



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

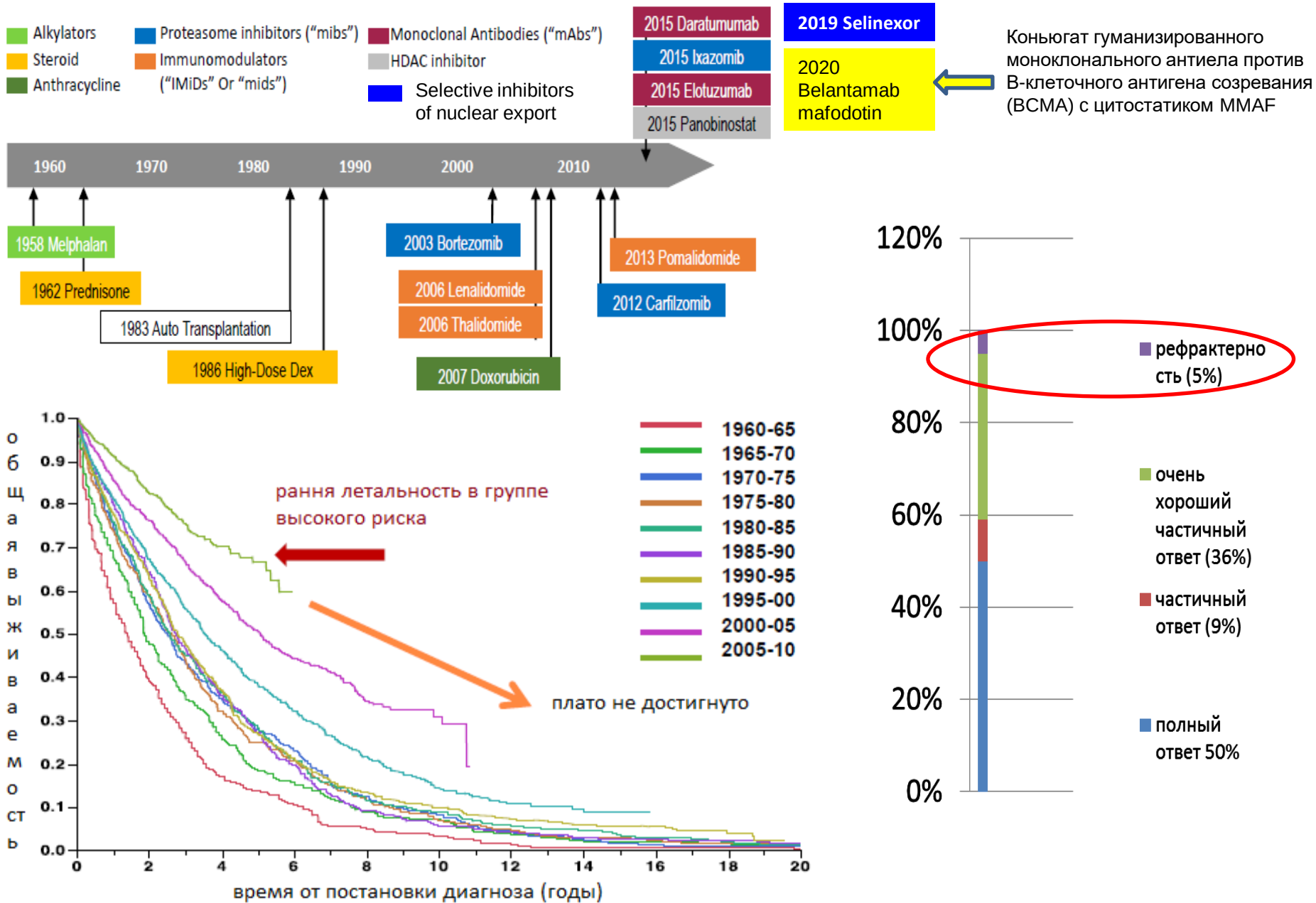


Современные подходы к лечению рефрактерных форм множественной миеломы

Профессор Мельниченко Владимир Ярославович

16 Октября 2020

CP-185183



Рефрактерная миелома (дефиниция)

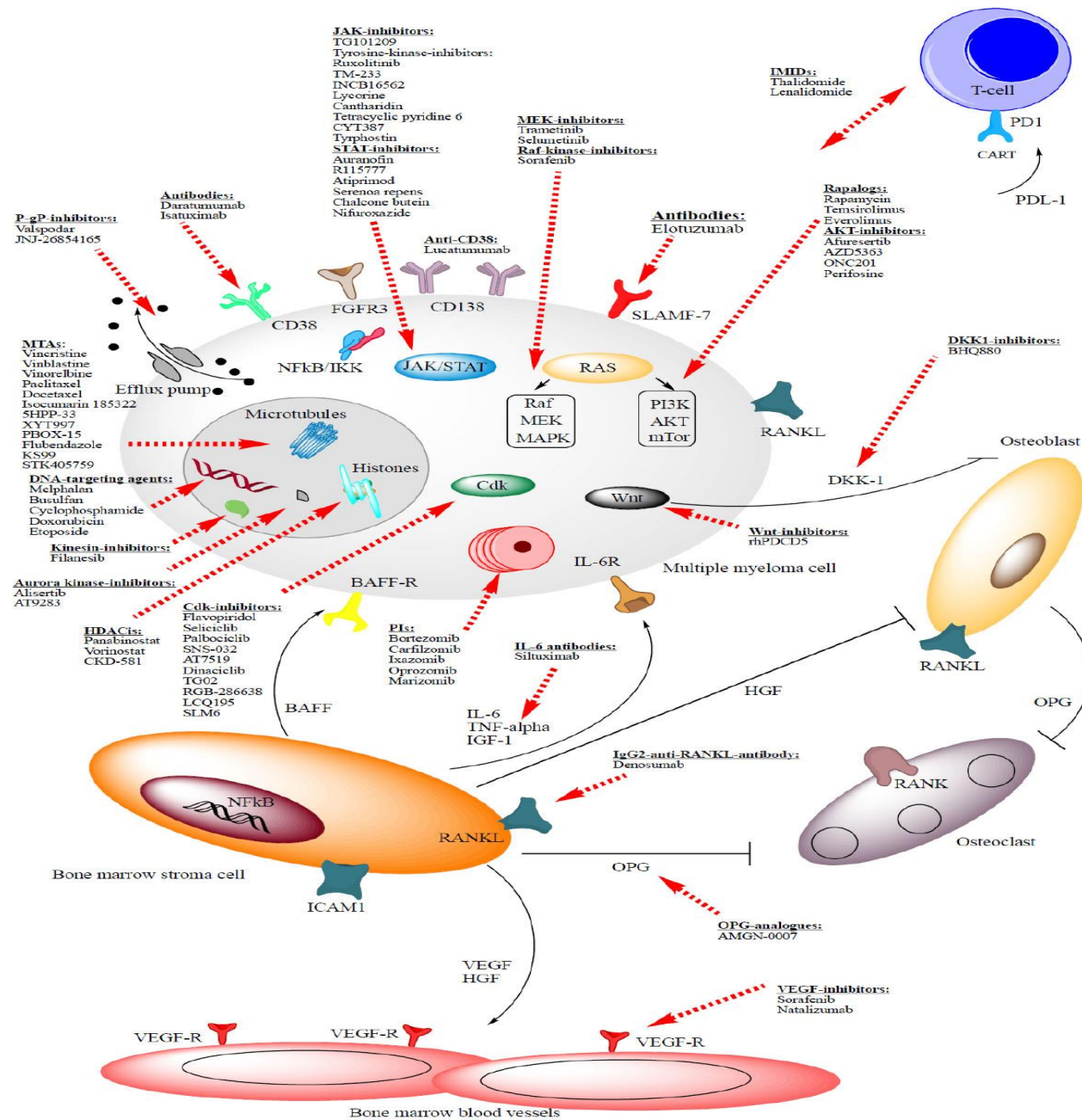
Рефрактерная миелома - отсутствие минимального ответа на терапию или прогрессирование в течение 60 дней после ее окончания:

-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 больше чем минимальным эффектом

IMWG, 2015

**Минимальный ответ -снижение количества сывороточного М-протеина >25%, но <49% и снижение М-протеина в суточной моче на 50-89%. Дополнительно, если в дебюте отмечались мягкотканые плазмоцитомы, необходимо уменьшение их размера на 25-49%. Нет увеличения размеров или количества литических костных повреждений (развитие компрессионных переломов не исключает ответа).*



ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ 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 микро-РНК, модулирующих экспрессию белков, регулирующих транспорт лекарств, выживаемость и апоптоз опухолевых клеток

Клональная эволюция клеток ММ

Гиперэкспрессия гена протеасом PSMD4 **выявляется в регионе хромосомы 1q21** - связана с резистентностью к бортезомибу

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

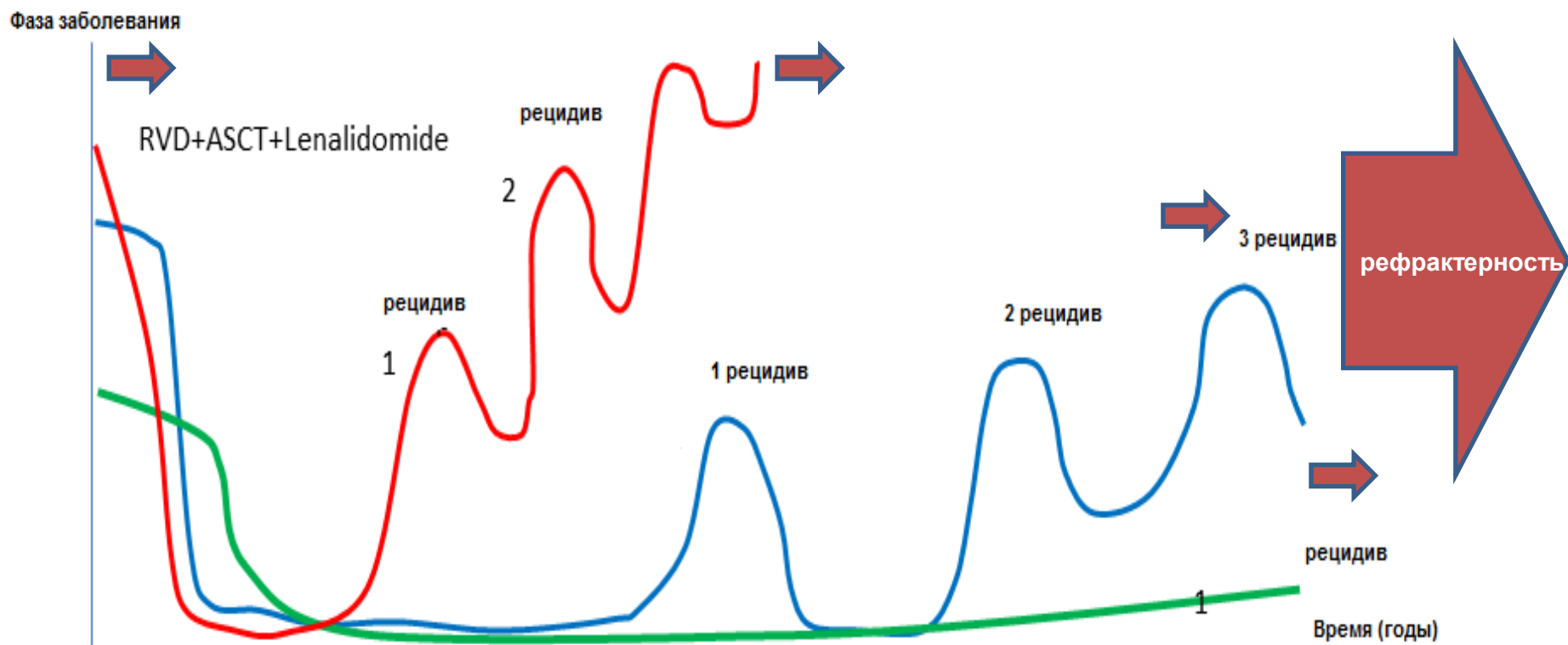
Селекция опухолевых стволовых клеток

- ▼ Клетки ММ могут демонстрировать свойства стволовых клеток.
- ▼ Экспрессия на клетках ММ маркеров В-клеток памяти CD20 и CD27 из периферической крови может увеличивать клоногенный рост клеток.
- ▼ Способность стволовых клеток миеломы к замедленному делению

Фармакокинетика препаратов

- Экспрессия Р-гликопротеида кодируемая геном MRD1
- Другие гены лекарственной резистентности BCRP, ABCC4, SLC29A2

Рецидивирующая/рефрактерная множественная миелома не одно ЗАБОЛЕВАНИЕ – гетерогенная по клиническому течению, биологии, молекулярно-генетическим особенностям группа заболеваний



Механизмы рефрактерности к основным лекарственным препаратам

Алкилирующие агенты – экспрессия гена *MAGE-A*

Глюкокортикоиды – мутация рецептора *NR3C1*, *RASD1*

Ингибиторы протеасом – мутация $\beta 5$ субъединицы протеасомы (*PSMB5*), активация синтеза серина, мутация *+1q21*, низкая экспрессия *TJP-1* протеина

Иммуномодуляторы – мутация *цереблona*

Моноклональные антитела (*CD38*) – активация комплемент-ингибиторных белков *CD55* и *CD59*

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа - мутация $\beta 2$ микроглобулина – способствует предотвратить распознавание клеток миеломы *CD8+* лимфоцитами

Эффективность повторного назначения бортезомиба при лечении рецидивов/рефрактерной ММ

Программы терапии/ ответ %	ПР	ЧР	Минимальный ответ	Стабилизация	Прогрессирование
VD (n=46)	19,5	37	9	19,5	12
VMP (n=45)	18	36	18	15	15
VCD (n=21)	19	33,5	19	19	13
PAD (n=18)	33,2	33,2	17	11	9,5
ВСЕГО (n=130)	21	35	17	17	5,6

Определение двойной и более рефрактерности

- **Двойная рефрактерность (51%):**
 - 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 (12%):**
 - Рефрактерность к двум различным ИП + одному ИМ
 - или
 - Рефрактерность к одному ИП + двум различным ИМ
- **Тетра рефрактерность (2%):**
 - Рефрактерность к любой комбинации из двух различных ИП и двум различным ИМ
- **Пента рефрактерность (<1%):**
 - Тетра рефрактерность + рефрактерность к CD 38 mAb

Рецидивы неизбежны у всех больных множественной миеломой

Каждый последующий рецидив протекает более агрессивно, чем предыдущий, что 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)

