

# **Клинические рекомендации по множественной миеломе 2021**

**Проф. Менделеева Л.П.  
(ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России)**

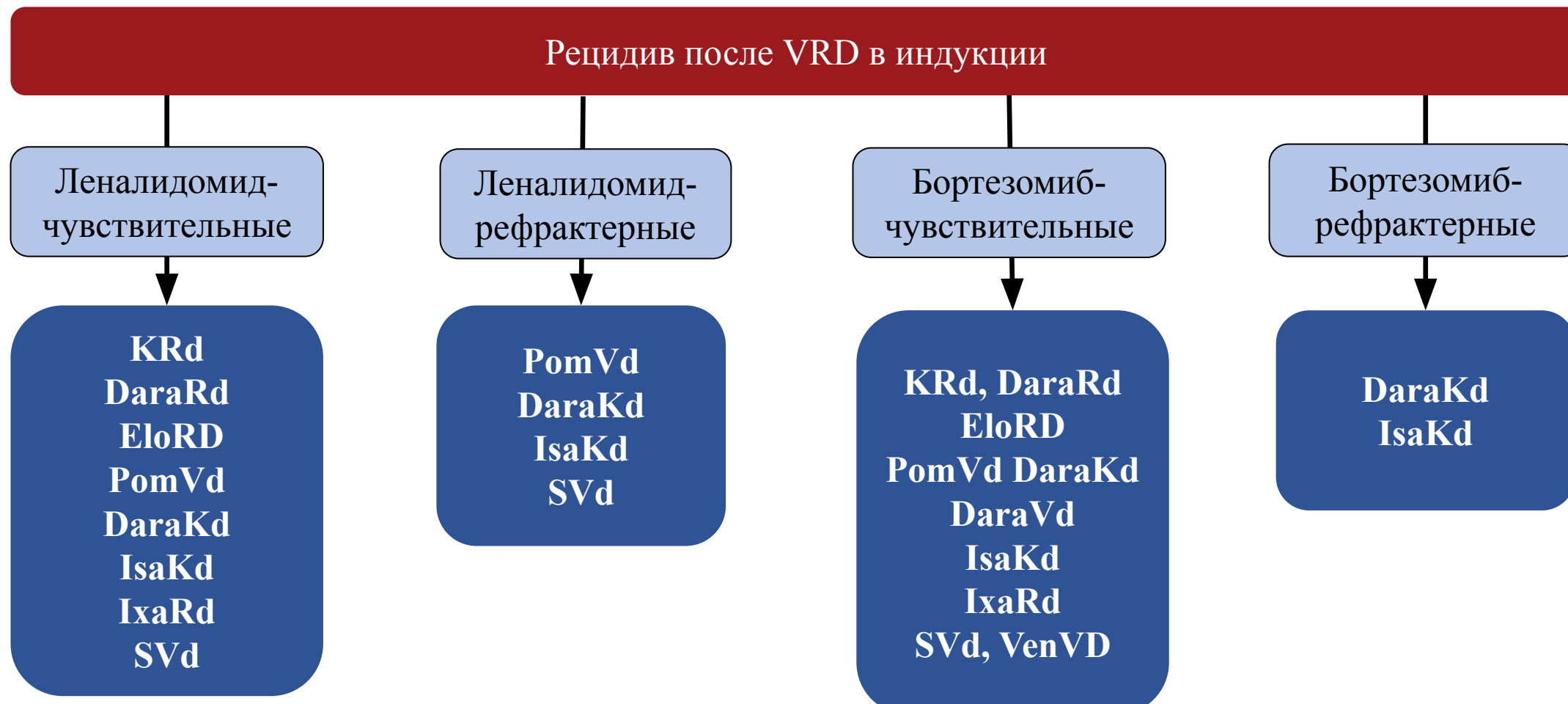
**Научно-практическая конференция  
«Новые возможности терапии плазмоклеточных  
опухолей»**

**16 апреля 2021**

# Терапия множественной миеломы: рекомендации ЕНА-ESMO 2021



# Терапия рецидивирующей множественной миеломы: рекомендации ЕНА-ESMO 2021



KRd- карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон; DaraRd- даратумумаб, леналидомид, дексаметазон; EloRd- леналидомид, дексаметазон; PomVd- помалидомид, бортезомиб дексаметазон; DaraKd- даратумумаб, карфилзомиб, дексаметазон; IsaKd- изатуксимаб, карфилзомиб, дексаметазон; IxaRd- иксазомиб, леналидомид, дексаметазон; SVd- селинексор, бортезомиб дексаметазон; DaraVD- даратумумаб, бортезомиб дексаметазон; VenVD- венетоклак, бортезомиб дексаметазон; Kd- карфилзомиб, дексаметазон; EloRd- элотузумаб, леналидомид, дексаметазон;

