, ОХНО — очень хороший неполный ответ.

Исследование POLLUX: эффективность

ВБП в популяции ИТТ



Частота ответа (%)	D-Rd	Rd
ОЧО*	93	76
≥ ОХНО*	81	49
≥ ПО*	57	24

*Для всех сравнений P < 0,0001.

- Медиана времени до следующей терапии: НД в группе лечения по схеме D-Rd и 22,8 мес. в группе лечения по схеме Rd (ОР: 0,39; 95 % ДИ: 0,30-0,49; P < 0,0001)
- Схема D-Rd обеспечивала достоверное повышение ВБП2 в сравнении со схемой Rd (медиана: 53,3 мес. и 31,6 мес.; ОР: 0,54; 95 % ДИ: 0,43-0,68; P < 0,0001)

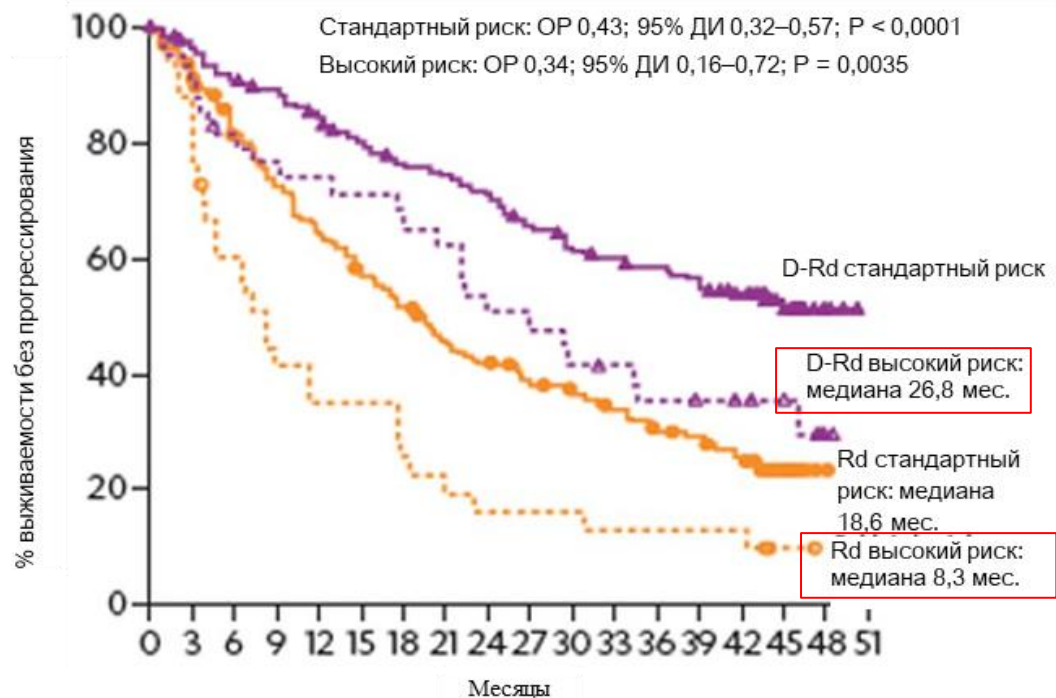
Анализ ВБП в различных подгруппах

	1 линия терапии в прошлом		1-3 линии терапии в прошлом		Цитогенетический профиль высокого риска		Цитогенетический профиль стандартного риска	
	D-Rd (n = 149)	Rd (n = 146)	D-Rd (n = 272)	Rd (n = 264)	D-Rd (n = 35)	Rd (n = 35)	D-Rd (n = 193)	Rd (n = 176)
Медиана ВБП, мес.	53,3	19,6	46,0	17,5	26,8	8,3	52,0	18,6
ОР (95 % ДИ)	0,42 (0,30-0,57)		0,42 (0,33-0,52)		0,37 (0,18-0,76)		0,42 (0,31-0,55)	
p-величина	< 0,0001		< 0,0001		0,0056		< 0,0001	

ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ИТТ — популяция всех рандомизированных пациентов (intention to treat), мес. — месяцы, НД — не достигнуто.

