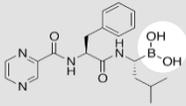
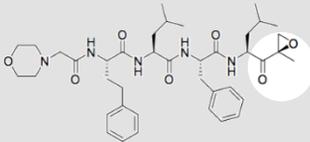
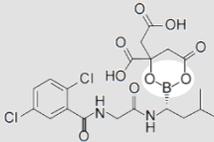
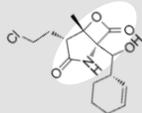


Рефрактерная рецидивирующая множественная миелома. Варианты схем терапии с ингибиторами протеасом различных поколений.

Лектор: Рукавицын О.А, д.м.н, профессор, начальник гематологического центра «ФГБУ ГВКГ им. Бурденко МО РФ»

Варианты лечения: ингибиторы протеасомы

	Бортезомиб	Карфилзомиб	Иксазомиб	Маризомиб
Структура и химический класс	 <p>Боронат³</p>	 <p>Эпоксикетон³</p>	 <p>Боронат³</p>	 <p>Лактам/β-лактон³</p>
Вид ингибирования	Обратимое ⁴	Необратимое⁴	Обратимое ⁴	Необратимое⁴
Механизм действия	<ul style="list-style-type: none"> • Преимущественно ингибирует $\beta 5$, но также $\beta 1$ и $\beta 2$² • Образование тетрагидр-альдегидного производного с содержащей гидроксильные группы боковой цепью (связывающиеся с протеасомой и протеазами других классов)⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> • Преимущественно ингибирует $\beta 5$, но также $\beta 1$ и $\beta 2$² • Образование ковалентного аддукта с N-терминальным треонином активного центра (исключительно в протеасоме)⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> • Преимущественно ингибирует $\beta 5$, но также $\beta 1$ и $\beta 2$² 	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибирует все три протеолитические единицы со значениями IC50 в наномолярном диапазоне⁵
Путь введения	Внутривенно, подкожно ⁴	Внутривенно ³	Перорально ⁴	Внутривенно ⁴

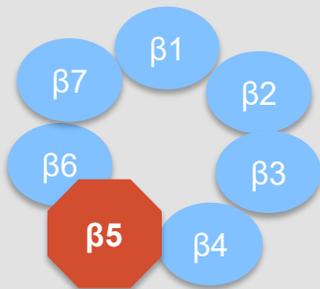
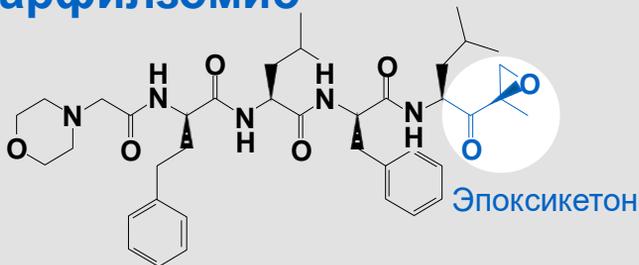
Ингибиторы протеасомы различаются по химическому классу, механизму действия и виду ингибирования¹⁻⁶

¹ Mujtaba and Dou. Discov Med 2011;12(67):471-80; ² Muz et al., Drug Des Devel Ther 2016;10:217-26; ³ Wang. Oncology (Williston Park) 2011; 25 Suppl 2:19-24; ⁴ Kurtin and Bilotti. J Adv Pract Oncol 2013;4(5):307-21; ⁵ Potts et al., Curr Cancer Drug Targets 2011;11(3):254-84; ⁶ Arastu-Kapur et al. Clin Cancer Res 2011;17:2734-43.



Карфилзомиб – необратимый ингибитор конституциональной протеасомы 26S следующего поколения ¹

Карфилзомиб



- Преимущественно и необратимо ингибирует субъединицу β5 (химотрипсиноподобную) протеолитической сердцевины 20S ^{1,2}
- По сравнению с другими ингибиторами протеасомы: ¹
 - Более селективен в отношении β5
 - Имеет меньшую аффинность к β2 (трипсиноподобной) и β1 (каспазаподобной) протеазам
 - Не ингибирует в значительной степени непротеасомные серинсодержащие протеазы *in vitro*³
- Широко распределяется в ткани, кроме головного мозга¹
- Вводится внутривенно ¹

Мощное, необратимое и селективное ингибирование протеасомы

¹ Kortuem KM, Stewart AK. Blood 2013;121:893–7; ² Moreau P. Blood 2014;124:986–7;

³ Suppl. to: Arastu-Kapur S, et al. Clin Cancer Res 2011;17:2734–43.



Исследование ENDEAVOR

Прямое сравнение с ингибитором протеасомы первого поколения

Рандомизированное, открытое, многоцентровое исследование 3 фазы

Рецидивирующая ММ

Ранее получили 1–3 линии терапии, \geq PR, если ранее использовались бортезомиб или карфилзомиб

Стратификация: предшествующая терапия ингибитором протеасом, количество линий ранее проведенной терапии, стадия ISS и путь введения

R

N=929

Kd

Карфилзомиб, 56 мг/м² (в/в, в течение 30 минут)
1*, 2*, 8, 9, 15, 16 дни

Дексаметазон, 20 мг
1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 дни
Циклы длительностью 28 дней

Vd

Бортезомиб, 1,3 мг/м², в/в или п/к
1, 4, 8, 11 дни

Дексаметазон, 20 мг
1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 дни
Циклы длительностью 21 день

**20 мг/м² – в 1, 2 дни только 1 цикла.

- **Основная конечная точка:** PFS
- **Дополнительные конечные точки:** OS, ORR, DOR, частота периферической нейропатии ≥ 2 степени, безопасность

DOR - длительность ответа; ISS - Международная система стадирования; в/в - внутривенно; Kd - карфилзомиб + дексаметазон; ММ - множественная миелома; ORR - общая частота ответов; OS - общая выживаемость; PFS - выживаемость без прогрессирования заболевания; R - рандомизация; п/к - подкожно; Vd - бортезомиб + дексаметазон.

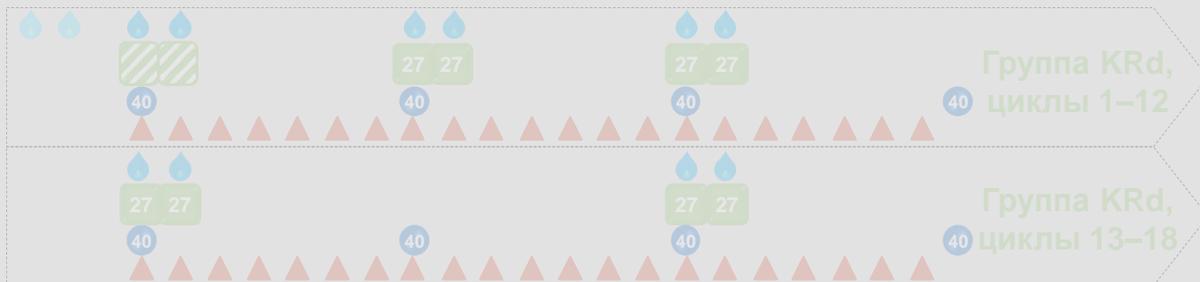
Dimopoulos MA, et al. Lancet Oncol 2016;17:27-38; clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01568866 [Accessed July 2016].



Доза и способ введения карфилзомиба

День -2 -1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28

ASPIRE¹



К:
инфузия
длительностью
10 минут

ENDEAVOR²



К:
инфузия
длительностью
30 минут

Пероральная гидратация

Доза дексаметазона (мг)

В/в гидратация до и после введения карфилзомиба

Леналидомид, 25 мг

Карфилзомиб, 27 мг/м²

Карфилзомиб, 20 мг/м² (только во время 1 цикла); 27¹/56² мг/м² при последующих циклов

Пероральная гидратация: 30 мл/кг (около 6–8 чашек) жидкости в сутки. Внутривенная гидратация: 250–500 мл.