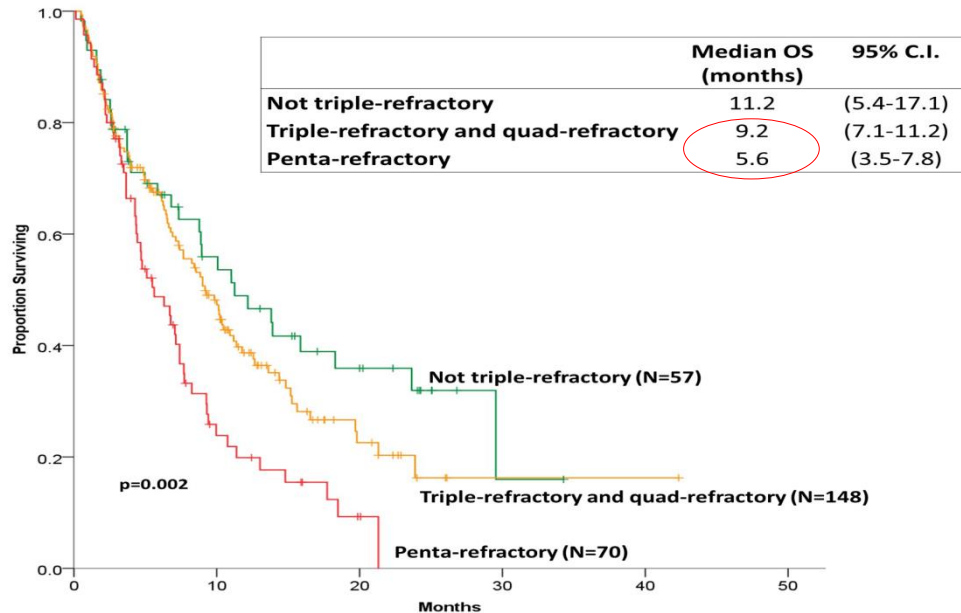
Бортезомиб
(Kumar S.K. et al. Leukaemia 2012;26: 149-157)

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



Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Outcomes after Therapy Failure: MAMMOTH study

Figure Median OS after T₀



N=275

Возраст 27-90 (65 лет)

55%- М, 45% -Ж

Количество линий терапии

1-16 (4)

ауто-ТКМ 72%

Рефрактерность:

- Леналидомид-77%
- Помалидомид -65%
- Бортезомиб - 68%
- Карфилзомиб - 47%
- Даратумумаб -93%

Table Best response to subsequent lines of therapy (post T₀)

Line of therapy, post T ₀		1st	2nd	3rd	4th	5th
No. of patients in regimen	N	249	158	87	47	27
Overall response rate (≥PR)	n (%)	78 (31.3)	34 (21.6)	22 (25.2)	9 (19.1)	5 (18.5)
PD	n (%)	66 (26.5)	54 (34.2)	27 (31.0)	18 (38.3)	8 (29.6)
SD	n (%)	84 (33.7)	43 (27.2)	27 (31.0)	12 (25.5)	13 (48.1)
PR	n (%)	51 (20.5)	24 (15.2)	20 (23.0)	8 (17.0)	1 (3.7)
VGPR	n (%)	22 (8.8)	9 (5.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (14.8)
CR/sCR	n (%)	5 (2.0)	1 (0.7)	1 (1.1)	1 (2.1)	0 (0.0)
n.a.	n (%)	21 (8.4)	27 (17.1)	10 (11.5)	7 (14.9)	1 (3.7)

[PD- Progressive Disease; SD – Stable Disease; PR – Partial Response; VGPR – Very Good Partial Response; CR/sCR – Complete Response/Stringent Complete Response; n.a. – not available]

Факторы, влияющие на выбор терапии у пациентов с рефрактерными формами ММ

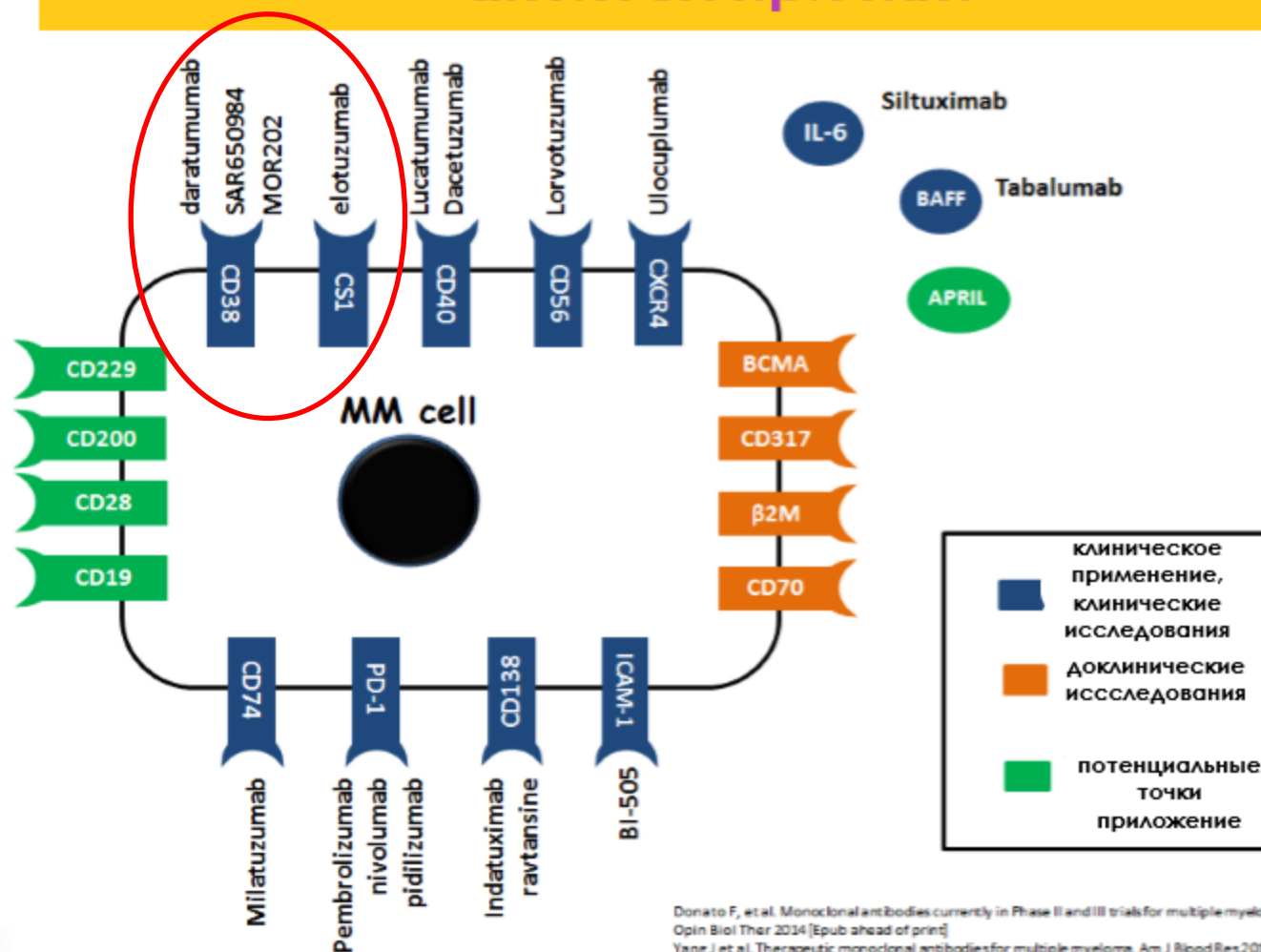
Качество и длительность ответа на терапию - наиболее важные прогностические факторы при лечении рецидивирующей/рефрактерной миеломы

Пациент	Заболевание	Лечение
▼ Возраст ▼ Общесоматический статус ▼ Почечная недостаточность ▼ Недостаточность костного кроветворения ▼ Предшествующая миелосупрессия ▼ Токсичность терапии ▼ Нейропатия ▼ Коморбидность ▼ Кардиальные ▼ Диабет	▼ Статус риска ▼ Высокий ▼ Средний ▼ Стандартный ▼ Агрессивность рецидива ▼ Быстрый рост М-протеина ▼ Повреждение органов ▼ Плазмоклеточная лейкемия ▼ Экстрamedуллярная ММ ▼ Повышенный $\beta 2$-микроглобулин ▼ Сниженный альбумин ▼ Цитогенетические нарушения ▼ Ответ на предшествующую терапию ▼ Глубина ▼ Длительность	▼ Рефрактерность к предшествующей терапии ▼ Моноагент vs. комбинация ▼ Метод введения препарата ▼ Токсичность ▼ Миелосупрессия ▼ Нейропатия ▼ Тромбоз ▼ ЖКТ непереносимость ▼ Риск вторичной первичных новообразований

ПРЕПАРАТЫ НОВЫХ ГЕНЕРАЦИЙ В ЛЕЧЕНИИ РЕФРАКТЕРНОЙ 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 P<0.01	11.9 vs 7.8 P<0.01
TOURMALINE-ММ1 (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-ММ (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

Точки приложения моноклональных антител при ММ



Donato F, et al. Monoclonal antibodies currently in Phase II and III trials for multiple myeloma. Expert Opin Biol Ther 2014 [Epub ahead of print]
 Yang J et al. Therapeutic monoclonal antibodies for multiple myeloma. Am J Blood Res 2011;1:22-33
 Mateo G, et al. Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: A study by the PETHEMA/GEM Cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy
 Atanackovic D, et al. Surface molecule CD229 as a novel target for the diagnosis and treatment of multiple myeloma. Haematologica 2014;96:1512-20.

Lonial et al, Leukemia 2015

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

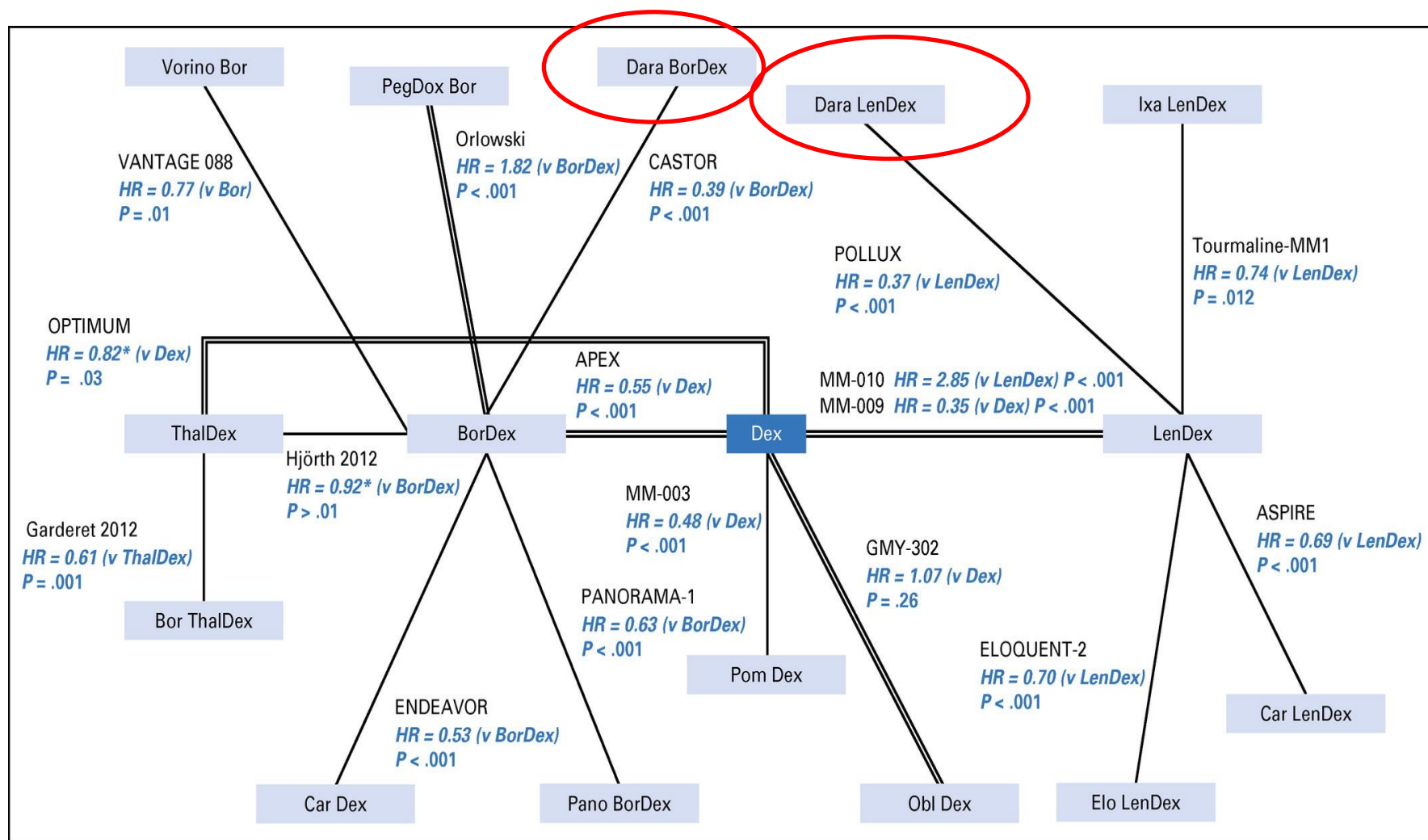
Сокращение популяции
иммуносупрессорных клеток

ГИБЕЛЬ МИЕЛОМНОЙ КЛЕТКИ

ДАРЗАЛЕКС
(даратумумаб) CD38

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.