Исследование POLLUX: ВБП в зависимости от статуса цитогенетического риска

ВБП на основе статуса цитогенетического риска в популяции ИТТ*



У пациентов с высоким цитогенетическим риском добавление даратумумаба к стандартной терапии дает преимущество в ВБП

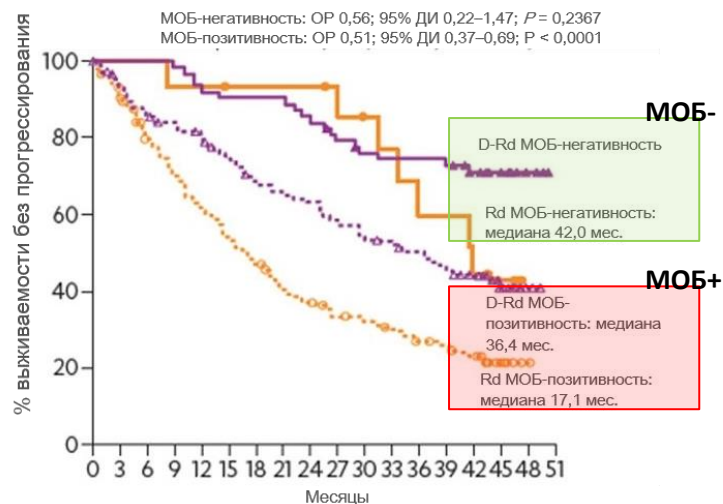
Число пациентов, подверженных риску

Rd стандартный риск	176	157	135	120	106	94	84	72	67	58	54	49	42	40	33	14	1	0
D-Rd стандартный риск	193	180	171	165	157	146	137	133	128	117	109	106	102	96	85	38	5	0
Rd высокий риск	35	28	19	13	11	11	8	6	5	5	5	4	4	4	4	1	0	0
D-Rd высокий риск	35	31	27	26	25	24	23	21	17	16	14	13	11	10	9	6	1	0

* Пациенты в популяции ИТТ, соответствующие критериям биомаркеров для оценки риска. ВБП — выживаемость без прогрессирования.

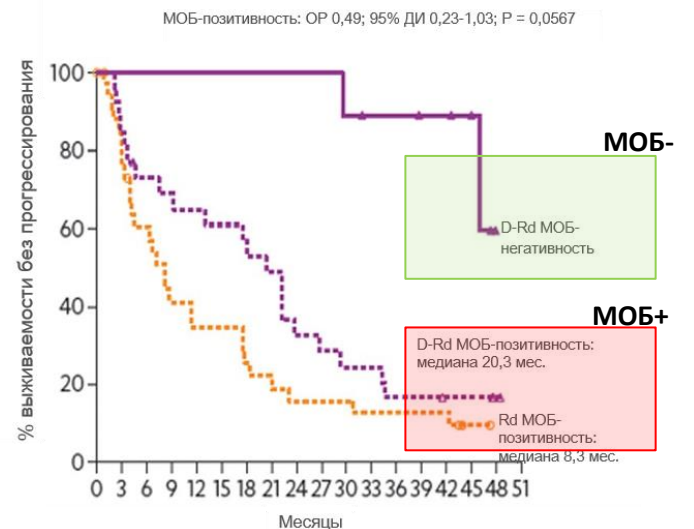
Исследование POLLUX: исследование МОБ и корреляция с ВБП

Стандартный цитогенетический риск



Число пациентов, подверженных риску	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Rd МОБ-негативность	15	15	15	14	14	13	13	13	13	11	10	9	7	7	5	4	0	0
D-Rd МОБ-негативность	63	63	63	62	59	57	57	57	54	49	46	45	45	44	39	18	3	0
Rd МОБ-позитивность	161	142	120	106	92	81	71	59	54	47	44	40	35	33	28	10	1	0
D-Rd МОБ-позитивность	130	117	108	103	98	89	80	76	74	68	63	61	57	52	46	20	2	0

Высокий цитогенетический риск



Число пациентов, подверженных риску	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51				
D-Rd МОБ-негативность	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	7	7	6	6	3	0	0
Rd МОБ-позитивность	35	28	19	13	11	11	8	6	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4	1	0	0
D-Rd МОБ-позитивность	26	22	18	17	16	15	14	12	8	7	6	6	6	4	4	3	3	3	1	0	0	0