Пероральная и внутривенная гидратация должны были продолжаться, при необходимости, во время последующих циклов.

В/в - внутривенно; Kd - карфилзомиб + дексаметазон.

¹ Stewart AK, et al. N Engl J Med 2015;372:142–52; ² Dimopoulos MA, et al. Lancet Oncol 2016;17:27-38.



Исходные характеристики пациентов и заболевания

Популяция в соответствии с исходно назначенным лечением (ITT) (N=929)

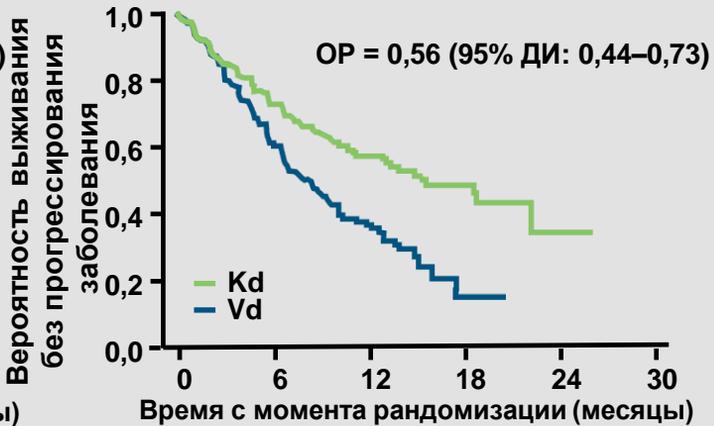
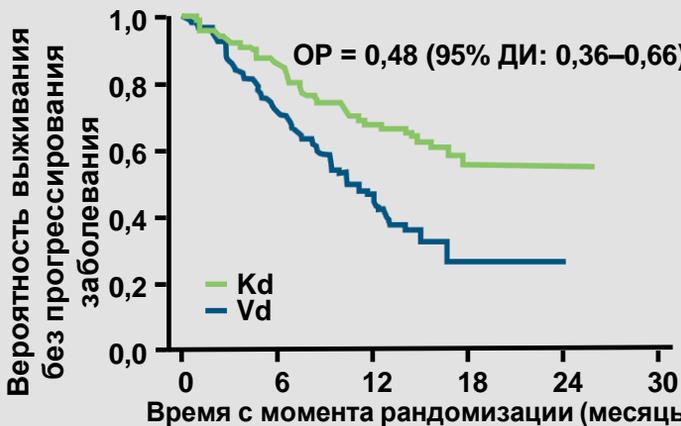
Characteristic	Kd (n=464)	Vd (N=465)
Медиана возраста, годы (размах) ≥65 лет, %	65 (35–89) 17	65 (30–88) 14
Категория цитогенетического риска (FISH), %		
Высокий	21	24
Стандартный	61	63
Не известен	18	13
Клиренс креатинина, мл/минуту		
<30	6	6
30 to <50	12	15
≥50	82	79
Исходная нейропатия, %		
1 степени	29	34
2 степени	2,2	2,2
Количество предыдущих линий терапии, медиана (размах вариации)	2 (1–3)	2 (1–3)*
1	50	50
2	34	31
3	16	19
Предыдущие линии терапии, %		
Бортезомиб	54	54
Карфилзомиб	0,4	0,2
Леналидомид	38	38
Талидомид	46	53



Выживаемость без прогрессирования заболевания и общая частота ответов в зависимости от ранее проводившейся терапии бортезомибом

Не получали ранее бортезомиб

Получали ранее бортезомиб



	Kd (n=214)	Vd (n=213)
Медиана PFS, мес.	NE	11,2
ORR, % (95% ДИ)	84 (78–88)	65 (59–72)

	Kd (n=250)	Vd (n=252)
Медиана PFS, мес.	15,6	8,1
ORR, % (95% ДИ)	71 (65–77)	60 (54–66)

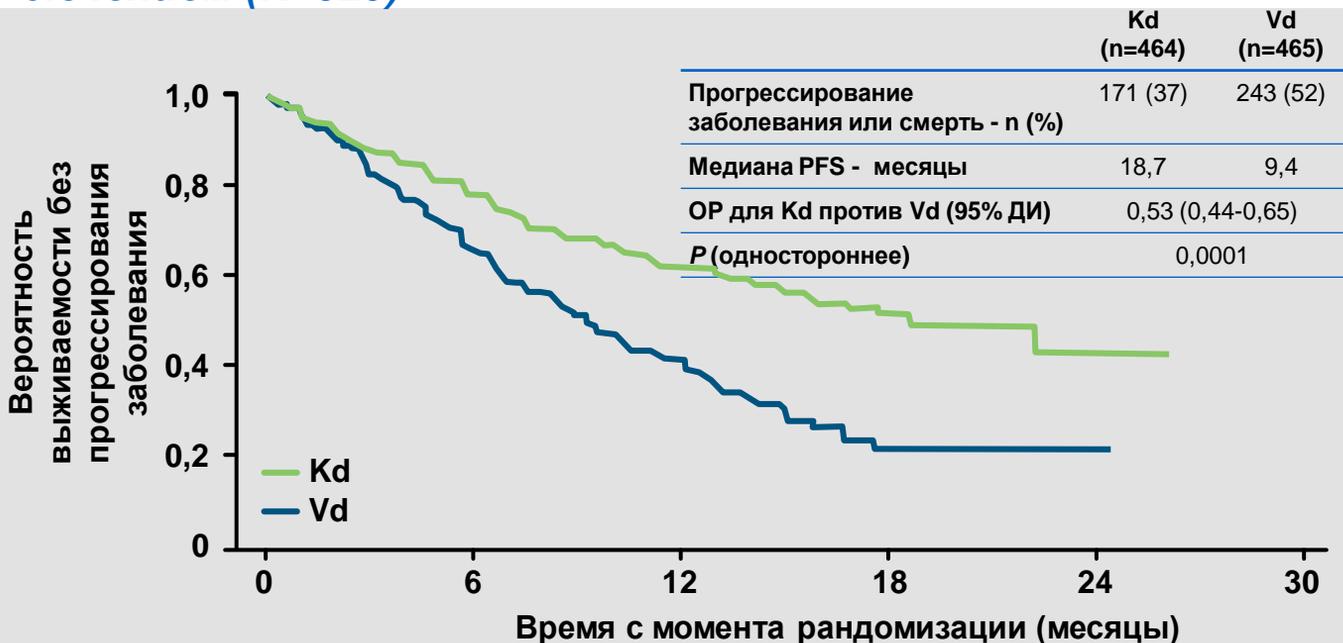
Режим Kd продемонстрировал удлинение PFS по сравнению с режимом Vd, вне зависимости от предшествующей терапии бортезомибом

ДИ - доверительный интервал; OP - относительный риск; Kd - карфилзомиб + дексаметазон; NE – не оценивалось; ORR - общая частота ответов; PFS - выживаемость без прогрессирования заболевания; Vd - бортезомиб + дексаметазон.
 Moreau P, et al. Leukemia 2016; doi:10.1038/leu.2016.186.