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

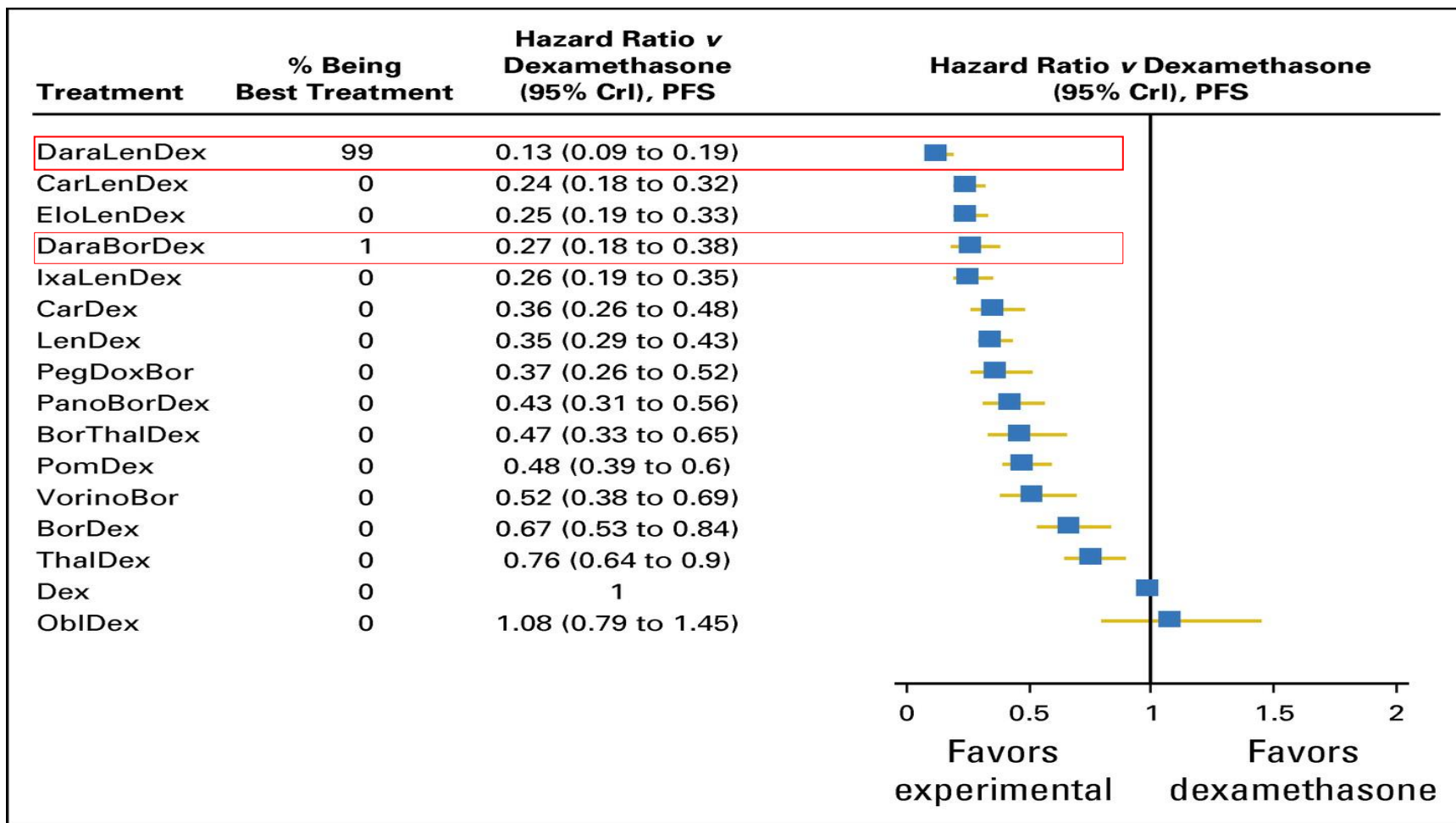


DaraLenDex



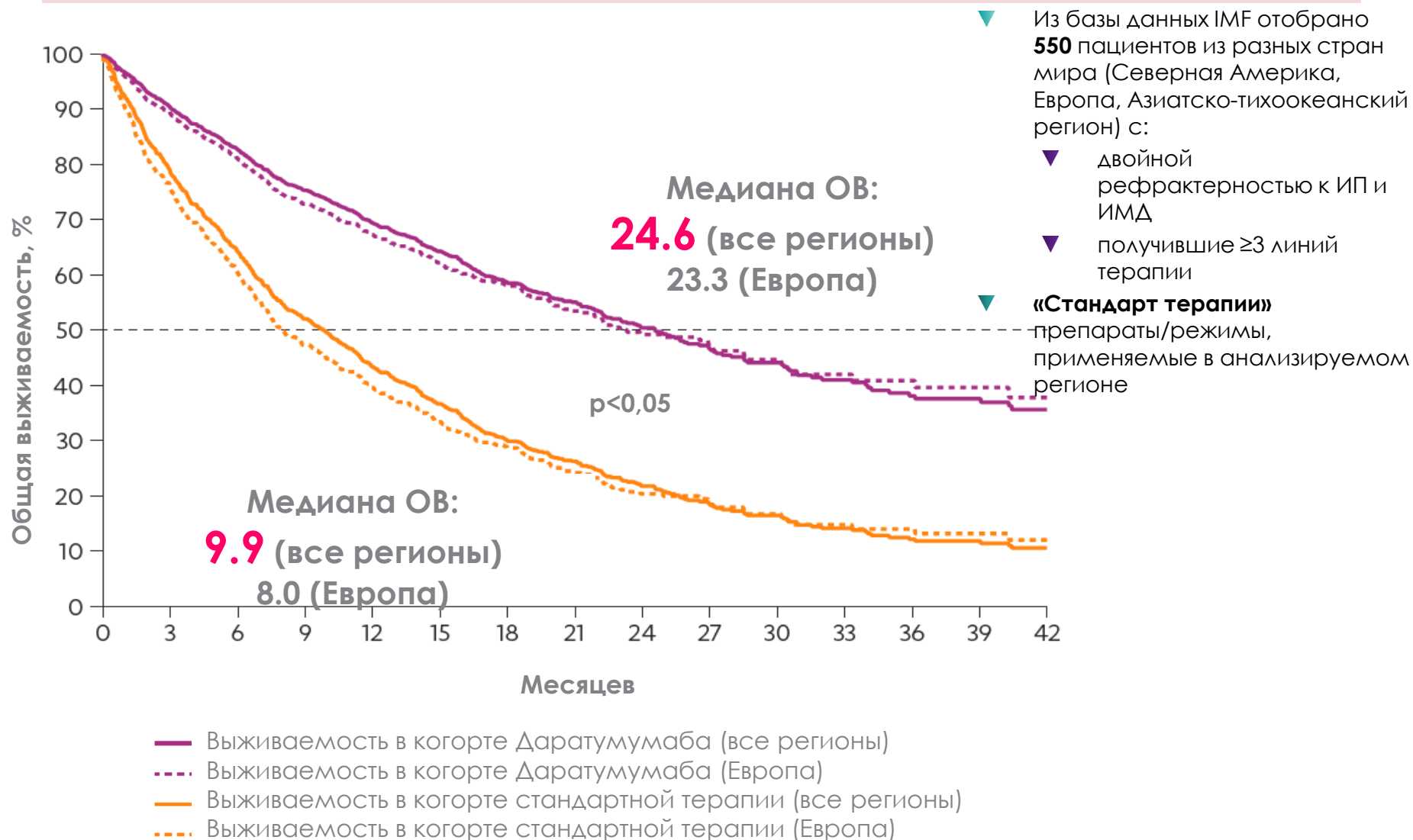
риск прогрессии и летальности на
87% vs Dex
81% vs VelDex
63% vs LenDex

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

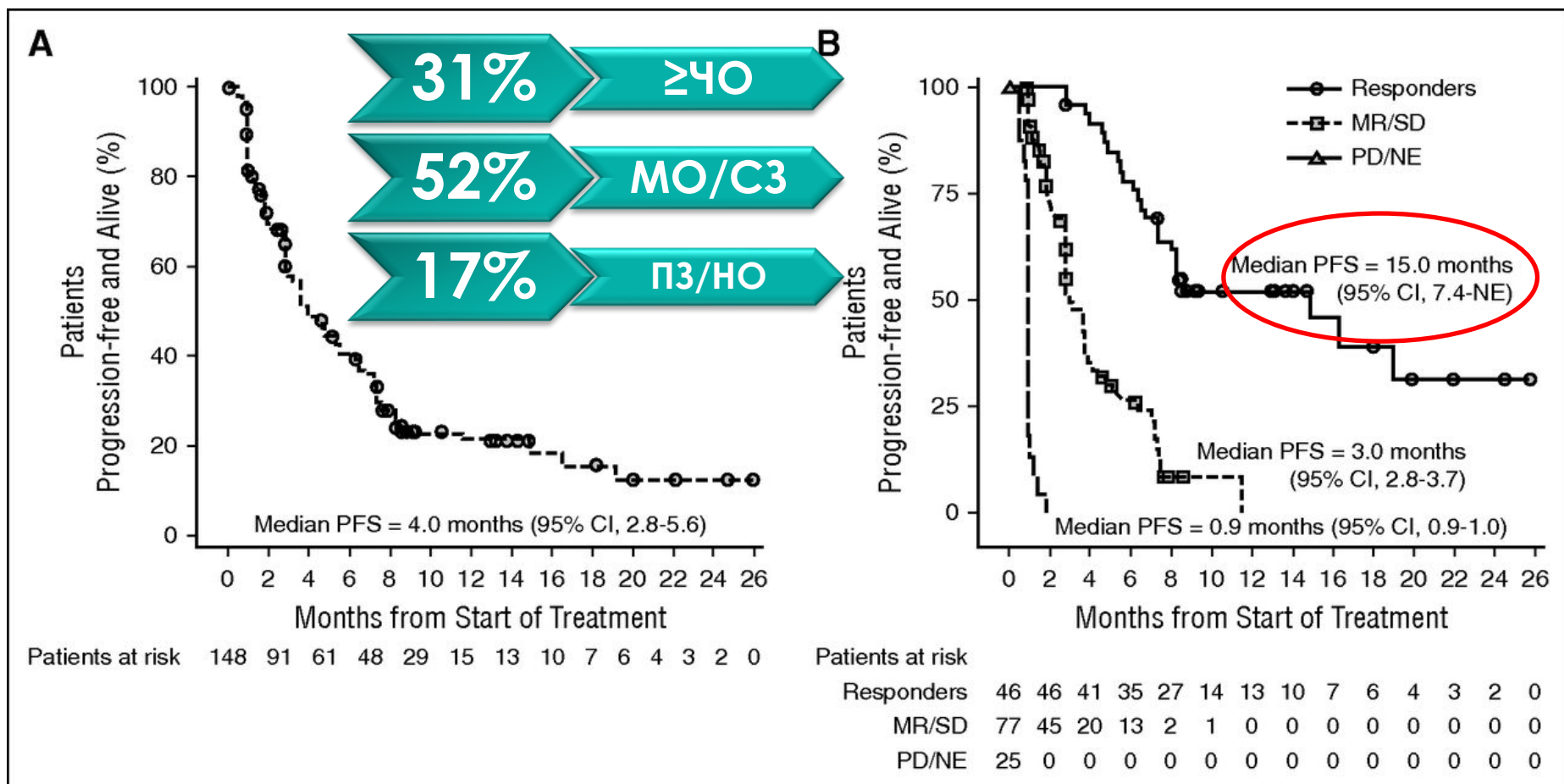


Forest plot of network meta-analysis results. Bor, bortezomib; Car, carfilzomib; CrI, credible interval; Dara, daratumumab; Dex, dexamethasone; Elo, elotuzumab; Ixa, ixazomib; Len, lenalidomide; Obl, oblimersen; Pano, panobinostat; PegDox, pegylated liposomal doxorubicin; PFS, progression-free survival;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

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

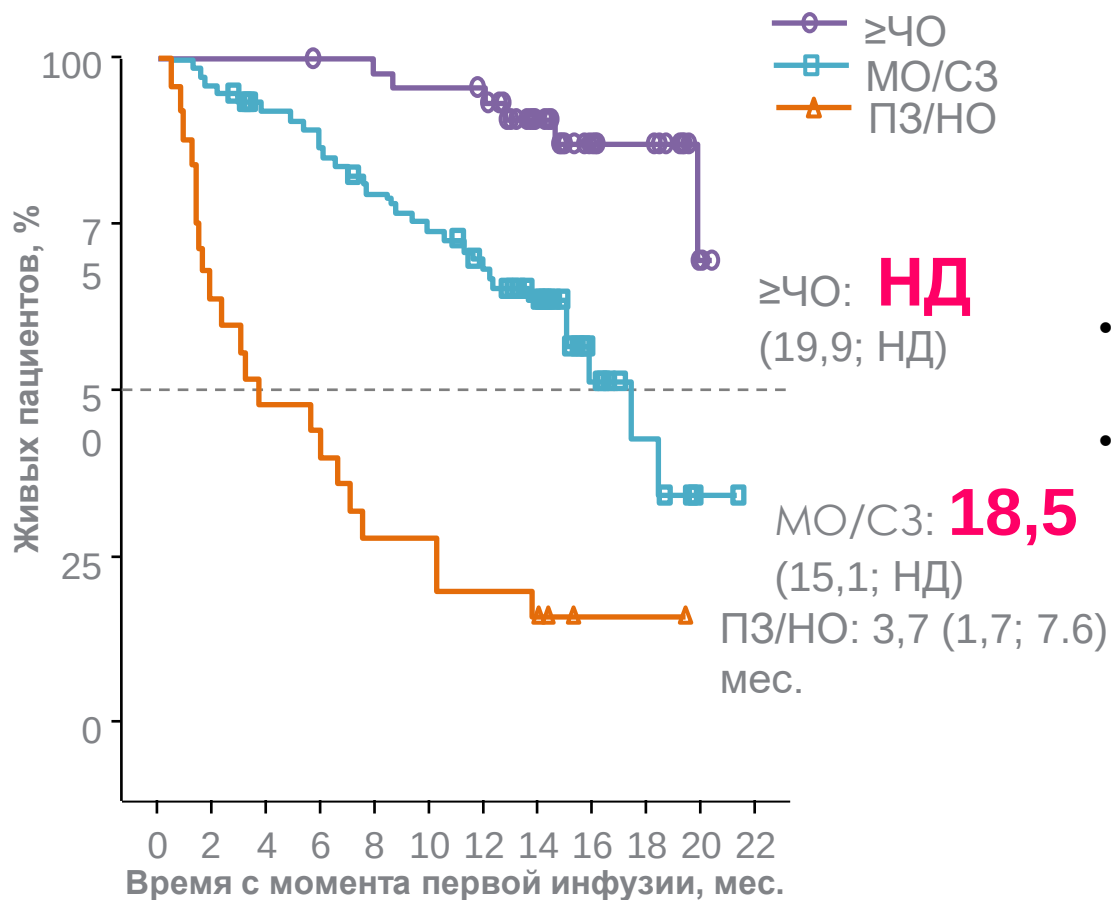


Эффективность ДАРАТУМУМАБА (ДАРЗАЛЕКСА) в монотерапии у предлеченных больных ММ (2-14 линий терапии, медиана 5, n=550)



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 – 44 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 ДАРАТУМУАБА 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)