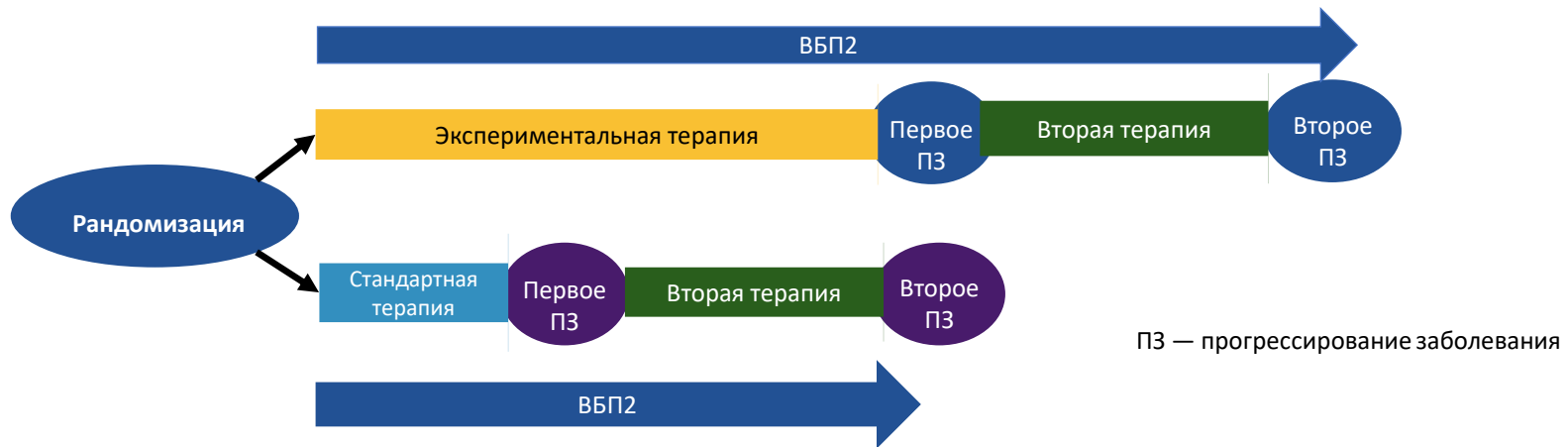
Ответ [†] , n (%)	ИТТ-популяция		
	D-Rd (n=281)	Rd (n=276)	Значение P
МОБ-негативность (10⁻⁵)[‡]			
Количество пациентов (%)	93 (33)	19 (7)	< 0,0001
Стойкая МОБ-негативность (≥ 6 месяцев), n (%)	50 (20)	6 (2)	< 0,0001
Стойкая МОБ-негативность (≥ 12 месяцев), n (%)	46 (16)	4 (1)	< 0,0001

* Пациенты с высоким цитогенетическим риском имели мутацию t(4;14), t(14;16) или del17p. † Популяция с поддающимся оценке ответом.

‡ Популяция ИТТ.