Основная конечная точка: выживаемость без прогрессирования заболевания

Популяция в соответствии с исходно назначенным лечением (N=929)



- Медиана наблюдения: 11,2 месяца

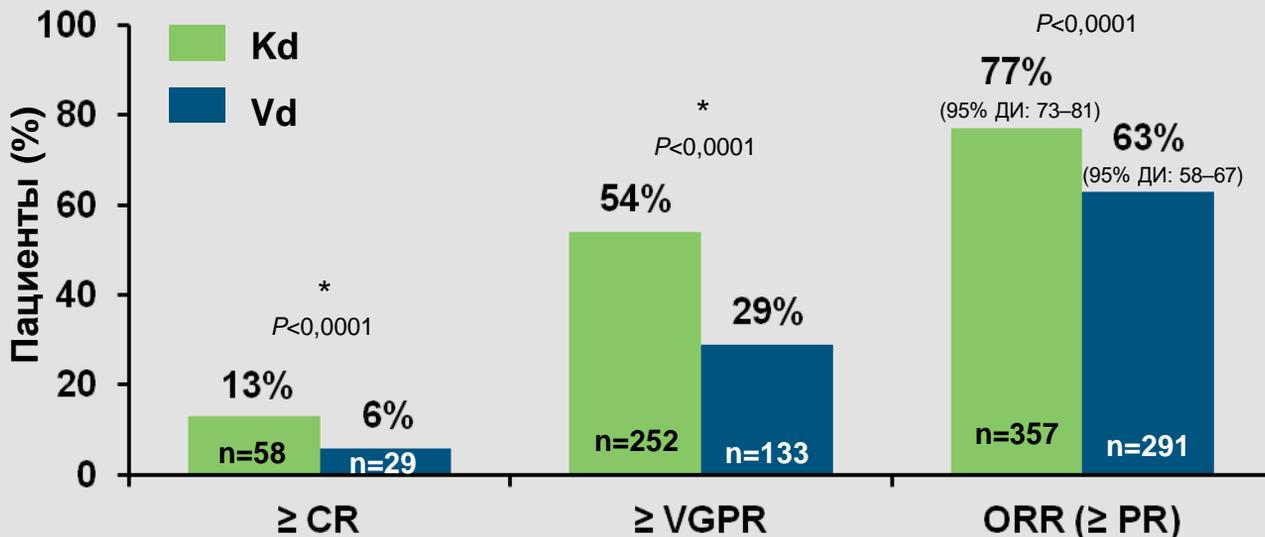
Риск прогрессирования заболевания или смерти в группе Kd был в 2 раза ниже по сравнению с группой Vd

ДИ - доверительный интервал; ОР - относительный риск; Kd - карфилзомиб + дексаметазон; PFS - выживаемость без прогрессирования заболевания; Vd - бортезомиб + дексаметазон.

Dimopoulos MA, et al. Lancet Oncol 2016;17:27-38.



Частота ответов (дополнительная конечная точка)



ORR являлась дополнительной конечной точкой; * Данные для частоты CR и VGPR дескриптивные.

- Медиана DOR: 21,3 месяца (95% ДИ: 21,3–невозможно оценить) - для режима Kd против 10,4 месяца (95% ДИ: 9,3–13,8) – для режима Vd

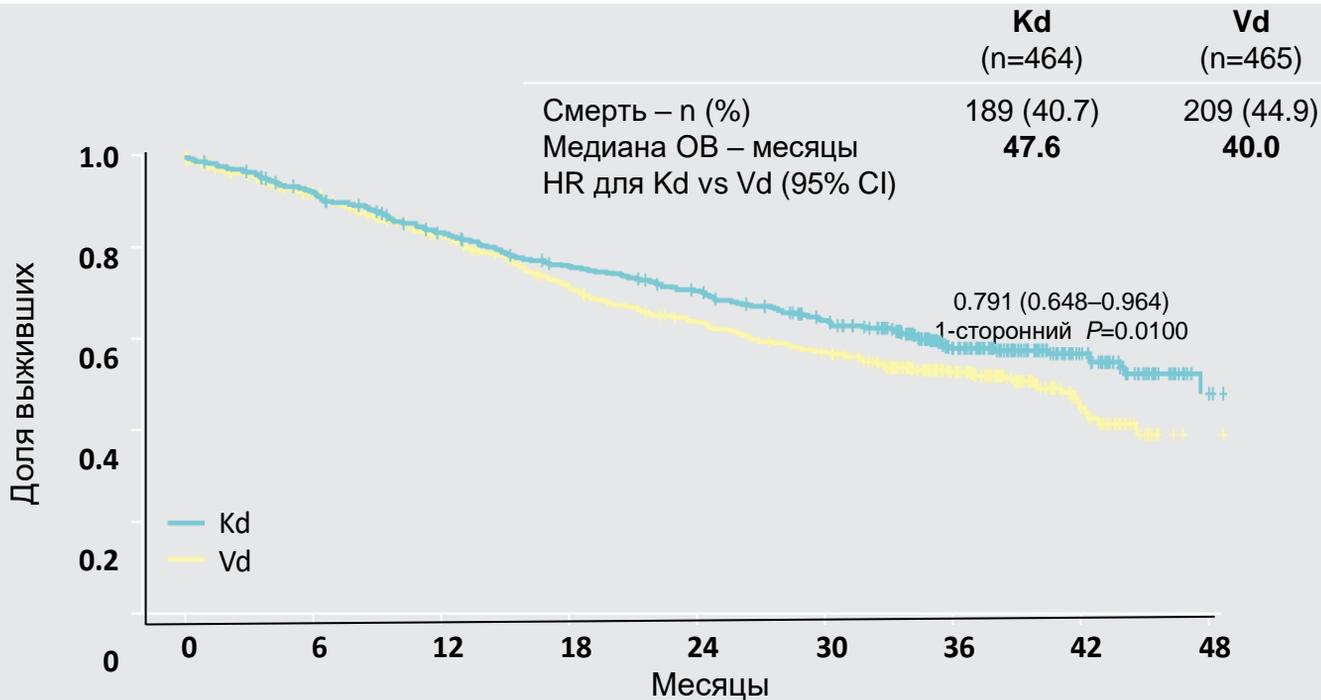
На фоне терапии Kd частота CR или VGPR была в 2 раза выше, нежели на фоне терапии Vd

ДИ - доверительный интервал; CR - полный ответ; DOR - длительность ответа; Kd - карфилзомиб + дексаметазон; NE - не оценивалось; ORR - общая частота ответов; Vd - бортезомиб + дексаметазон; VGPR - очень хороший частичный ответ.

Dimopoulos MA, et al. Lancet Oncol 2016;17:27-38.



Исследование ENDEAVOR: общая выживаемость



Кол-во рисков:

Kd	464	423	373	335	308	270	162	66	10
Vd	465	402	351	293	256	228	140	39	5

Длительность терапии, ее досрочное завершение и НЯ

Популяция оценки безопасности (N=919)

	Kd (n=463)	Vd* (n=456)
Медиана длительности терапии, недели	40	27
НЯ, %		
НЯ любой степени	98	98
НЯ ≥3 степени	73	67
Серьезные НЯ	48	36
Снижение дозы вследствие НЯ, %	23	48
Досрочное завершение терапии %		
Вследствие прогрессирования заболевания	25	36
Вследствие НЯ	14	16
Летальные исходы в процессе лечения, %		
Вследствие прогрессирования заболевания	0,9	0,9
Вследствие НЯ	4	3

*В группе Vd 79% пациентов получали бортезомиб подкожно в процессе лечения.

Популяция анализа безопасности – все пациенты, получившие минимум одну дозу исследуемого препарата.