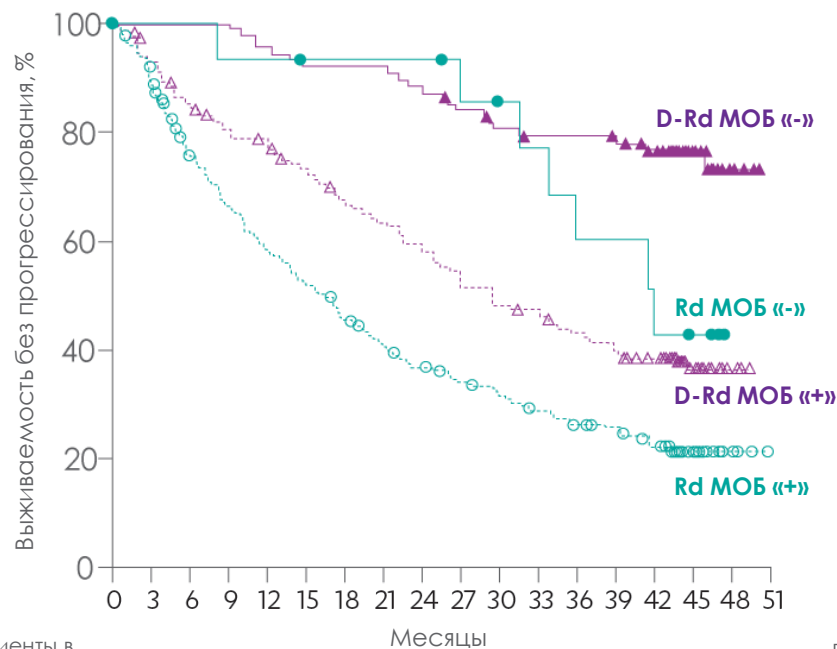
Уровни устойчивой МОБ-негативности

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

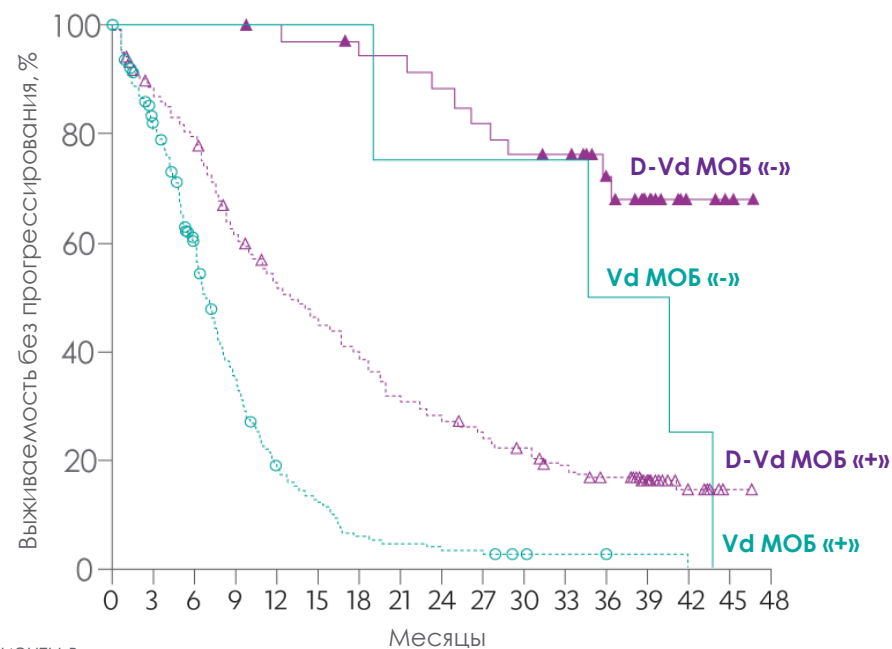
Значительно больше пациентов достигает устойчивой МОБ-негативности при применении комбинаций с препаратом **ДАРЗАЛЕКС**

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

POLLUX

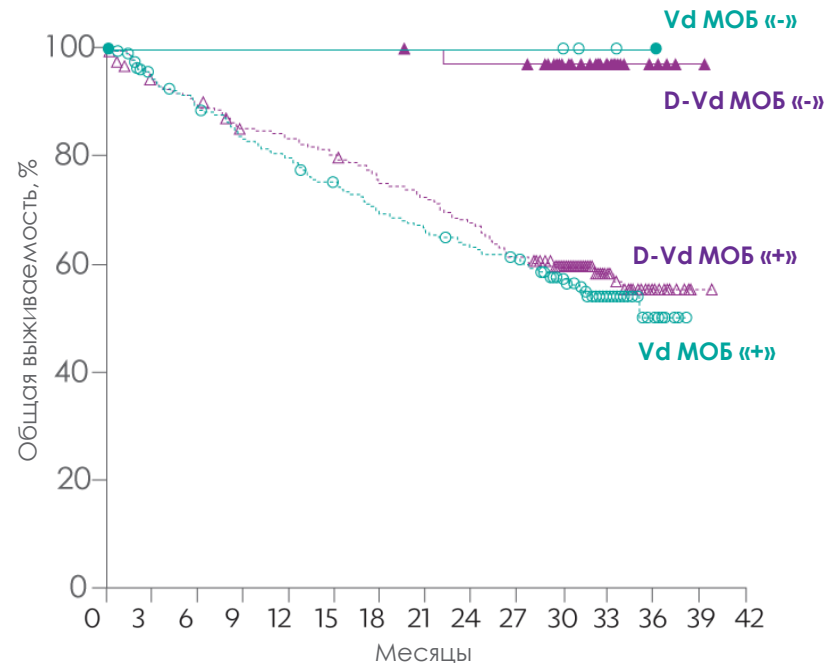


CASTOR



Преимущество в ВБП у пациентов, достигших МОБ-негативности 10^{-5}

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



Пациенты в группе риска	МЕСЯЦЫ													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Vd МОБ («-»)	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	2	1	0
DVd МОБ («-»)	35	35	35	35	35	35	35	34	33	33	21	12	4	1
Vd МОБ («+»)	243	215	202	188	180	168	155	147	140	134	96	38	10	0
DVd МОБ («+»)	216	196	190	176	172	166	154	148	139	126	94	42	12	1

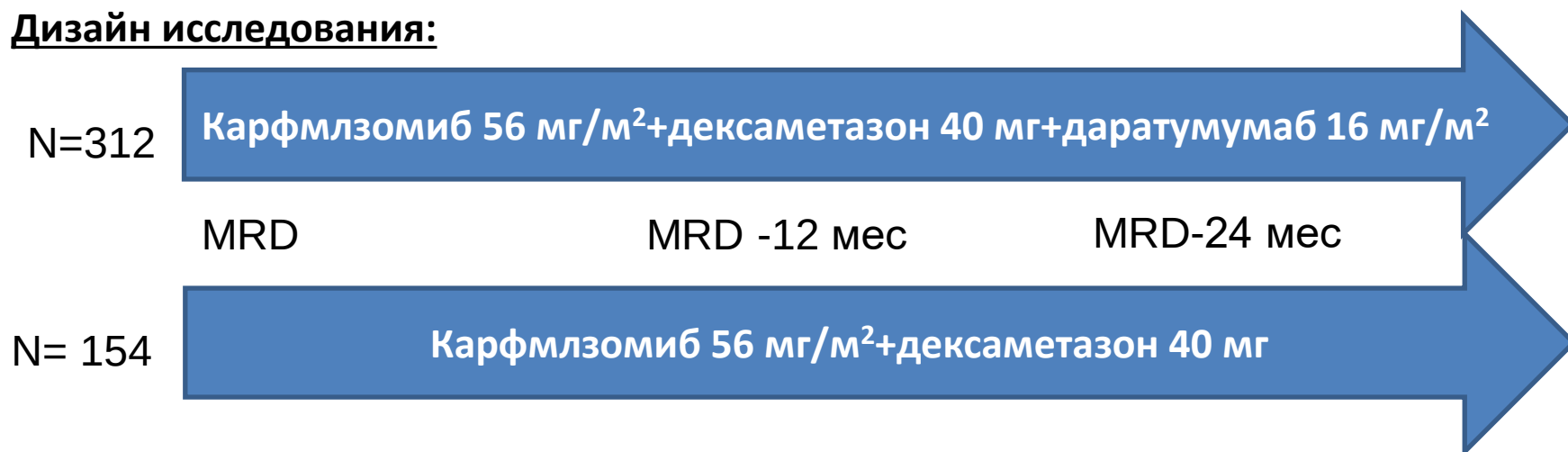
Преимущество в ОВ у пациентов, достигших МОБ-негативности 10^{-5}

CONDOR: Карфилзомиб, дексамедазон ± Даратумумаб при рецидиве/рефрактерной ММ (n=466)

Критерии включения:

- рецидив/рефрактерность ≥ 1 линии (рефрактерность к бортезомибу 28,2%/30,5%; рефрактерность к ревлимиду 31,7%/35,7%)
- 1-3 линии терапии
- ≥ 4 Р после ≥ 1 линии
- ECOG 0-2
- $ClCr \geq 20$ мл/мин
- ФВЛЖ $\geq 40\%$

Дизайн исследования:



Ответ на терапию	<i>KdD</i> (n=312)	Kd (n=154)
Общий ответ	84.3	74.7
Очень хороший частичный ответ	69.2	48.7
Полный ответ или и >	28.5	10.4
MRD (-) в течение 12 мес.	17.6	3.9
MRD(-) полный ответ 12 мес.	12.5	1.3
Хороший MRD (-) полный ответ X	13.8	3.2

Комбинация KDd является эффективной схемой лечения пациентов с рецидивом/рефрактерностью в том числе двойной рефратерностью, позволяющей снизить риск прогрессирования или смерти на 37% и сохранять глубокие ответы. Показатели негативной МРБ в группе KDd в 10 раз превышают показатели в группе без даратумумаба. Выживаемость без прогрессирования была в 2,5 раза выше при добавлении даратумумаба.

Usmani , ASH 2019 abst.LBA6

EQUULEUS: Помалидомид, Дексаметазон, Даратумумаб при рефрактерной ММ (N=103)

Помалидомид 4 мг 1-21

Дексаметазон 40 мг 1,8,15,22

Даратумумаб 16 мг/кг 1,8,15,22, цикл 1 и 2; 1,15 цикл 3-6; 1 цикл 7 и >

Статус рефрактерности: IP -9 (9%)

IMiD -21 (20%)

IP+IMiD -73 (71%)

Количество линии терапии: 1 -3 (3%)

2 -22 (21%)

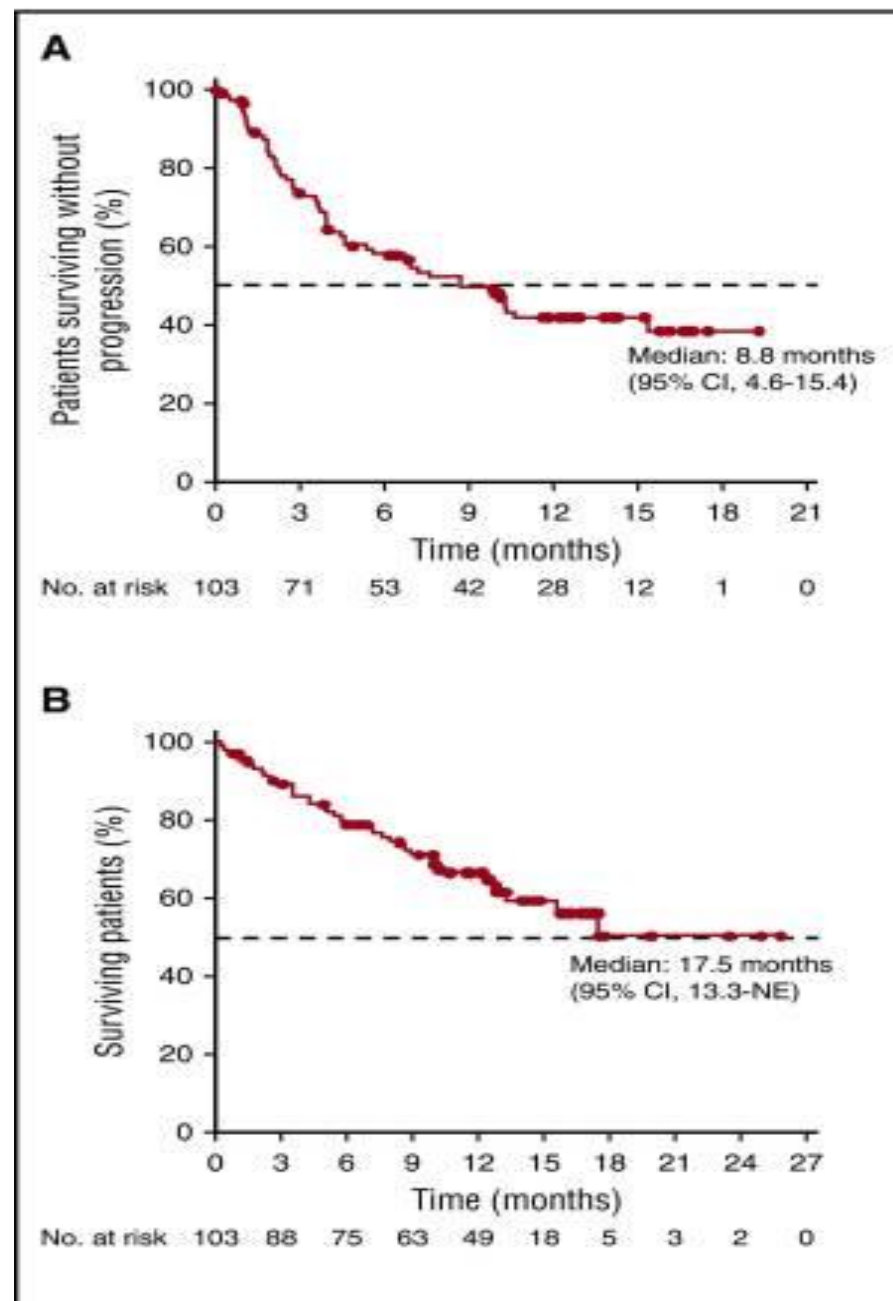
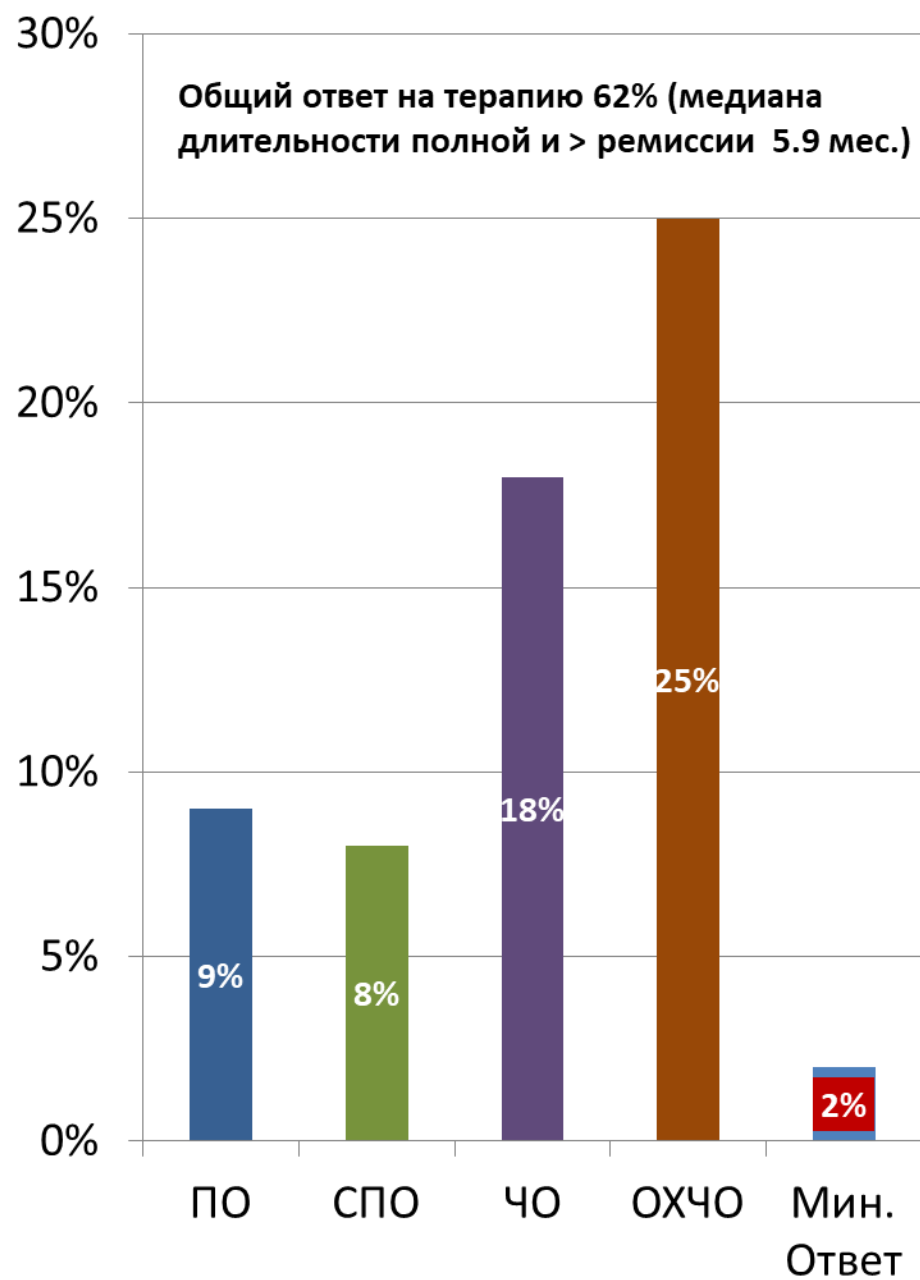
3 -25 (24%)