Исследование POLLUX: выживаемость без повторной прогрессии ВБП2

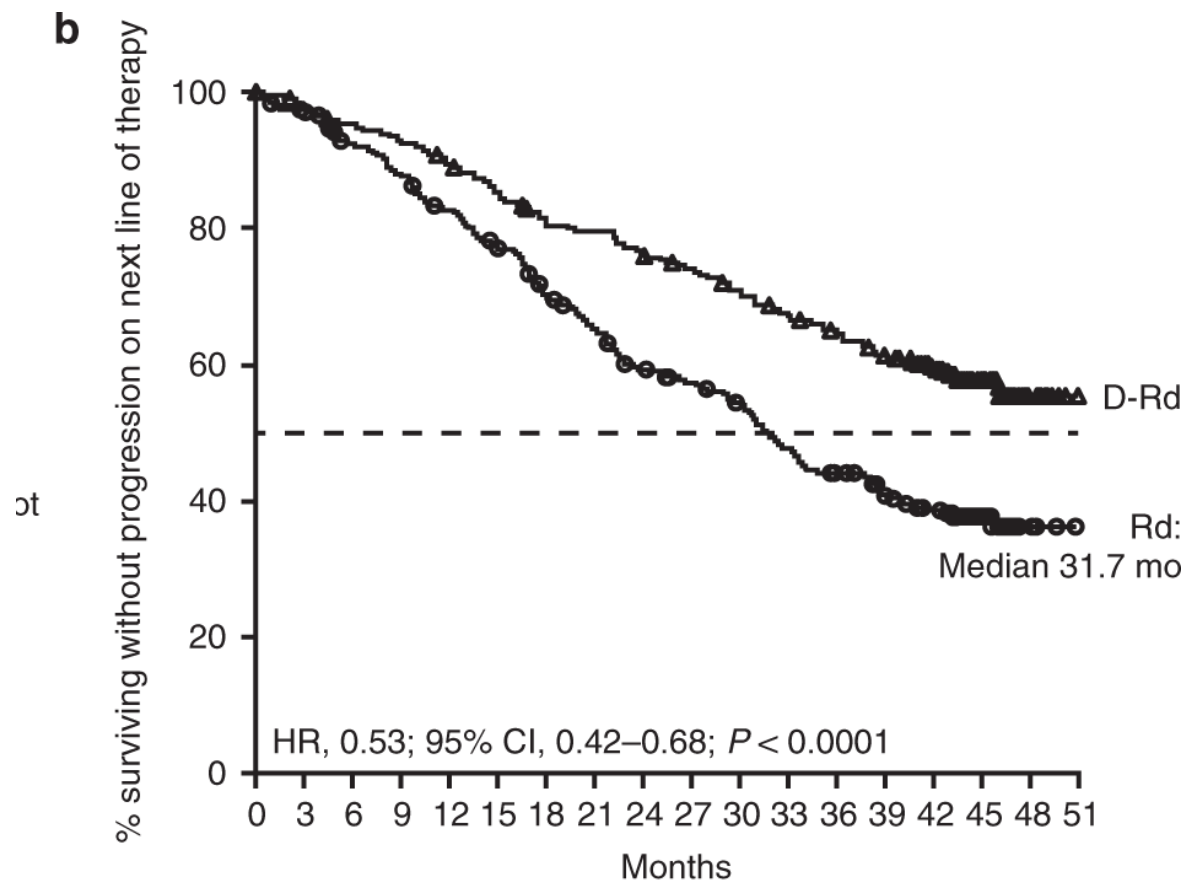
Что может продемонстрировать выживаемость без повторного прогрессирования (ВБП2)?



ВБП2 может продемонстрировать, что:

- Первоначальное применение экспериментальной терапии обеспечивает **более длительное преимущество**, поскольку данный показатель **оценивает прогрессирование** в период применения **двух линий терапии**: это имеет особенно важное значение **в случае отсутствия данных по ОВ**. Есть сильная **корреляция между ВБП2 и ОВ¹**
- Лечение с первоначальным применением экспериментальной терапии не только **задерживает прогрессирование** заболевания, но также **позволяет отсрочить** необходимость **перехода на другую терапию**.

Исследование POLLUX: выживаемость без повторной прогрессии ВБП2



No. at risk

Rd	283	271	253	241	224	209	187	170	153	145	136	119	108	96	86	35	4	0
D-Rd	286	276	268	261	251	238	223	220	210	203	192	181	173	159	141	62	13	0

Исследование POLLUX: нежелательные явления

Наиболее частые ($\geq 10\%$) НЯВЛ 3–4-й степеней тяжести	D-Rd n = 283	Rd n = 281
Нейтропения	56%	42%
Анемия	18%	22%
Тромбоцитопения	15%	16%
Пневмония	16%	10%
Диарея	10%	4%



Медиана продолжительности лечения: 34,3 мес. в группе лечения по схеме D-Rd и 16,0 мес. в группе лечения по схеме Rd

- Частота досрочного прекращения лечения в связи с НЯВЛ была сходной при лечении по схеме D-Rd (16 %) и при лечении по схеме RD (15 %)
- Частота возникновения второго первичного злокачественного новообразования: 4,9 % в группе лечения по схеме D-Rd и 5,7 % в группе лечения по схеме Rd
- Случаи смерти: 121 в группе лечения по схеме D-Rd и 133 в группе лечения по схеме Rd