Наиболее частые нежелательные явления Популяция оценки безопасности (N=919)

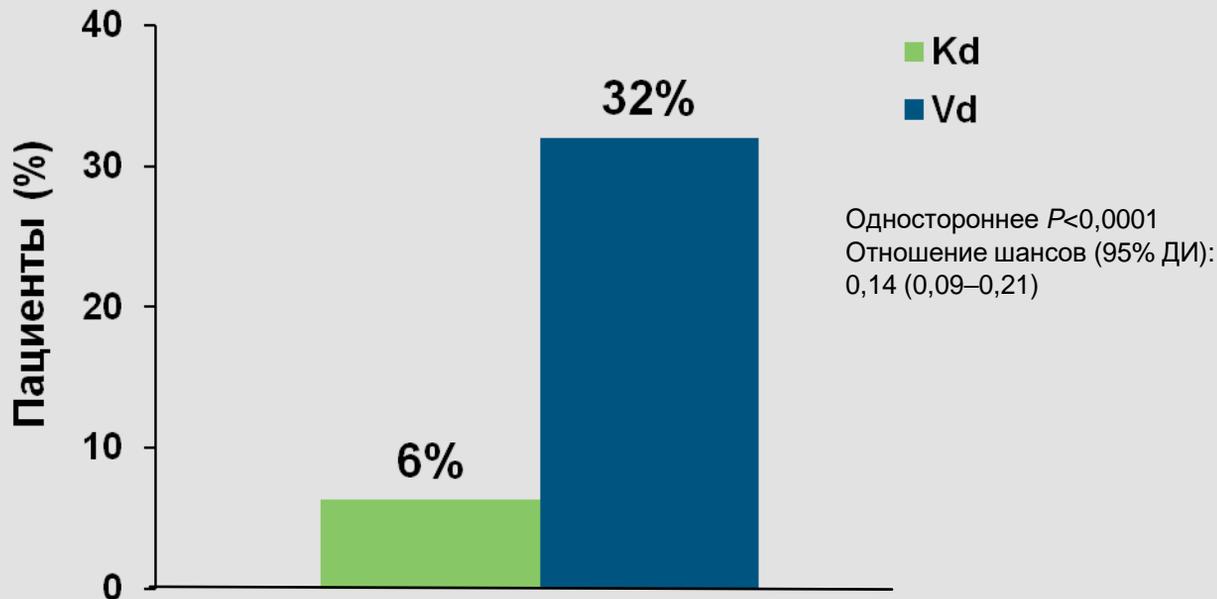
НЯ, отмечавшиеся у $\geq 20\%$ пациентов в любой из групп

НЯ, %	Kd (n=463)		Vd* (n=456)	
	Любой степени	≥ 3 степени	Любой степени	≥ 3 степени
Гематологические НЯ				
Анемия	39	15	27	10
Тромбоцитопения	21	8	17	9
Негематологические НЯ				
Диарея	31	4	38	8
Утомляемость	29	5	29	7
Диспноэ	29	5	13	2,2
Пирексия	28	2,4	14	0,7
Запор	15	0,4	27	2,0
Периферическая нейропатия	9	1,3	27	5
Инсомния	25	1,5	26	2,4
Кашель	25	0	14	0,2
Артериальная гипертензия	25	9	9	3
Периферические отеки	22	0,9	17	0,7
Астения	20	4	16	3
Инфекция верхних дыхательных путей	20	1,9	15	0,7

* В группе Vd 79% пациентов получали бортезомиб подкожно в процессе лечения.



Периферическая нейропатия ≥ 2 степени* (дополнительная конечная точка)



*Группирующий термин, объединяющий 31 предварительно определенный термин.
В группе Vd 79% пациентов получали бортезомиб подкожно в процессе лечения.



Резюме: исследование ENDEAVOR

- Первое прямое сравнительное исследование двух ингибиторов протеасомы
- Режим Kd обеспечивал снижение риска прогрессирования или смерти в 2 раза по сравнению с режимом Vd (медиана PFS – 18,7 против 9,4 месяца)
 - Наиболее выраженное улучшение отмечалось у пациентов, получивших ранее только 1 линию терапии (удлинение медианы PFS на >1 года)
- ORR была достоверно выше в группе Kd, нежели в группе Vd (77% против 63%)
 - Частота CR или VGPR была в 2 раза выше
- Частота случаев досрочного завершения терапии и летальных исходов в процессе исследования вследствие развития НЯ была сравнима в обеих группах
 - Частота периферической нейропатии ≥ 2 степени была достоверно ниже в группе Kd
 - Частота артериальной гипертензии, диспноэ и сердечной недостаточности* ≥ 3 степени была выше в группе Kd
- Режим Kd превосходил режим Vd вне зависимости от возраста, количества ранее проведенных линий терапии или предшествующей терапии бортезомибом
- **Общая выживаемость: удлинение медианы на 7,6 мес.**

* Группирующий термин.

НЯ - нежелательное явление; CR - полный ответ; Kd - карфилзомиб + дексаметазон; ORR - общая частота ответов; PFS - выживаемость без прогрессирования заболевания; Vd - бортезомиб + дексаметазон; VGPR - очень хороший частичный ответ.



Карфилзомиб в монотерапии

Исследование использования карфилзомиба в монотерапии при рецидиве ММ 2b фазы

Исследование использования карфилзомиба в монотерапии при рецидиве ММ 2b фазы

Рецидивирующая ММ
≥ 2 ранее проводившихся линий терапии (включая BTZ, THAL или LEN) и рефрактерность к последнему режиму

Карфилзомиб в монотерапии (N = 266)

1, 2, 8, 9, 15 и 16 дни, каждые 28 дней
20 мг/м² – 1 цикл
27 мг/м² - 2 и последующий циклы
(максимум 12 циклов)

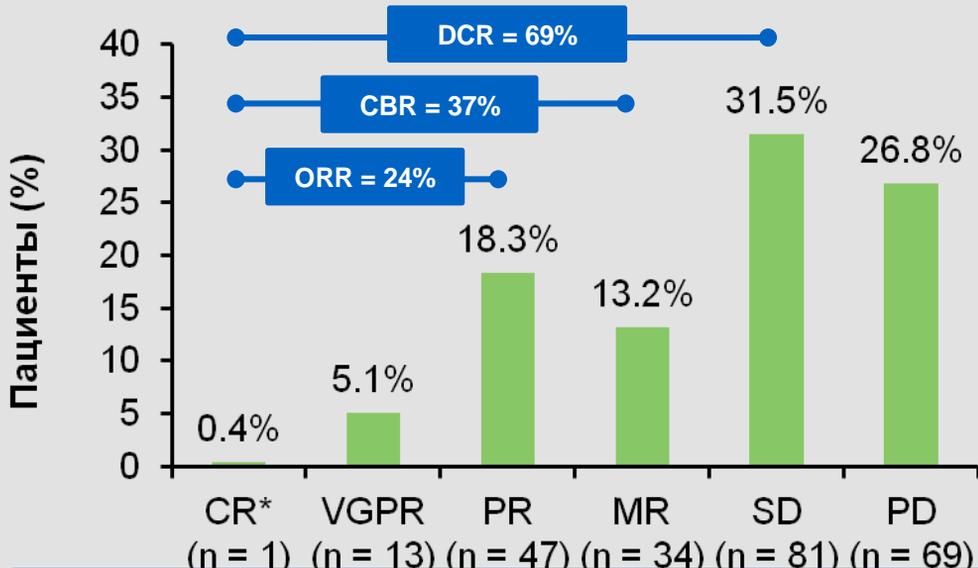
- **Основная конечная точка:** ORR
 - Критерии ответа IMWG (согласно оценкам IRC)
- **Дополнительные конечные точки**
 - CBR (ORR+MR), DOR, OS, PFS, TTP, безопасность

CBR - частота клинической эффективности; DOR - длительность ответа; IRC - независимый оценочный комитет; ММ - множественная миелома; MR - минимальный ответ; ORR - общая частота ответов; OS - общая выживаемость; PFS - выживаемость без прогрессирования заболевания; TTP - время до прогрессирования заболевания.



Противоопухолевая активность карфилзомиба: частота ответов

Пригодные для оценки пациенты (N=257†)



†12 пациентов не были пригодны для оценки; *CR согласно оценкам IRC. CBR - частота клинической эффективности; CR - полный ответ; DCR - частота контроля заболевания; IRC - независимый оценочный комитет; MR - минимальный ответ; ORR - общая частота ответов; PD - прогрессирование заболевания; PR - частичный ответ; SD - стабилизация заболевания; VGPR - очень хороший частичный ответ.