>3 -53 (52%)

АТКМ -76 (74%)

Цитогенетический риск: стандартный 65 (75%)

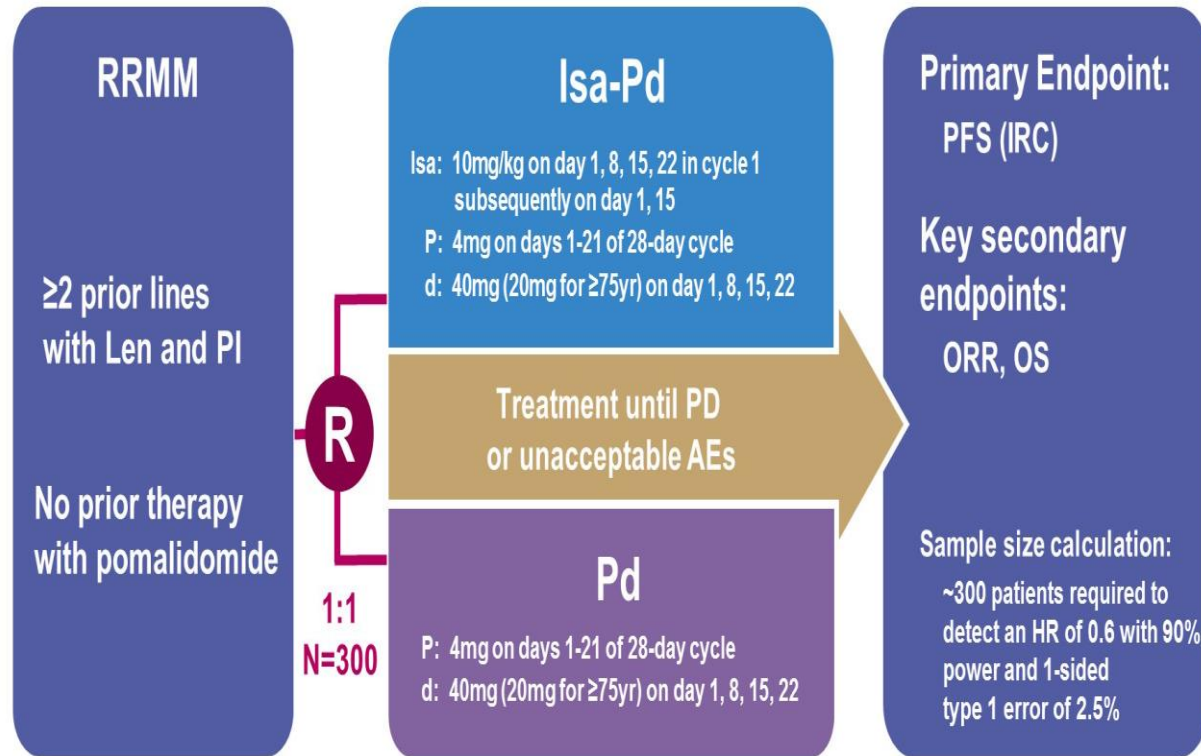
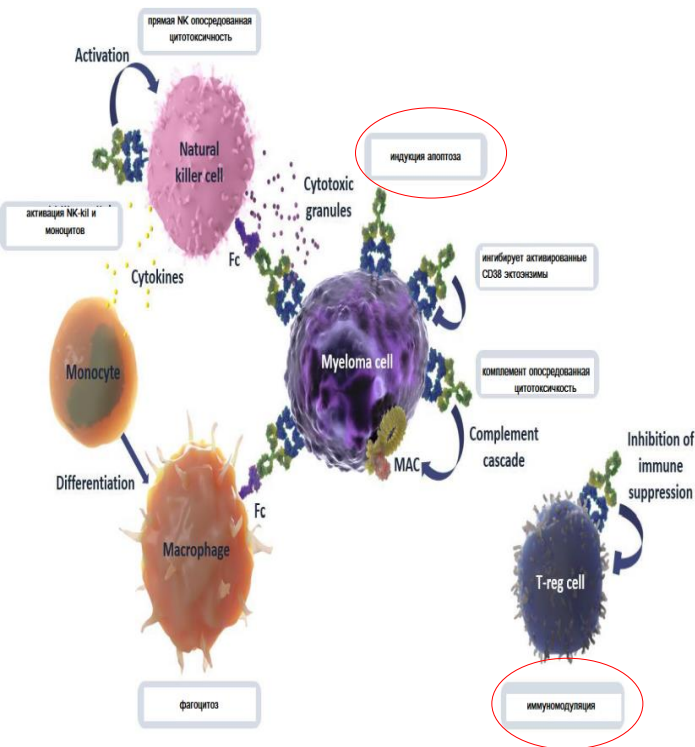
высокий 22 (25%)



- ▼ 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 показано в случаях двлйной рефрактерности (IP, IMDIm)
- ▼ 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

Изатуксимаб

Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study.



ICARIA-MM study: EFC14335; NCT02990338

AE, adverse event; d, dexamethasone; HR, hazard ratio; IRC, independent review committee; Isa, isatuximab; ORR, overall response rate; OS, overall survival; P, pomalidomide; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; R, randomization

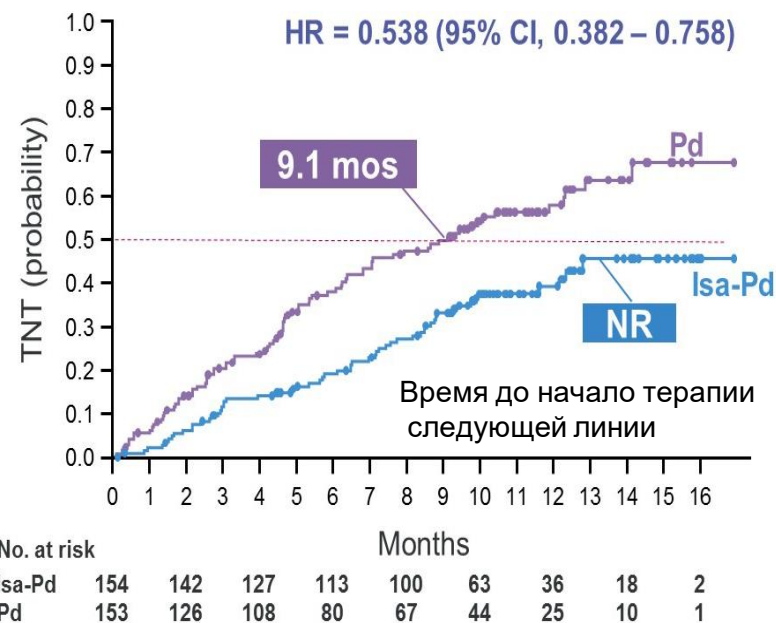
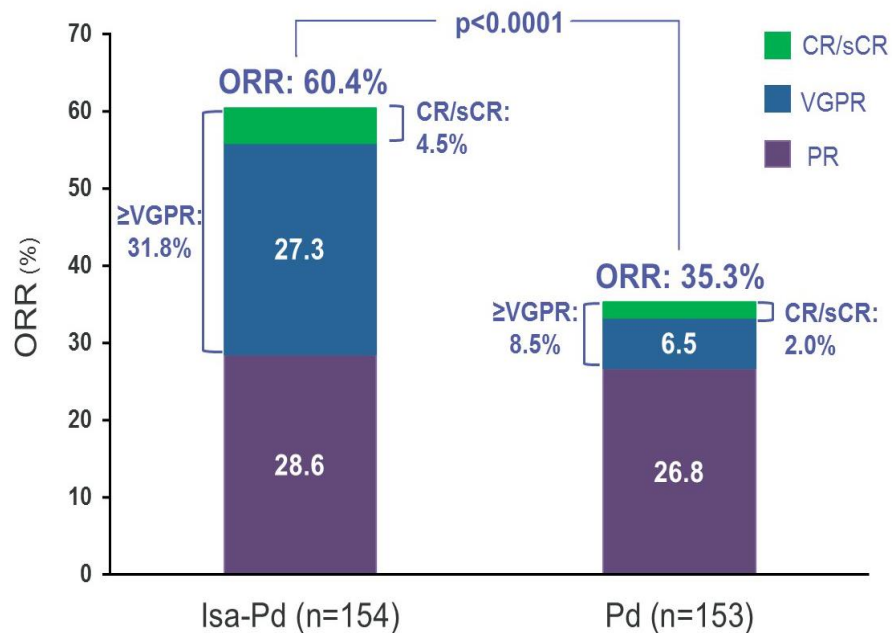
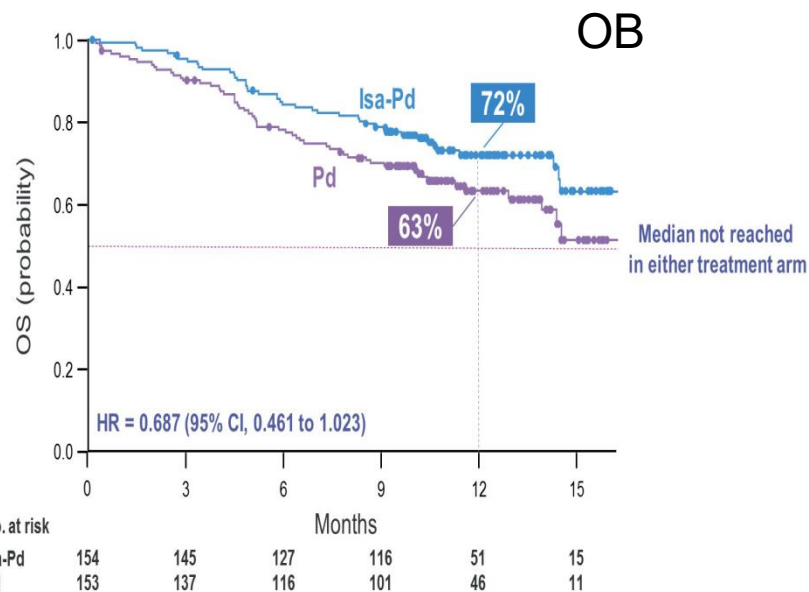
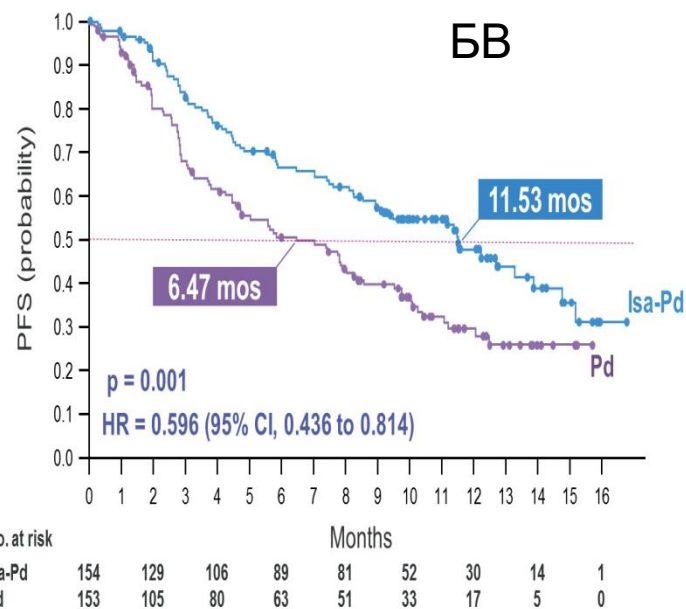
Lancet. 2019 Dec 7;394(10214):2072