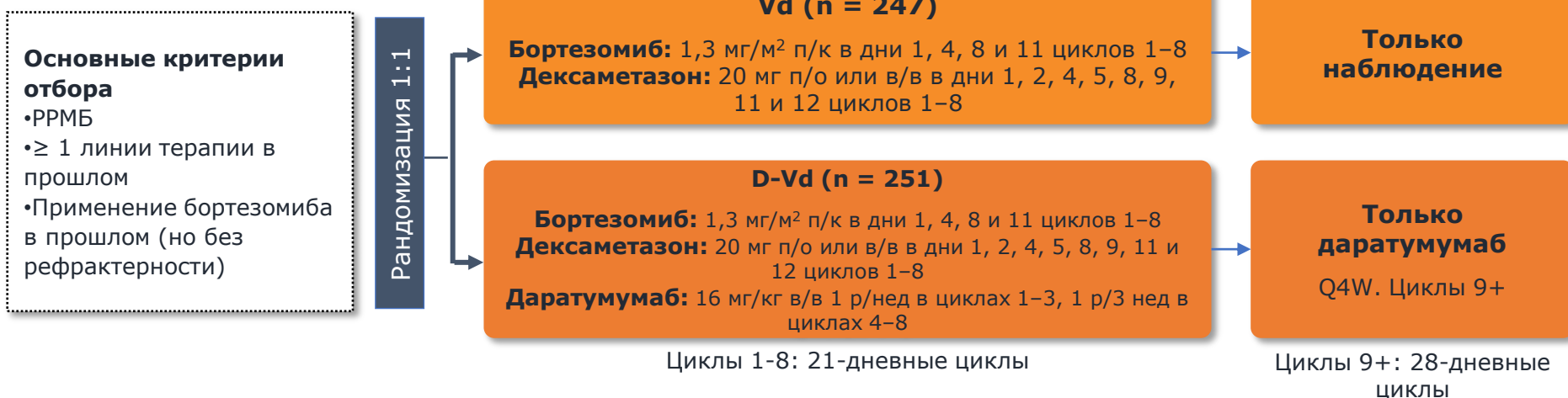
Выводы авторов

- По прошествии периода наблюдения, медиана которого составляла более 4 лет, схема D-Rd продолжала обеспечивать достоверное повышение ВБП и частоты достижения более выраженного ответа в сравнении со схемой Rd у пациентов с ВДМБ
- Хотя схема D-Rd обеспечивала достоверное повышение ВБП у пациентов с РРМБ независимо от количества предшествующих линий терапии или цитогенетического риска, лечение по данной схеме приносило наибольшую пользу пациентам с опытом применения данной схемы в прошлом.
- Достоверное повышение ВБП2 указывает на потенциальную пользу в виде повышения выживаемости, однако данные по ОВ еще недостаточны для анализа
- В течение дополнительного периода наблюдения не было выявлено никаких новых угроз безопасности

Схема D-Vd (исследование CASTOR)

Эффективность и безопасность даратумумаба, бортезомиба и дексаметазона (схемы D-Vd) у пациентов с р/р ММ: обновленные результаты исследования CASTOR за 4 года

Многоцентровое, рандомизированное, открытое исследование III фазы с активным контролем



Рандомизация со стратификацией

- Стадия заболевания по Международная системе стадирования (I, II, III) на скрининге
- Количество предшествующих линий терапии (1 или 2 или 3 или > 3)
- Предшествующее применение бортезомиб (нет или да)

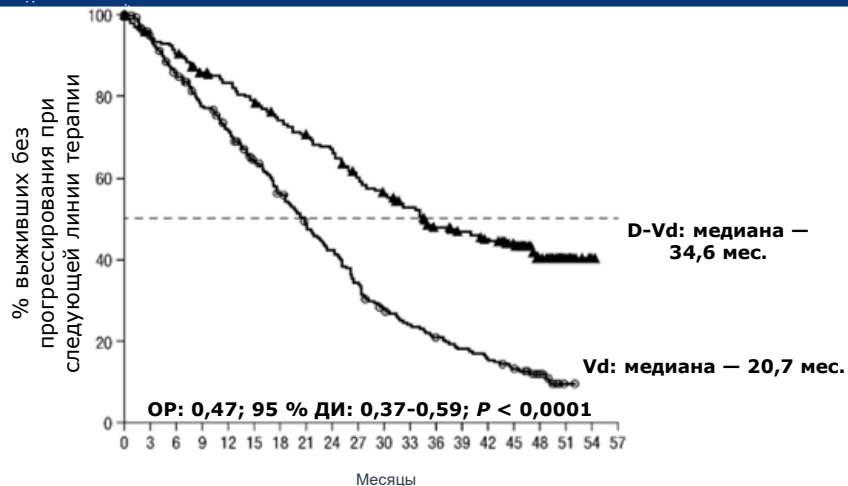
Первичная конечная точка: ВБП

Вторичные конечные точки: ВП, ОВ, ОЧО, ОХНО, ПО, МОБ, время до ответа, длительность ответа