Карфилзомиб в монотерапии обеспечивает благоприятную частоту ответов в популяции пациентов, получавших ранее большое количество режимов противоопухолевой терапии



Противоопухолевая активность карфилзомиба: частота ответов

	N	ORR % (95% ДИ)	DOR,* месяцы
Популяция анализа безопасности	266	22,9 (18,0–28,5)	7,8
Популяция пациентов, пригодных для оценки ответа	257	23,7 (18,7–29,4)	7,8
Рефрактерные к бортезомибу и леналидомиду	169	15,4 (10,3–21,7)	7,8
Рефрактерные к бортезомибу и леналидомиду или с не достаточной переносимостью	214	20,1 (14,9–26,1)	7,4

Карфилзомиб обеспечивал стойкие ответы у пациентов, рефрактерных к бортезомибу



Развившиеся на фоне терапии нежелательные явления, связанные с применением карфилзомиба

N=266	НЯ, развившиеся на фоне терапии (≥25%)		НЯ, связанные с применением карфилзомиба (≥10%)
	Любой степени, %	3/4 степени, %	Любой степени*, %
Гематологические			
Анемия	46	24	22
Тромбоцитопения	39	29	29
Лимфопения	23	20	17
Нейтропения	18	11	15
Лейкопения	14	6,8	12
Негематологические			
Утомляемость	49	7,5	37
Тошнота	45	1,9	34
Диспноэ	34	3,4	17
Диарея	32	0,8	24
Пирексия	31	1,5	15
Головная боль	28	1,9	17
Инфекция верхних дыхательных путей	27	4,5	6
Повышение концентрации креатинина в крови	25	2,6	17

*Расцененные как вероятно или возможно связанные с применением исследуемого препарата



Резюме: использование карфилзомиба в монотерапии

- Карфилзомиб обеспечивал стойкие ответы у пациентов, получавших ранее большое количество режимов противоопухолевой терапии (N=266)
 - ORR - 23%
 - DOR – 7,8 месяца
- Медиана OS во всей популяции (N=266) составила 15,4 месяца*
- Переносимость препарата обеспечивала возможность длительной терапии
 - 15% пациентов завершили 12 циклов терапии (~1 год)
 - 12% пациентов досрочно завершили лечение вследствие НЯ
 - Наиболее частые НЯ: утомляемость (49%), анемия (46%), тошнота (45%), тромбоцитопения (39%)
- Периферическая нейропатия отмечалась нечасто и обычно имела ½ степень тяжести
 - случаев досрочного завершения терапии вследствие периферической нейропатии не было

*Возможности интерпретации конечных точек, соответствовавших времени до развития события, в исследовании с одной группой были ограничены.

НЯ - нежелательное явление; DOR - длительность ответа; MM - множественная миелома; ORR - общая частота ответов; OS - общая выживаемость.

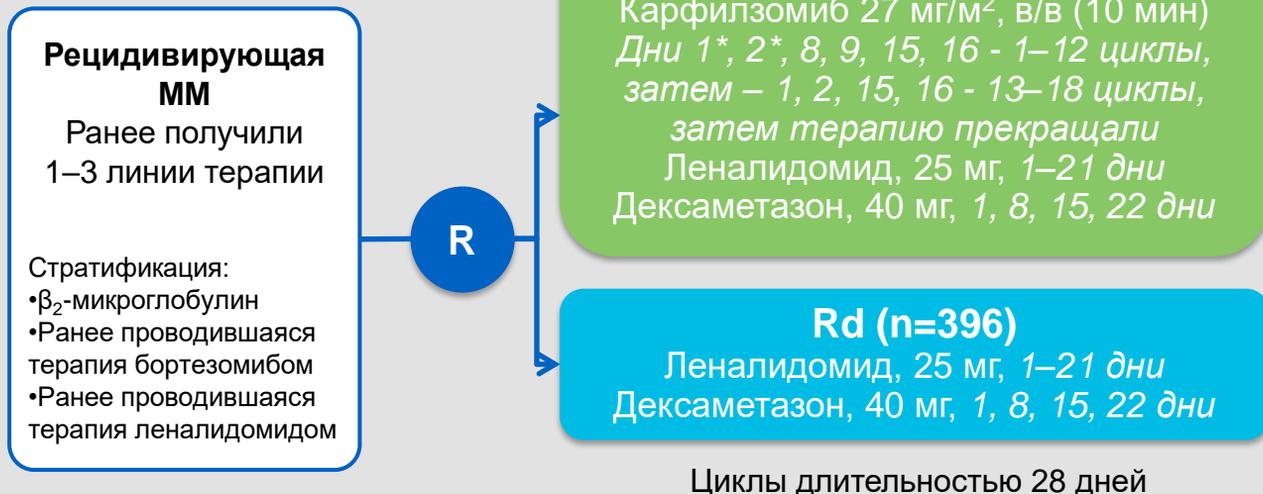
Siegel D, et al. Blood 2012; 120:2817-25.



Исследование ASPIRE

Исследование ASPIRE 3 фазы: использование комбинации карфилзомиба, леналидомида и дексаметазона при рецидиве ММ

Рандомизированное, открытое, многоцентровое исследование 3 фазы



- **Основная конечная точка:** PFS
- **Дополнительные конечные точки:** OS, ORR, DOR, HRQoL, безопасность

*20 мг/м² – в 1, 2 дни только 1 цикла.

DOR - длительность ответа; HRQoL - связанное с состоянием здоровья качество жизни; KRd - карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон при еженедельном введении; MM - множественная миелома; ORR - общая частота ответов; OS - общая выживаемость; PFS - выживаемость без прогрессирования заболевания; R - рандомизация; Rd - леналидомид + дексаметазон при еженедельном введении.

Stewart AK, et al. N Engl J Med 2015;372:142–52.



Доза и способ введения карфилзомиба

Группа KRd исследования ASPIRE

Циклы 1-12: KRd (2 раза в неделю)

День -2 -1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28



Циклы 13-18: KRd (дважды каждые 2 недели)



К:
инфузия
длитель-
ностью
10 минут

-  Пероральная гидратация
-  В/в гидратация до и после введения карфилзомиба
-  Карфилзомиб, 27 мг/м²
-  Доза дексаметазона (мг)
-  Леналидомид, 25 мг
-  Карфилзомиб, 20 мг/м² (только во время 1 цикла); 27 мг/м² при последующих циклов

Пероральная гидратация: 30 мл/кг (около 6–8 чашек) жидкости в сутки. Внутривенная гидратация: 250–500 мл.

Пероральная и внутривенная гидратация должны были продолжаться, при необходимости, во время последующих циклов.



Исходные характеристики пациентов и заболевания

Популяция в соответствии с исходно назначенным лечением (ITT) (N=792)