Richardson PG, et al. *Future Oncol* 2018;14:1035-47

Предшествующая терапия и статус рефрактерности (ICARIAmm)

Характеристика	Isa-Pd (n=154)	Pd (n=153)
Медиана линий терапии	3(2-11)	3(2-10)
% PI	100	100
% IMiD	100	100
% алкилирующие агенты	90.3	96.7
% ASCT	53.9	58.8
% ref IMiD	95.5	95.5
% ref PI	76.6	75.2
% ref IMiD+IP d	73.4	71.9

Lancet. 2019 Dec 7;394(10214):2072

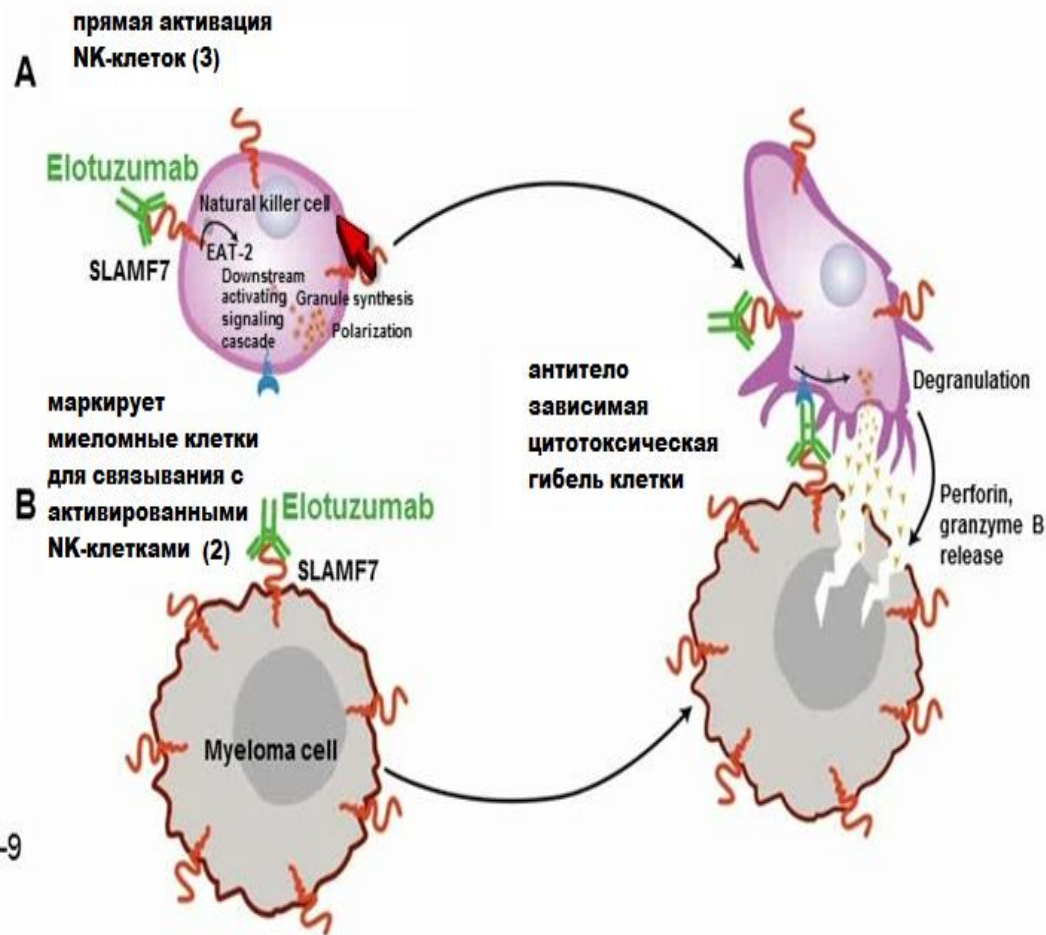


Элотузимаб

**Гуманизированное IgG1
иммуностимулирующее
моноклональное антитело к
сигнальному белку активации
лимфоцитов 7 с высокой
экспрессией на миеломных
клетках и NK -клетках и не
экспрессируется на нормальных
клетках (1)**

1. Hsi ED et al. *Clin Cancer Res* 2008;14:2775–84
2. Collins SM et al. *Cancer Immunol Immunother* 2013;62:1841–9
3. Guo H et al. *Mol Cell Biol* 2015;35:41–51

SLAMF7 = Signaling Lymphocyte Activation Molecule-F7



ELOQUENT3

Характеристика больных

- рефрактерность к IP 78% и 82%
- рецидив/рефрактерность к IP 22% и 14%
- рефрактерность IP и Len 68% и 72%
- рецидив/рефрактерность к IP и Len 0% и 5%

Предшествующая терапия

- Бортезомиб -100%
- Леналидомид 98%/100%
- Мелфалан 63%/63%
- Талидомид 42%/33%
- Доксорубин 30%/26%
- Карфилзомиб 15%/28%
- Иксазомиб 8%/4%
- Даратумума 2%/4%

R

(N=60)

Элатузумаб 10 мг/кг
1,8,15,22 1-2, 20 мг/кг 3 и >
Помалиномид 4 мг 1-21
Дексаметазон 40 мг (<75 лет) и 20 мг (>75 лет) 1,8,15, 22

Лечение до прогрессии или непереносимости

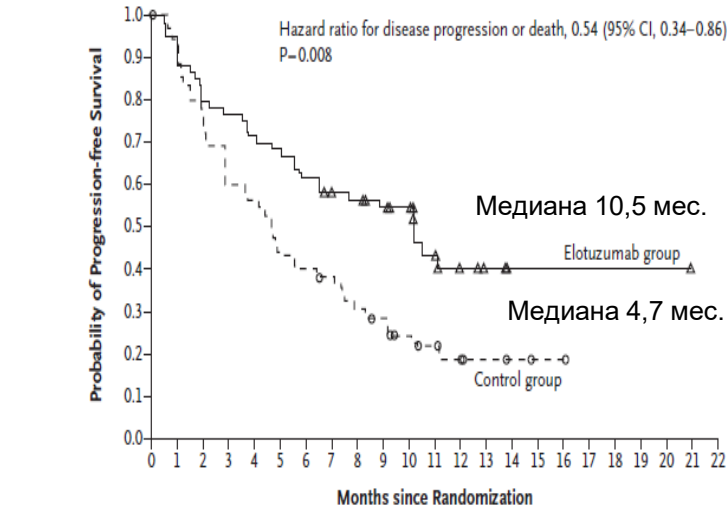
(N=57)

Помалиномид 4 мг 1-21
Дексаметазон

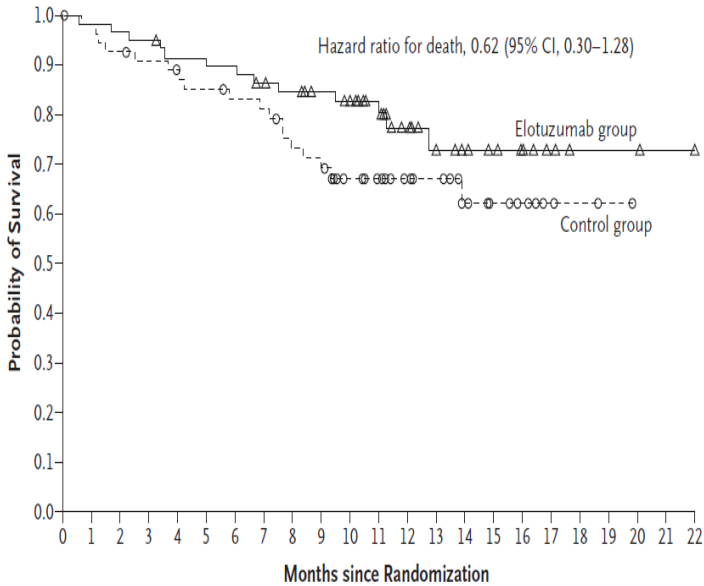
Оценивалась:

- Беспрогрессивная выживаемость
- Общая выживаемость
- Полнота ответа на терапию
- Токсичность

Progression-free Survival



No. at Risk	60	54	48	46	43	41	37	33	32	27	25	15	7	4	1	1	1	1	1	1	0
Elotuzumab group	67	51	47	43	41	37	33	32	27	25	15	7	4	1	1	1	1	1	1	1	0
Control group	67	51	47	43	41	37	33	32	27	25	15	7	4	1	1	1	1	1	1	1	0



No. at Risk	60	59	58	57	54	53	53	49	48	43	39	33	23	15	13	9	6	4	2	2	2	1	0
Elotuzumab group	67	54	51	49	47	45	43	42	37	35	26	23	19	16	11	8	6	3	2	1	0	0	0
Control group	67	54	51	49	47	45	43	42	37	35	26	23	19	16	11	8	6	3	2	1	0	0	0

Response Category

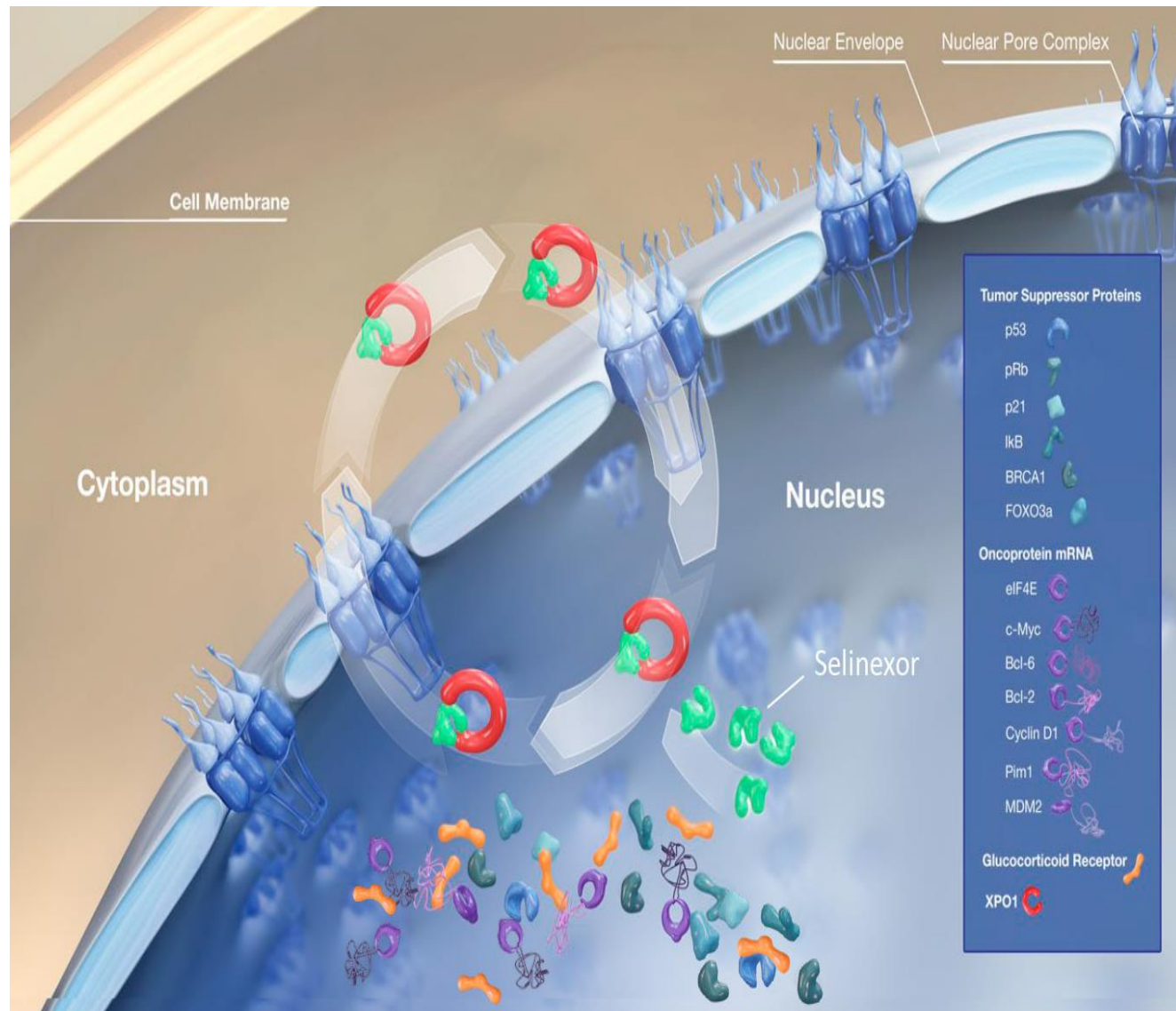
	Elotuzumab Group (N = 60)	Control Group (N = 57)
Overall response — no. (% [95% CI])	32 (53 [40–66])	15 (26 [16–40])
Best overall response — no. (%)		
Stringent complete response	2 (3)	0
Complete response	3 (5)	1 (2)
Very good partial response	7 (12)	4 (7)
Combined response†	12 (20)	5 (9)
Partial response	20 (33)	10 (18)
Minor response	4 (7)	8 (14)
Stable disease	13 (22)	16 (28)
Progressive disease	7 (12)	9 (16)
Response could not be evaluated or was not reported	4 (7)	9 (16)