ПО — полная ремиссия, МОЗ — минимальное остаточное заболевание, ОЧО — общая частота ответа, ОВ — общая выживаемость, ВБП — выживаемость без прогрессирования, РРМБ — рецидивирующая или рефрактерная миеломная болезнь, ВП — время до прогрессирования, ОХНО — очень хороший неполный ответ.

Исследование CASTOR: выживаемость без прогрессии

ВБП при следующей линии терапии (популяция ИТТ)

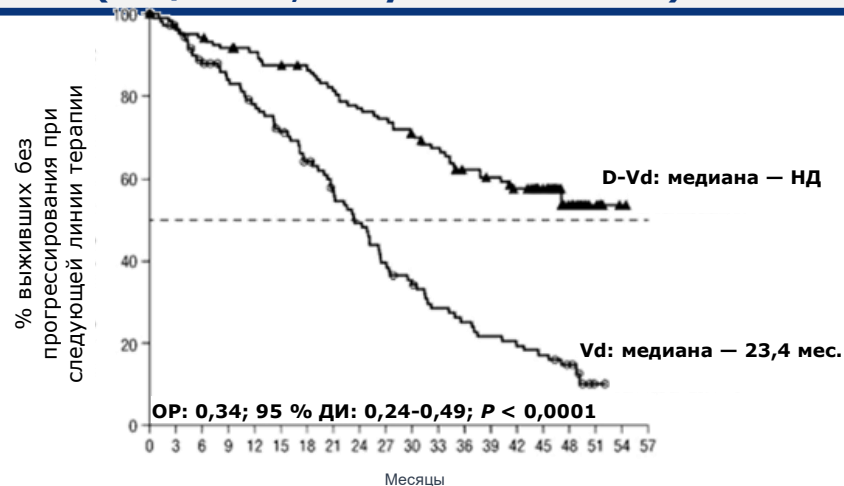


Кол-во с риском
 Vd 247 215 192 170 154 133 114 96 84 68 54 45 39 33 23 15 1 0 0
 D-Vd 251 231 222 206 198 187 175 164 156 138 128 117 102 96 90 77 35 11 1 0

Ответ (популяция ИТТ)	D-Vd (n = 251)	Vd (n = 247)	P-величина
ОЧО	85%	63%	< 0,0001
≥ ПО	30%	10%	< 0,0001
≥ ОХНО	63%	29%	< 0,0001

- Смерть на момент проведения анализа: D-Vd — 114 и Vd — 132
- Частота 3-лет. ОВ: D-Vd — 61% и Vd — 51%; период наблюдения для оценки ОВ продолжается

ВБП при следующей линии терапии (пациенты, получившие 1 ЛТП)



Кол-во с риском
 Vd 113 105 94 86 79 71 62 53 46 37 32 25 22 19 17 15 10 1 0 0
 D-Vd 122 116 114 110 107 103 101 94 89 86 81 76 68 64 59 50 21 7 1 0