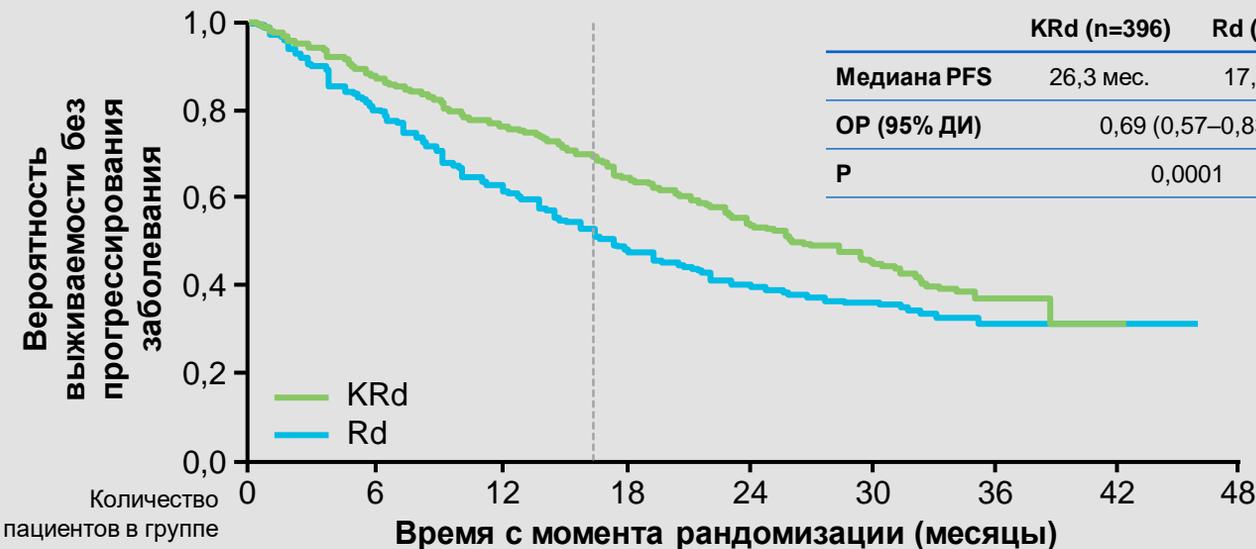
Характеристика	KRd (n=396)	Rd (n=396)
Медиана возраста, годы (размах)	64 (38-87)	65 (31-91)
≥65 лет, %	46,7	52,5
Категория цитогенетического риска (FISH), %		
Высокий	12,1	13,1
Стандартный	37,1	42,9
Не известен	50,8	43,9
Наличие нейропатии на момент исходной оценки, %	36,4	34,6
Количество ранее проводившихся режимов терапии, медиана (размах)	2 (1-3)	2 (1-3)
Ранее проводившееся лечение, %		
Трансплантация	54,8	57,8
Бортезомиб	65,9	65,7
Отсутствие ответа на ранее использовавшийся бортезомиб*	15,2	14,6
Леналидомид	19,9	19,7
Любые иммуномодуляторы	58,8	57,8
Рефрактерность к иммуномодуляторам в любой линии терапии	21,5	22,2
Бортезомиб и иммуномодуляторы	36,9	35,1
Отсутствие ответа на ранее использовавшийся бортезомиб* и рефрактерность к ранее использовавшимся иммуномодуляторам	6,1	6,8

FISH - флуоресцентная гибридизация in situ; IMiD - иммуномодулятор; KRd - карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон при еженедельном введении; Rd - леналидомид + дексаметазон при еженедельном введении.

Stewart AK, et al. N Engl J Med 2015;372:142–52.



Выживаемость без прогрессирования заболевания на фоне режимов терапии KRd и Rd



Количество пациентов в группе риска:	0	6	12	18	24	30	36	42	48
KRd 396	396	332	279	222	179	112	24	1	
Rd 396	396	287	206	151	117	72	18	1	

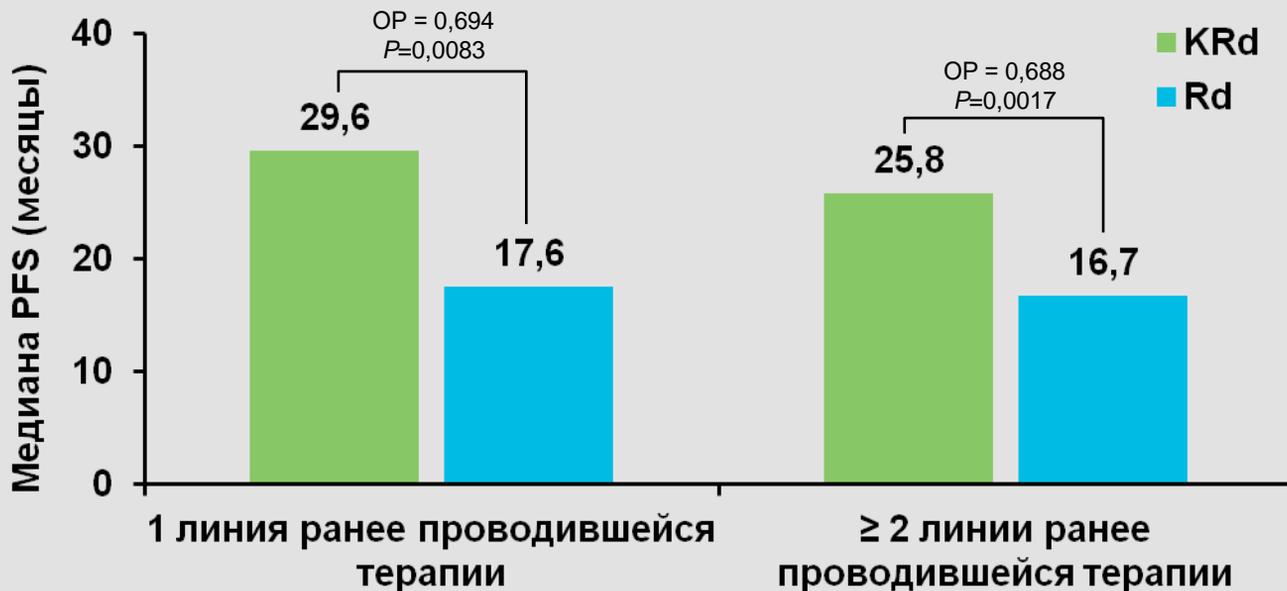
Карфилзомиб отменяли после 18 цикла, что соответствовало 16,5 месяцем после рандомизации.

Достоверное удлинение медианы PFS по сравнению с режимом Rd

ДИ - доверительный интервал; ОР - относительный риск; KRd - карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон при еженедельном введении; PFS - выживаемость без прогрессирования заболевания; Rd - леналидомид + дексаметазон при еженедельном введении. Stewart AK, et al. N Engl J Med 2015;372:142–52.



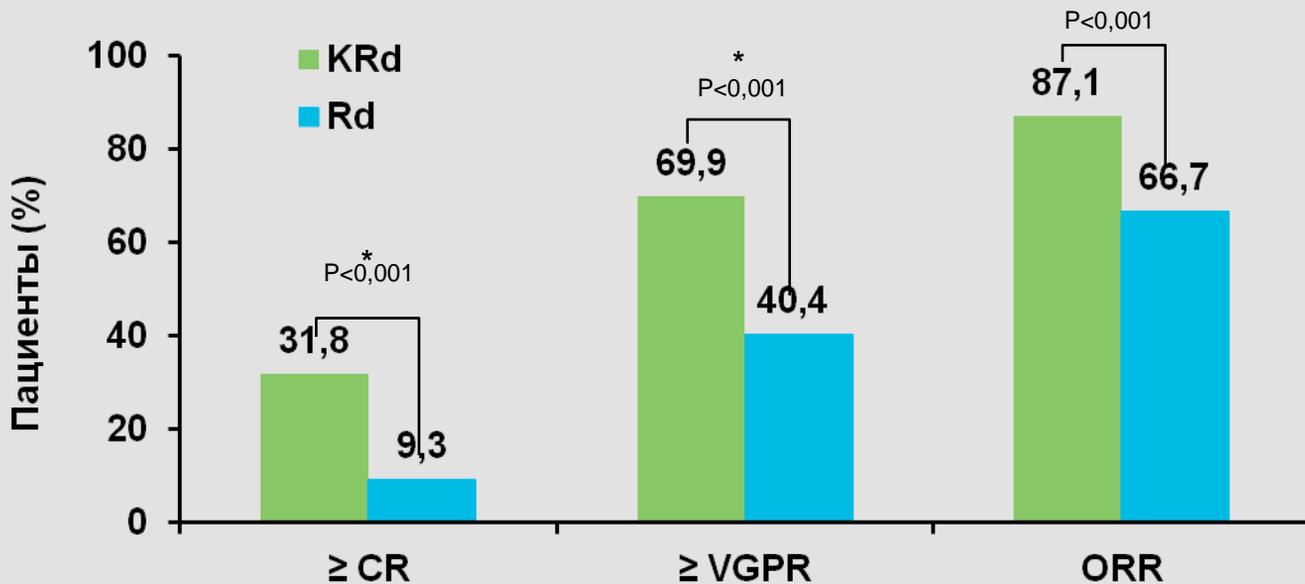
Выживаемость без прогрессирования заболевания в зависимости от количества линий ранее проводившейся терапии



На фоне терапии KRd медиана PFS удлинялась на 1 год по сравнению с терапией Rd у пациентов, получивших ранее только 1 линию терапии



Частота ответов на фоне терапии KRd и Rd



ORR являлась дополнительной конечной точкой; * Для частоты CR и VGPR приведены дескриптивные показатели.