Event	Elotuzumab Group (N = 60)		Control Group (N = 55)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
number of patients (percent)				
Any adverse event	58 (97)	34 (57)	52 (95)	33 (60)
Nonhematologic adverse events				
Constipation	13 (22)	1 (2)	6 (11)	0
Hyperglycemia	12 (20)	5 (8)	8 (15)	4 (7)
Diarrhea	11 (18)	0	5 (9)	0
Fatigue	9 (15)	0	9 (16)	2 (4)
Bone pain	9 (15)	2 (3)	5 (9)	0
Dyspnea	9 (15)	2 (3)	4 (7)	1 (2)
Pyrexia	8 (13)	0	14 (25)	0
Insomnia	8 (13)	1 (2)	6 (11)	0
Peripheral edema	8 (13)	0	4 (7)	0
Muscle spasms	8 (13)	0	3 (5)	0
Asthenia	7 (12)	1 (2)	5 (9)	2 (4)
Rash	6 (10)	0	6 (11)	1 (2)
Hypokalemia	4 (7)	0	7 (13)	3 (5)
Increased blood creatinine	3 (5)	0	6 (11)	2 (4)
Malignant neoplasm progression	1 (2)	1 (2)	6 (11)	2 (4)
Hematologic adverse events	31 (52)	23 (38)	30 (55)	23 (42)
Anemia	15 (25)	6 (10)	20 (36)	11 (20)
Neutropenia	14 (23)	8 (13)	17 (31)	15 (27)
Thrombocytopenia	9 (15)	5 (8)	10 (18)	3 (5)
Lymphopenia	6 (10)	5 (8)	1 (2)	1 (2)
Adverse events of special interest				
Infections	39 (65)	8 (13)	36 (65)	12 (22)
Nasopharyngitis	10 (17)	0	8 (15)	0
Respiratory tract infection	10 (17)	0	5 (9)	1 (2)
Upper respiratory tract infection	7 (12)	0	8 (15)	1 (2)
Bronchitis	6 (10)	1 (2)	5 (9)	1 (2)
Pneumonia	4 (7)	3 (5)	6 (11)	5 (9)
Herpes zoster infection	3 (5)	0	1 (2)	0
Other adverse events				
Vascular disorders	8 (13)	2 (3)	5 (9)	0
Cardiac disorders	7 (12)	4 (7)	6 (11)	2 (4)
Neoplasms†	1 (2)	1 (2)	12 (22)	6 (11)

Моноклональное антитело	Daratumumab	Isatiximab	Elotusumab
Структура	Человеческий IG-kappa	Химерный IG1-kappa	Человеческий IG1-lambda
Комплемент-зависимая цитотоксичность	+++	+	+
Антитело-зависимая клеточная токсичность	++	++	++
Антитело-зависимый клеточный фагоцитоз	+++	Нет данных	++
Прямое влияние на апоптоз	—	++	—
Опосредованное влияние на апоптоз	+++	+++	+++
Иммуномодулирующий эффект	+	+++	-

SELINEXOR – селективный ингибитор ядерного протеина опухолевой клетки

1. Повышение количества и активности белков супрессоров опухоли в ядре клетки
2. Обратимо блокируя белок экспортин1 (XPO1) ингибирует ядерный экспорт белков – супрессоров опухолевой клетки, регуляторов роста м-РНК онкогенных белков, блокируя экспортин-1 белок
3. Сохраняет активность рецепторов к глюкокортикоидам в ядре клетки



Gupta A., et al. Therapeutic targeting of nuclear inhibition in lung cancer J.Thorac.Oncol. 2017;12(9):1446-1450

Sun O. et al. Inhibiting cancer cell hallmark features through nuclear export inhibition. Signal Transduct. Target Ther. 2016; 1:16010.

Gandhi U.H. et al. Clinical implication of targeting XPO-1 mediated nuclear export in multiple myeloma. Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2018;18(5):335-345.

STORM: фаза 2b эффективности комбинации селинекса и дексаметазона при пента-рефрактерности

N=123/122

(83 /68% документированная пента-рефрактерность)

Возраст - 65.2 (40-86) лет

Высокий цитогенетический риск -65(53%)

Количество линий терапии - 7 (3-18)

Предшествующее лечение:

KPD - 117(96%)

KLPD - 101(83%)

BKPD - 94(77%)

BKLPD - 83(68%)

Selinexor 80 мг 1,3 дни + Dexamethasone 20 мг 1,3 дни
4 цикла до прогрессирования, побочных эффектов или исхода

≥частичный (n=32)

≥минимальный
(n=16)

≥стабилизация
(n=48)

< стабилизация
(n=26)

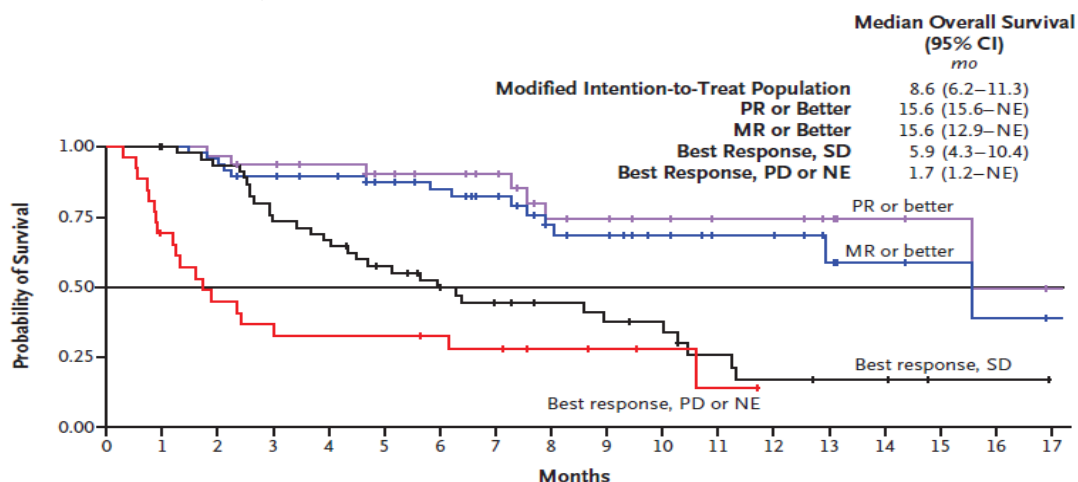
26%

13%

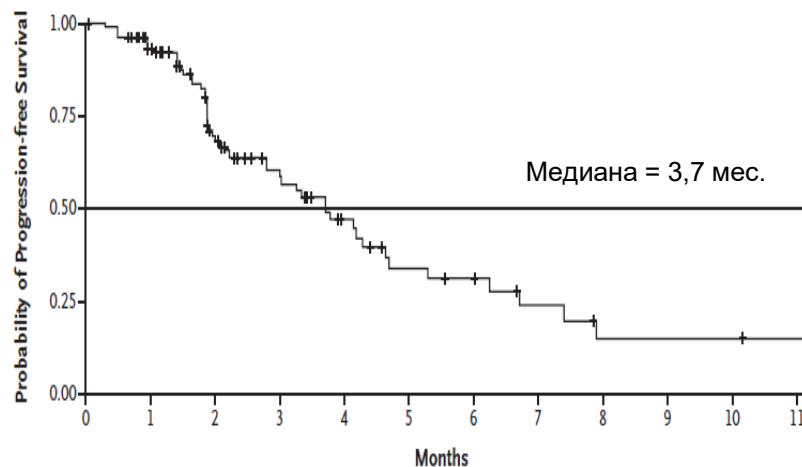
39%

21%

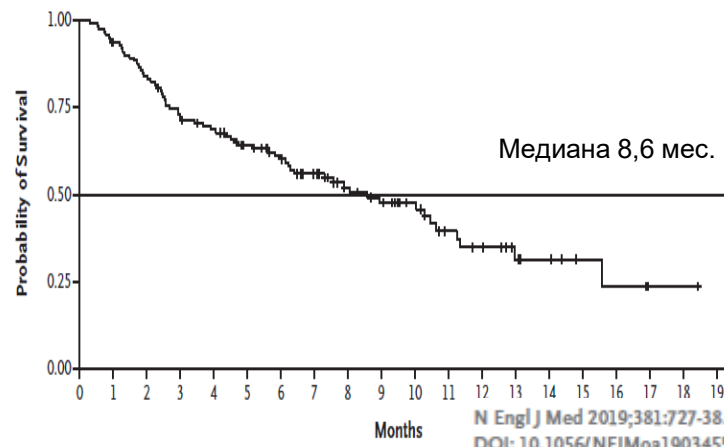
(мед. длит ответа 4,4 мес.)



Progression-free Survival



Overall Survival



Boston: эффективность и безопасность SVd vs Vd при рецидиве/рефрактерности после 1-3 линий терапии MM

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03110562

SVd (n=195)

Selinexor 100 мг 1, 8, 15, 22, 29

Bortezomib 1,3 мг/М² 1, 8, 15, 22

Dexamethasone 20 мг 1,2, 8, 9, 15, 16, 22, 23, 29, 30

VD (n=207)

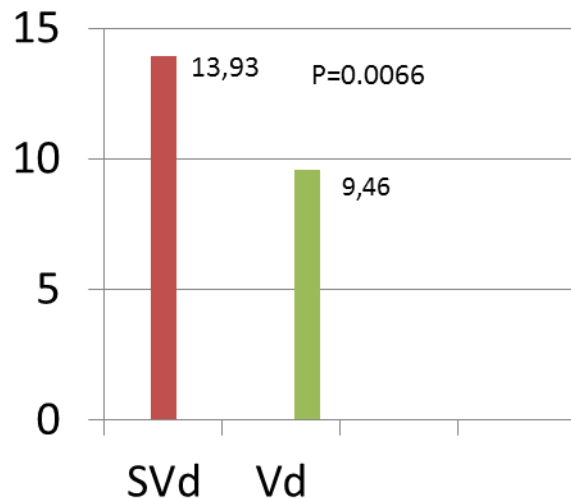
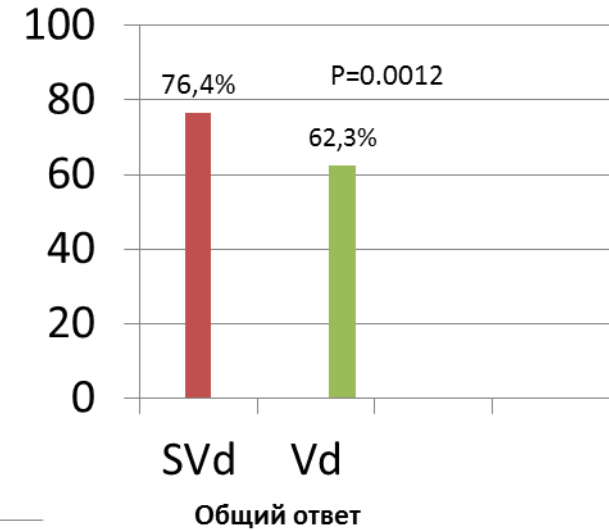
Bortezomib 1,3 мг/М² 1, 8, 15, 22

Dexamethasone 20 мг 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12.

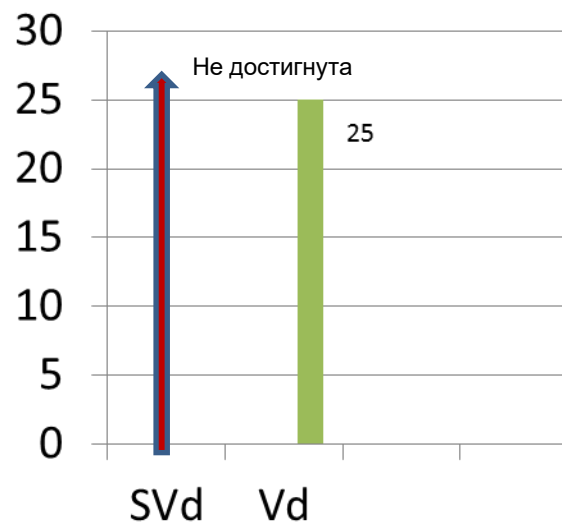
≥ 9 циклов 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23, 29, 30

прогрессия рефрактерность

SVd



Медиана выживаемости без прогрессии (мес.)



Медиана общей выживаемости (мес.)

Dimopoulos MA, Delimpasi S, Simonova M, et al. Initial results of the phase III BOSTON study. [ASCO20 Virtual Scientific Program](#).

[Abstract 8501](#).

STOMP (Selinexor and backbone Treatments Of Multiple Myeloma Patients dosing regimens represent recommended Phase 2 dose in RRM for SRd,SVd,SDd. NCT02343042

SRD (n=24)

Медиана линий
терапии 1 (1-8)
Sel - 60 мг
Rev - 25 мг
dex - 40 мг

SPD (n=45)

Медиана линий
терапии 4 (2-9)
Sel - 60 - 80 мг
Pom - 2-4 мг
dex - 40 мг

SVD (42)

Медиана линий
терапии 3 (1-11)
Sel - 100 мг
Vel - 1,3 мг/м²
dex - 40 - 20 мг

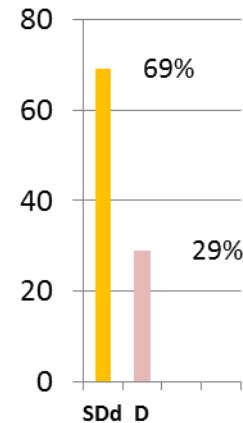
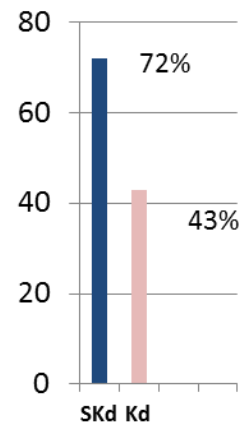
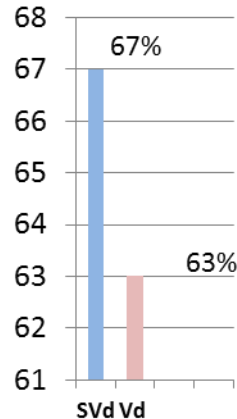
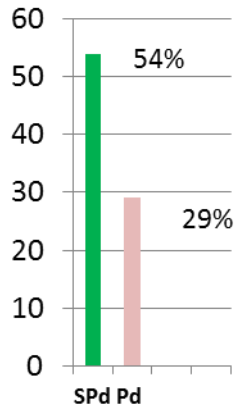
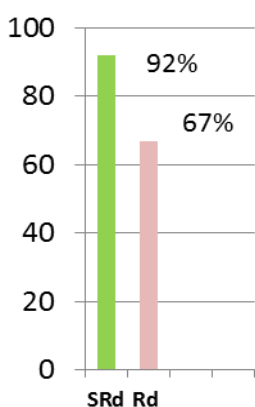
SKd (n=18)

Медиана линий
терапии 4 (1-8)
Sel - 80-100 мг
Кур - 56-70 мг/м²
dex - 40 мг

SDd (n=34)

Медиана линий
терапии 2 (2-10)
Sel - 100 мг
Dara - 16-70 мг/кг
dex - 40 мг/кг

Общий ответ на терапию



медиана выживаемости без прогрессирования (мес.)