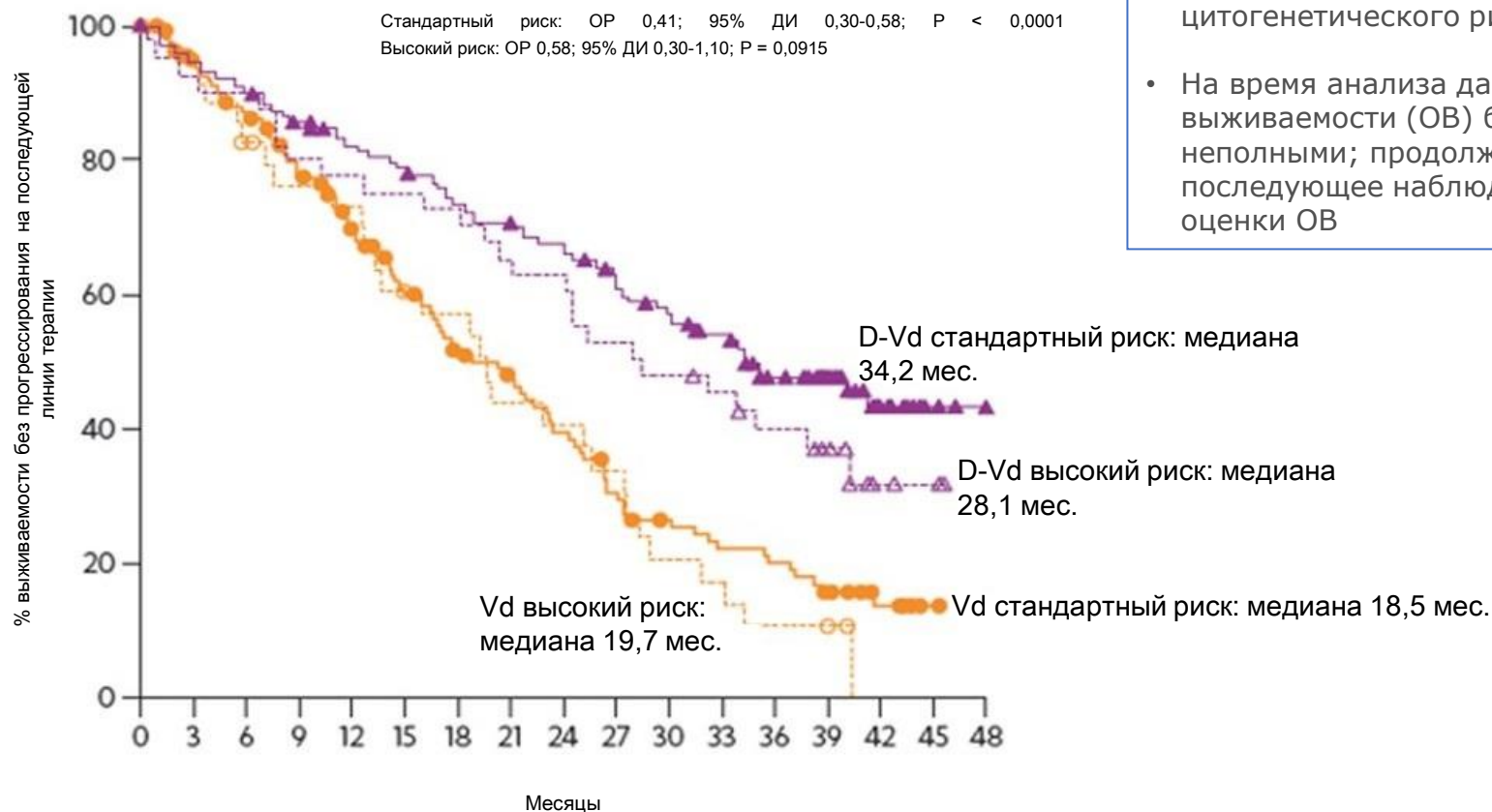
Ответ (1 ЛТП)	D-Vd (n = 122)	Vd (n = 113)	P-величина
ОЧО	92%	74%	0,0007
≥ ПО	43%	15%	< 0,0001
≥ ОХНО	77%	42%	< 0,0001

- Частота 42-мес. ВБП2: D-Vd — 58% и Vd — 19%
- Смерть (пациенты с 1 ЛТП): D-Vd — 39 и Vd — 56
- Частота 3-лет. ОВ: D-Vd — 76% и Vd — 57%

ИТТ — популяция всех рандомизированных пациентов (intention to treat), мес. — месяцы, ЛТП — линии терапии в прошлом

Исследование CASTOR: выживаемость без повторной прогрессии ВБП2

ВБП2 на основе статуса цитогенетического риска



- ВБП2 увеличивалась в группе D-Vd по сравнению с Vd в подгруппах как стандартного, так и высокого цитогенетического риска
- На время анализа данные по общей выживаемости (ОВ) были неполными; продолжается последующее наблюдение для оценки ОВ

Число пациентов, подверженных риску	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Vd стандартный риск	140	120	109	95	79	66	55	48	40	30	24	20	18	13	6	1	0
D-Vd стандартный риск	141	130	125	116	108	104	96	91	86	77	70	63	50	33	12	2	0
Vd высокий риск	35	32	27	24	23	18	17	13	12	10	6	5	3	2	0	0	0
D-Vd высокий риск	40	37	36	32	31	30	29	25	25	21	19	17	14	10	3	2	0

ВБП2 — выживаемость без прогрессирования на фоне последующей линии терапии.