На фоне терапии KRd ответа \geq CR по сравнению с терапией Rd достигали достоверно больше пациентов

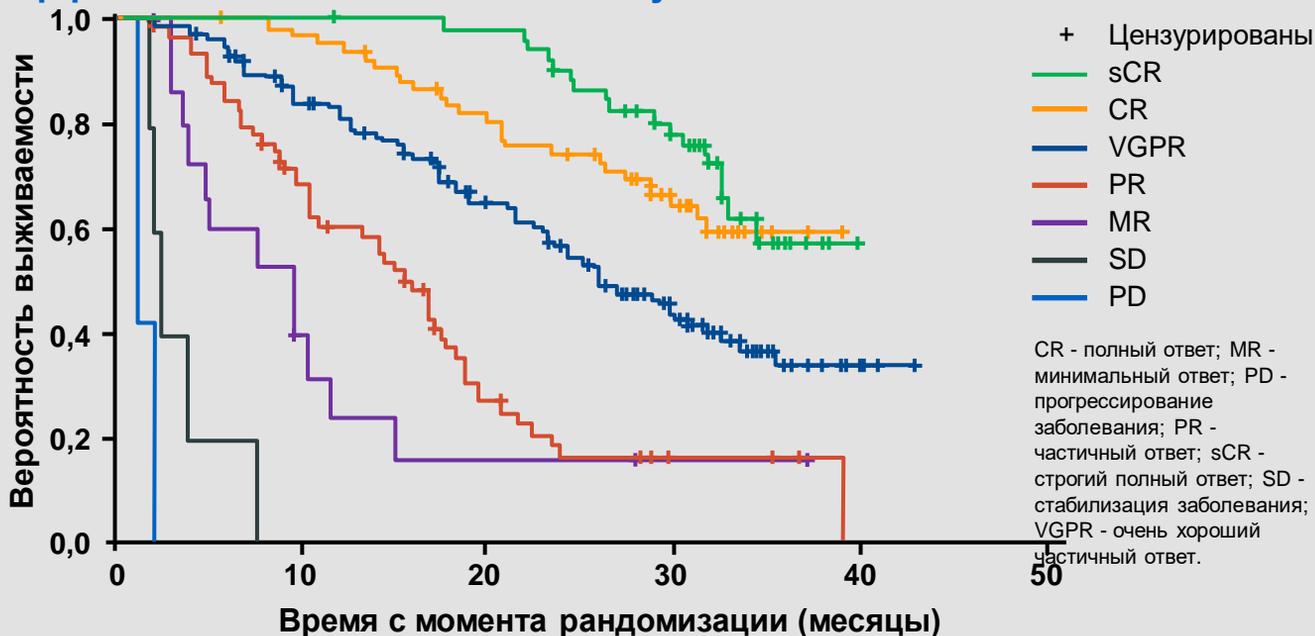
CR - полный ответ; KRd - карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон при еженедельном введении; ORR - общая частота ответов; Rd - леналидомид + дексаметазон при еженедельном введении; VGPR - очень хороший частичный ответ.

Stewart AK, et al. N Engl J Med 2015;372:142–52.



Взаимосвязь между частотой ответов и выживаемостью

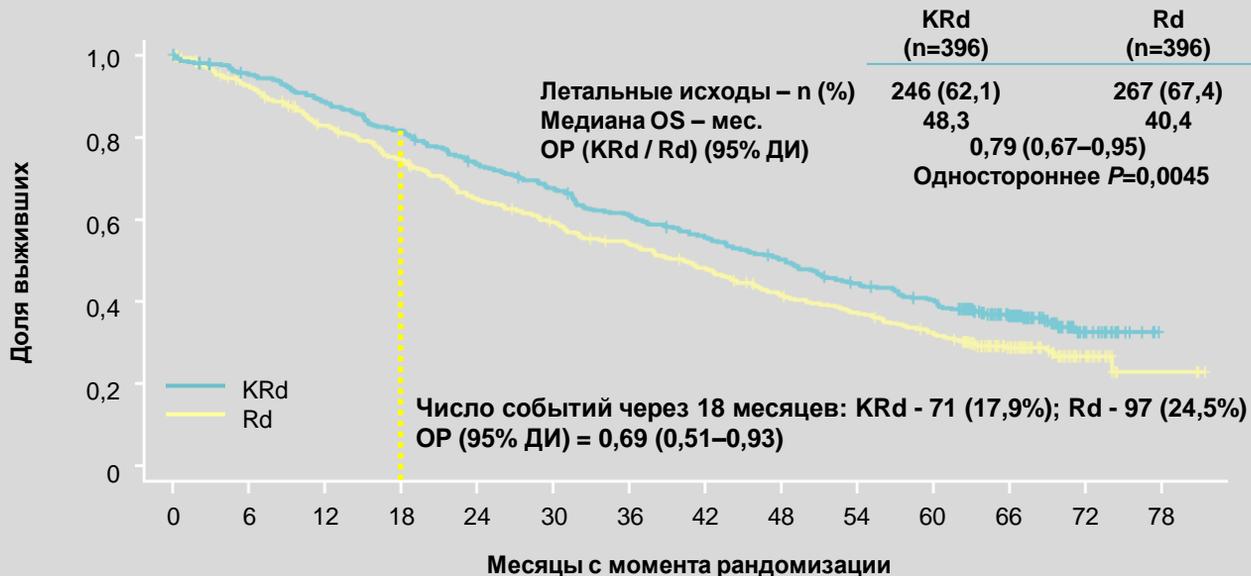
Выживаемость без прогрессирования заболевания в группе карфилзомиба в зависимости от глубины ответа



Более глубокие ответы ассоциировались с улучшением выживаемости



Общая выживаемость: удлинение медианы на 7,9 мес.



Количество пациентов в группе риска:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
KRd	396	369	343	316	282	259	232	211	190	166	149	88	22	0
Rd	396	356	313	281	243	220	199	176	149	133	113	69	20	3

Длительность терапии, ее досрочное завершение и НЯ

Популяция оценки безопасности (N=781)

Категория	KRd (n=392)	Rd (n=389)
Медиана длительности терапии, недели	88,0	57,0
Любые НЯ, %	96,9	97,2
НЯ, отмечавшиеся на фоне лечения, ≥ 3 степени	83,7	80,7
Досрочное завершение терапии, %	69,9	77,9
Вследствие прогрессирования заболевания	39,8	50,1
Вследствие НЯ	15,3	17,7
Серьезные НЯ, %	59,7	53,7
Летальные исходы в течение 30 дней после введения последней дозы, %	7,7	8,5
Вследствие прогрессирования заболевания	0,5	1,3
Вследствие НЯ	6,9	6,9

НЯ - нежелательное явление; KRd - карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон при еженедельном введении; Rd - леналидомид + дексаметазон при еженедельном введении.

Stewart AK, et al. N Engl J Med 2015;372:142–52.



Наиболее частые НЯ

Популяция оценки безопасности (N=781)

НЯ, отмечавшиеся у $\geq 25\%$ пациентов в любой из групп

НЯ, %	KRd (n=392)		Rd (n=389)	
	Любой степени	≥ 3 степени	Любой степени	≥ 3 степени
Гематологические НЯ				
Анемия	42,6	17,9	39,8	17,2
Нейтропения	37,8	29,6	33,7	26,5
Тромбоцитопения	29,1	16,6	22,6	12,3
Негематологические НЯ				
Диарея	42,3	3,8	33,7	4,1
Утомляемость	32,9	7,7	30,6	6,4
Кашель	28,8	0,3	17,2	0
Пирексия	28,6	1,8	20,8	0,5
Инфекция верхних дыхательных путей	28,6	1,8	19,3	1,0
Гипокалиемия	27,6	9,4	13,4	4,9
Мышечные спазмы	26,5	1,0	21,1	0,8

KRd - карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон при еженедельном введении; Rd - леналидомид + дексаметазон при еженедельном введении.