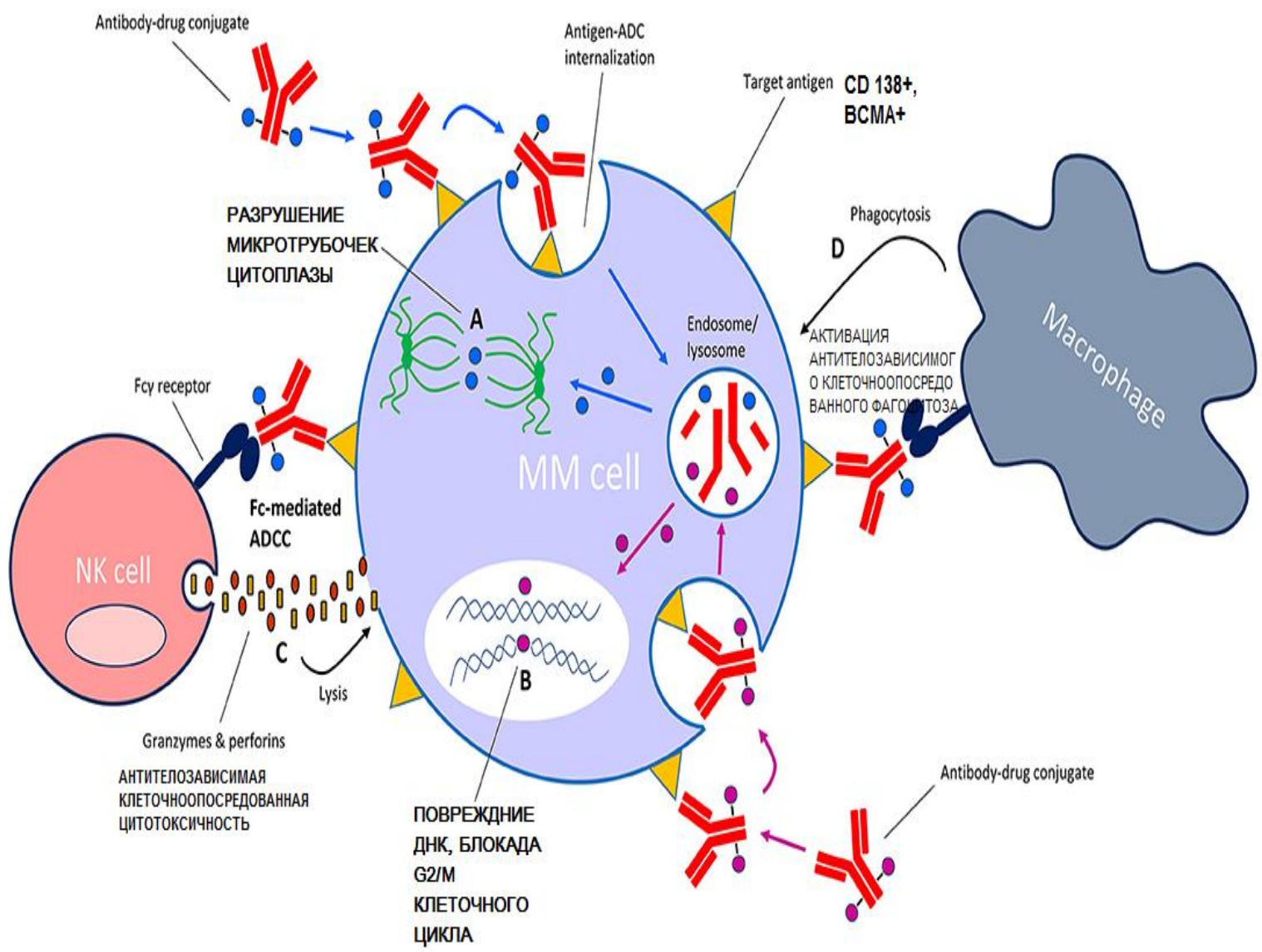
10,3 мес. R-
чувствительные
2,8 мес. R-
рефрактерные

12,2 мес. P-
чувствительные
5,6 мес. P-
рефрактерные

17,8 мес. V-
чувствительные
6,1 мес. V-
рефрактерные

3,7 мес. 6,1 мес. При
двойной
рефрактерности
ОВ=22,4 мес.

Белантамаб мафодотин



Код	Индекс	Статус	Название исследования
DREAMM-1	117159/ NCT02064387	Completed	A Phase I Open-label Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Immunogenicity and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Other Advanced Hematologic Malignancies Expressing BCMA
DREAMM-2	205678/ NCT03525678	Active, not recruiting	A Phase II Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who are Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent and Have Failed Prior Treatment with an Anti-CD38 Antibody
DREAMM-3	207495/ NCT04162210	Recruiting	A Phase III Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) Compared to Pomalidomide plus low-dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma
DREAMM-4	205207/ NCT03848845	Recruiting	A Phase I/II Single Arm Open-Label Study to Explore Safety and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) Administered in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma
DREAMM-5	208887/ NCT04126200	Recruiting	A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) with Innovative Combination Anti-Cancer Treatments in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma

DREAMM-6	207497/ NCT03544281	Recruiting	A Phase I/II Randomized Study to Evaluate Safety, Tolerability and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) Administered in Combination with Lenalidomide plus Dexamethasone (Arm A), or in Combination with Bortezomib plus Dexamethasone (Arm B) in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma
DREAMM-7	207503/ NCT04246047	Recruiting	A Phase III Study of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) Administered in Combination with Bortezomib plus Dexamethasone versus Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma
DREAMM-8	207499	Planned	A Phase III, Multicentre, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Combination with Pomalidomide plus Low-Dose Dexamethasone (BPd) versus Pomalidomide plus Bortezomib and Low-Dose Dexamethasone (PVd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma
DREAMM-9	209664/ NCT04091126	Recruiting	A Phase III Study of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) Administered in Combination with Bortezomib plus Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone (VRd) vs. VRd in Participants with Newly Diagnosed Multiple Myeloma who are Ineligible for Transplant
DREAMM-10	207500	Planned	A Phase III Study of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) Administered in Combination with a Novel Agent versus SoC
ISS/GSK G-6	200418/ NCT02715170	Recruiting	A Phase I/II Dose-escalation and Dose-expansion Study of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) Administered in Combination with Pomalidomide plus Low-Dose Dexamethasone in Patients with

DREAMM-1: Оценка безопасности, фарм. кинетики, фарм. динамики иммуногенности и клинической эффективности при RRM

- N=79 (MM-73, Lymph-6
- ≥ 4-х линий терапии
- Доза 0.03-4.6 мг/кг
- Общий ответ 60% (3-ПО, 2 СПО)
- МВ без прогрессии - 12 мес.
- Мед. длительности ответа-14,3 мес.

DREAMM-2:

Оценка эффективности и безопасности 2,5 мг/кг VS 3,4 мг/кг у больных RRM ≥ 3 линий терапии (IPm,IMd, anti-CB38+)

**Belamaf
(n=97) 2,5
мг/кг x 1
в 3 нед.**

**Belamaf
(n=99) 3,4
мг/кг x 1
в 3 нед.**

Статус предлеченности

Количество линий терапии; медиана	7 (3-21)
> 4-х линий химиотерапии	84%
Рефрактерность к anti-CD38	100%
Рефрактерность к ингибиторам протеасом	100%
Рефрактерность к иммуномодуляторам	100%
Высокий цитогенетический риск	27%

DREAMM-2 : ответ на терапию

Ответ на лечение (n, %)	Belamaf 2,5 мг/кг (N=97)	Belamaf 3,4 мг/кг (N=99)
Общий ответ	30 (31)	34(34)
Строгий полный ответ	2(2)	3(3)
Полный ответ	1(1)	0
Очень хороший частичный ответ	15(15)	17(17)
Частичный ответ	12(12)	14(14)
< частичного ответа	33(34)	39(39)

DREAMM-2: Медиана Длительности Ответа и Безрецидивной Выживаемости

Длительность Ответа

**Медиана длительности ответа не
была достигнута в обеих группах**

**≥ 4-х месяцев эффект терапии
сохранялся:**

Belataf 2,5 мг/кг: 78% (95% CI 59-89)

Belataf 3,4 мг/кг: 87% (95% CI 69-95)

**18 больных Belataf 2,5 мг/кг и 25
больных Belataf 3,4 мг/кг с
длительность эффекта ≥ 4 месяцев
продолжили терапию**

Беспрогрессивная Выживаемость

**Медиана (95% CI)
беспрогрессивной выживаемости**

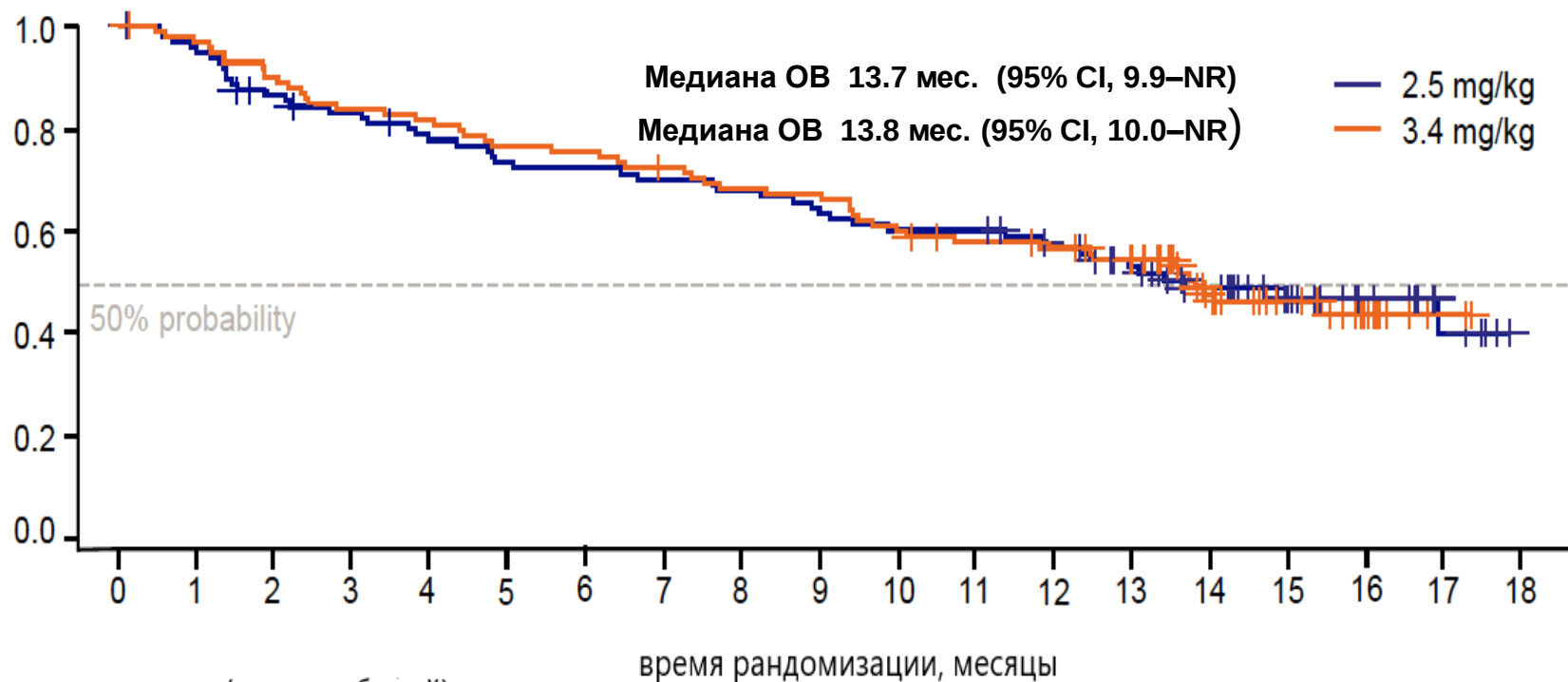
Belataf 2,5 мг/кг: 11 мес. (2,1-3,7)

Belataf 3,4 мг/кг: 6,2 мес. (2,3-6,2)

**У пациентов ≥ чем минимальный
эффект, МБВ не была достигнута**

DREAMM-2: Общая выживаемость

общая выживаемость



число включенных (число событий)

2.5 mg/kg 97 (0) 91 (5) 81 (13) 77 (16) 71 (21) 67 (25) 66 (26) 64 (28) 62 (30) 59 (33) 55 (37) 55 (37) 49 (40) 43 (43) 31 (46) 22 (47) 13 (47) 6 (48) 0 (48)

3.4 mg/kg 99 (0) 95 (3) 88 (10) 82 (16) 80 (18) 75 (23) 74 (24) 70 (27) 66 (31) 65 (32) 58 (39) 54 (41) 52 (42) 47 (44) 33 (49) 21 (50) 10 (50) 2 (51) 0 (51)

РЕФРАКТЕРНОСТЬ

Р е ж и м	Препарат	Помалидомид	Карфилзомиб	Даратумумаб	Селинексор	Белантамаб мафодотин 2,5 мг/кг
	Медиан. линий предшес. терапии	5 (n=456)	5 (n=266)	5 (n=106)	8 (n=83, после anti-CB38+)	7 (n=83, после anti-CB38+)
Э ф ф е к т	Общий ответ	31%	24%	29%	25,3%	31%
	Медиан. длитель- ности ремиссии	7,0 мес.	7,8 мес.	7,4 мес.	3,8 мес.	>4,0 мес.
Нежелательные события		Нейтропения 48% 3-4 ст.	Тромбоци- топения 29% 3-4 ст.	Лимфопения 40% 3-4 ст. Нейтропения 20% 3-4 ст.	Тромбоцито- пения 61% 3-4 ст., слабость 22% 3-4 ст., анемия 40% 3-4 ст., нейтропения 21% 3-4 ст.	Кератопатия 27% 3 ст., тромбоцитопени я 20% 3-4 ст., нейтропения 9% 3-4 ст.

Лечение тройной и > рефрактерности

- Химиотерапевтические режимы: D(T)-PACE, VTD-PACE, DCeP, V-DCeP, 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
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 БРВ 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. БРВ 5,6 мес. Vs 8,4 мес.	4 летальных исхода - пембролизумаб Токсичность 63% vs 46%
GSK2857916	Биспецифическое моноклональное антитело	I(NCT02064387)	терапии ИП, ИМ (n=33)	ОО – 60%, мед. БРВ - 12 мес.	Цитокиновый синдром, полинейропатия, цитопения

ЛЕЧЕНИЕ РЕФРАКТЕРНОЙ 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
- Белантамаб-мофодотин (Blenrep)

* пациенты имеющие рефрактерность к даратумумабу, del17p должны получать элотузумаб

Заключение

- Оптимальная стратегия лечения рефрактерных форм ММ не определена. Лечение должно проводиться в рамках рекомендаций основанных на доказательной базе на настоящее время
- Лечение 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
- Участие пациентов в клинических испытаниях новых терапевтических возможностей является неотъемлемой частью клинической практики