Исследование CASTOR: нежелательные явления



Медиана
периода
наблюдения:
47,0 мес.

Безопасность

Наиболее частые НЯВЛ 3–4-й степеней тяжести ($\geq 5\%$)	D-Vd (n = 251)	Vd (n = 247)
Тромбоцитопения	46%	33%
Анемия	16%	16%
Нейтропения	14%	5%
Пневмония	10%	10%
Лимфопения	10%	3%
Артериальная гипертензия	7%	1%
Периферическая сенсорная нейропатия	5%	7%
Частота досрочного прекращения лечения в связи с НЯВЛ	10%	9%
Частота инвазивного второго первичного злокачественного новообразования	4,9%	1,7%

Выводы авторов

- Анализ обновленных данных исследования CASTOR показал, что схема D-Vd продолжает обеспечивать достоверное повышение ВБП и ОЧО у пациентов с РРМБ, и наибольшая польза была достигнута у пациентов, которые получили 1 линию терапии в прошлом
- Профиль безопасности схемы D-Vd согласуется с удлинением периода наблюдения. Новые угрозы безопасности не выявлены.
- Эти данные свидетельствуют о том, что применение схемы D-Vd может приносить наибольшую клиническую пользу пациентам с РРМБ после первого рецидива

Сетевой мета-анализ доступных опций терапии р/р ММ (2) Подгрупповой анализ – выживаемость без повторной прогрессии (ВБП)

Число предшествующих курсов лечения

A

		2 или более линии		
DRd	--	0.58 [0.35, 0.97] 98.1%	0.55 [0.34, 0.89] 99.2%	0.38 [0.25, 0.58] 100%
0.43 [0.25, 0.74] 99.9%	NRd	--	--	--
0.48 [0.29, 0.80] 99.7%	1.11 [0.71, 1.72] 32.6%	ERd	0.95 [0.65, 1.37] 61.6%	0.65 [0.49, 0.87] 99.8%
0.52 [0.31, 0.86] 99.4%	1.20 [0.78, 1.84] 20.8%	1.08 [0.72, 1.61] 35.1%	KRd	0.69 [0.54, 0.87] 99.9%
0.36 [0.23, 0.55] 100%	0.83 [0.59, 1.16] 86.3%	0.75 [0.56, 1.00] 97.4%	0.69 [0.53, 0.91] 99.5%	Rd
1 линия				

Преимущество DRd наблюдается в большинстве вариантов (зеленым – выраженное преимущество, коричневым – тенденция к преимуществу)

Предшествующий бортезомиб

B

		Бортезомиб был		
DRd	0.58 [0.39, 0.85] 99.7%	0.56 [0.38, 0.83] 99.8%	0.39 [0.28, 0.54] 100%	
0.30 [0.12, 0.79] 99.3%	ERd	0.97 [0.71, 1.33] 57.1%	0.68 [0.55, 0.85] 100%	
0.35 [0.13, 0.88] 98.7%	1.14 [0.69, 1.88] 30.5%	KRd	0.70 [0.56, 0.88] 99.9%	
0.25 [0.10, 0.61] 99.9%	0.83 [0.57, 1.20] 84.1%	0.73 [0.52, 1.02] 96.7%	Rd	
Бортезомиба не было				

Предшествующий леналидомид

C

		Леналидомид был		
DRd	0.72 [0.22, 2.31] 70.9%	0.53 [0.22, 1.31] 91.4%	0.42 [0.19, 0.94] 98.2%	
0.52 [0.35, 0.76] 100%	ERd	0.74 [0.28, 1.94] 73.2%	0.59 [0.25, 1.41] 88.5%	
0.52 [0.35, 0.77] 100%	1.01 [0.75, 1.38] 46.2%	KRd	0.80 [0.52, 1.22] 84.7%	
0.36 [0.26, 0.50] 100%	0.70 [0.57, 0.87] 100%	0.69 [0.55, 0.86] 100%	Rd	
Леналидомида не было				

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