Stewart AK, et al. N Engl J Med 2015;372:142–52.



Резюме: исследование ASPIRE

- **Режим KRd достоверно удлинял PFS на 8,7 месяца**
 - Медиана PFS на фоне терапии KRd составила 26,3 месяца
 - Увеличение медианы PFS после первого рецидива при использовании режима KRd после первого рецидива составило 1 год по сравнению с использованием режима Rd; после завершения ≥ 2 линий ранее проводившейся терапии – 9 месяцев
- **Частота ответов была выше при использовании режима KRd, нежели при использовании режима Rd**
 - ORR – 87,1% против 66,7%
 - Достоверно большее число пациентов достигло CR (31,8% против 9,3%)
- **Более глубокие ответы ассоциировались с улучшением PFS**
- **Общая выживаемость: удлинение медианы на 7,9 мес.**
- **НЯ привели к снижению частоты досрочного завершения терапии в группе KRd, пациенты дольше продолжали исследуемую терапию**
- **Добавление карфилзомиба к режиму Rd не привело к достоверному усилению токсичности**



Выводы

- Карфилзомиб – необратимый ингибитор протеасомы следующего поколения, активный при рецидивирующей ММ
- В исследовании ASPIRE режим KRd обеспечивал достоверное улучшение PFS по сравнению с режимом Rd у пациентов с рецидивной ММ
- Частота ответов была достоверно выше при использовании режима KRd, нежели при использовании режима Rd
- В исследовании ENDEAVOR пациенты с рецидивной ММ, которые получали терапию Kd, имели выживаемость без прогрессирования заболевания в 2 раза выше, нежели пациенты, получавшие терапию Vd
- ORR в группе Kd была достоверно выше, нежели в группе Vd, при этом частота CR или VGPR в первой группе была в 2 раза выше
- Карфилзомиб в комбинации с дексаметазоном или в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном характеризовался благоприятным профилем безопасности

CR - полный ответ; Kd - карфилзомиб + дексаметазон; KRd - карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон при еженедельном введении; ММ - множественная миелома; ORR - общая частота ответов; PFS - выживаемость без прогрессирования заболевания; Rd - леналидомид + дексаметазон при еженедельном введении; Vd - бортезомиб + дексаметазон; VGPR - очень хороший частичный ответ.



Показания к применению карфилзомиба в Российской Федерации

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.

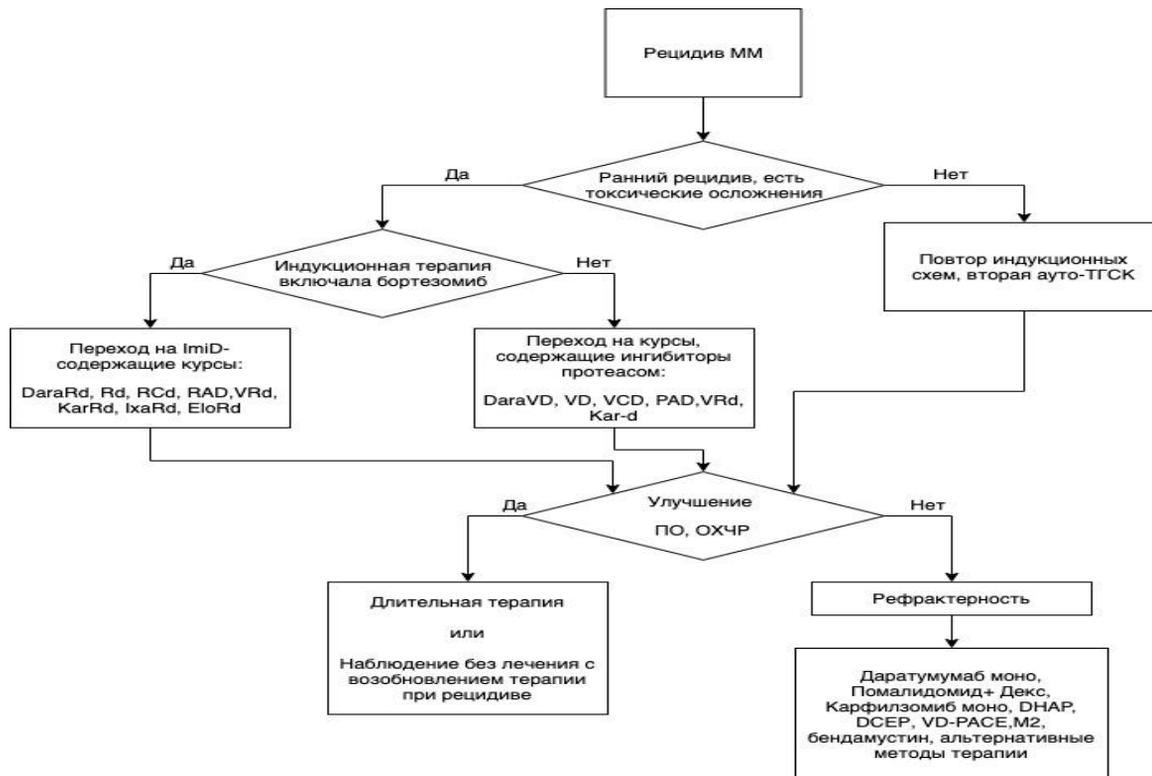
Монотерапия препаратом Кипролис рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы у пациентов, получивших минимум 2 предыдущие линии терапии, включая бортезомиб и иммуномодулирующее средство.

В составе комбинированного режима с леналидомидом и дексаметазоном препарат карфилзомиб вводится в виде внутривенной (в/в) инфузии в течение 10 минут на протяжении двух последовательных дней, каждую неделю в течение 3 недель, с последующим перерывом в 12 дней. Рекомендуемая стартовая доза препарата карфилзомиб составляет 20 мг/м² в 1 и 2 дни цикла 1. При переносимости данной дозы, доза должна быть повышена до целевой – 27 мг/м² на 8 день цикла 1. Начиная с цикла 13, дозы препарата карфилзомиб в день 8 и день 9 пропускаются. Проведение терапии препаратом Кипролис в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном в течение более чем 18 циклов должно быть основано на индивидуальной оценке соотношения пользы и рисков, поскольку данные о переносимости и токсичности карфилзомиба после 18 циклов терапии ограничены.

В комбинации с дексаметазоном при одновременном внутривенном введении препарата карфилзомиб в виде 30-минутной инфузии на протяжении двух последовательных дней (дни 1, 2, 8, 9, 15, и 16), каждую неделю в течение 3 недель, с последующим перерывом в 12 дней (с дня 17 до дня 28). Карфилзомиб вводится начиная с дозы 20 мг/м² (максимальная доза 44 мг) в цикле 1 в дни 1 и 2. При переносимости данной дозы, доза должна быть повышена со дня 8 цикла 1 до целевой – до 56 мг/м² (максимально 123 мг).

В качестве монотерапии, препарат Кипролис вводится внутривенно (в/в), путем 10-минутной инфузии, на протяжении двух последовательных дней, каждую неделю в течение 3 недель, с последующим перерывом в 12 дней. Каждый период продолжительностью 28 дней расценивается как один цикл терапии. Рекомендуемая начальная доза препарата Кипролис составляет 20 мг/м² в 1 и 2 дни цикла 1. При переносимости данной дозы, доза должна быть повышена до целевой – 27 мг/м² на 8 день цикла 1. Начиная с цикла 13, дозы препарата Кипролис в день 8 и день 9 пропускаются. Лечение может продолжаться до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Карфилзомиб в Российских клинических рекомендациях



Спасибо за внимание !