# Терапия рецидивирующей множественной миеломы: рекомендации ЕНА-ESMO 2021

Рецидив после Dara-RD в индукции

Леналидомид-  
чувствительные

PomVd  
Kd  
EloRd  
KRd  
IxaRD  
SVd  
VenVd

Леналидомид-  
рефрактерные

PomVd  
Kd  
SVd  
VenVd

Рецидив после Dara-VMP в индукции

Бортезомиб-  
чувствительные

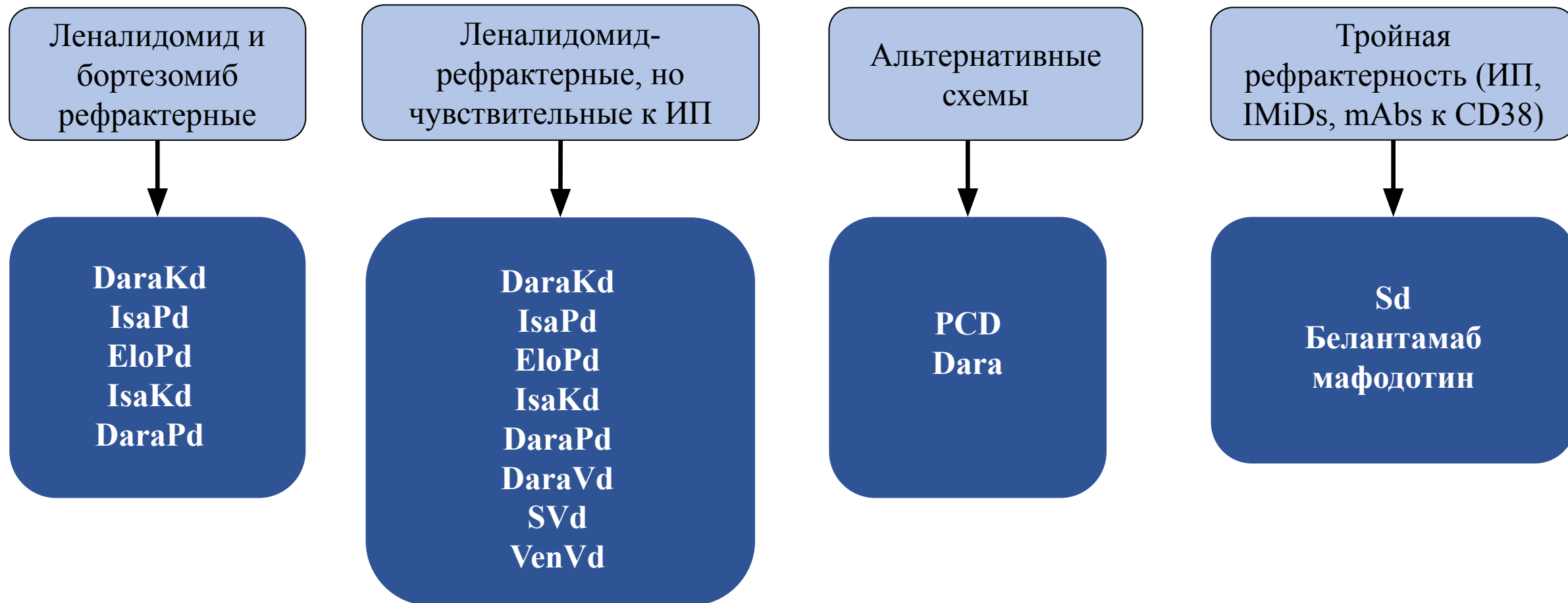
EloRd  
KRd  
IxaRD  
VRd  
SVd  
Kd  
VenVd

Бортезомиб-  
рефрактерные

EloRd

KRd- карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон; DaraRd- даратумумаб, леналидомид, дексаметазон; EloRd- леналидомид, дексаметазон; PomVd- помалидомид, бортезомиб дексаметазон; DaraKd-даратумумаб, карфилзомиб, дексаметазон; IsaKd- изатуксимаб, карфилзомиб, дексаметазон; IxaRd- иксазомиб,леналидомид, дексаметазон; SVd- селинексор, бортезомиб дексаметазон; DaraVD- даратумумаб, бортезомиб дексаметазон; VenVD- венетоклак, бортезомиб дексаметазон; Kd- карфилзомиб, дексаметазон; EloRd- элотузумаб, леналидомид, дексаметазон;

# Терапия последующих рецидивов ММ: рекомендации ЕНА-ESMO 2021



KRd- карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон; DaraRd- даратумумаб, леналидомид, дексаметазон; EloRd- леналидомид, дексаметазон; PomVd- помалидомид, бортезомиб дексаметазон; DaraKd- даратумумаб, карфилзомиб, дексаметазон; IsaKd- изатуксимаб, карфилзомиб, дексаметазон; IxaRd- иксазомиб, леналидомид, дексаметазон; SVd- селинексор, бортезомиб дексаметазон; DaraVD- даратумумаб, бортезомиб дексаметазон; VenVD- венетоклакс, бортезомиб дексаметазон; Kd- карфилзомиб, дексаметазон; EloRd- элотузумаб, леналидомид, дексаметазон;

# Перспективные режимы лечения рецидивов множественной миеломы

**Dara-Kd**

Ven-VD

SVd

Белантамаб  
мафодотин

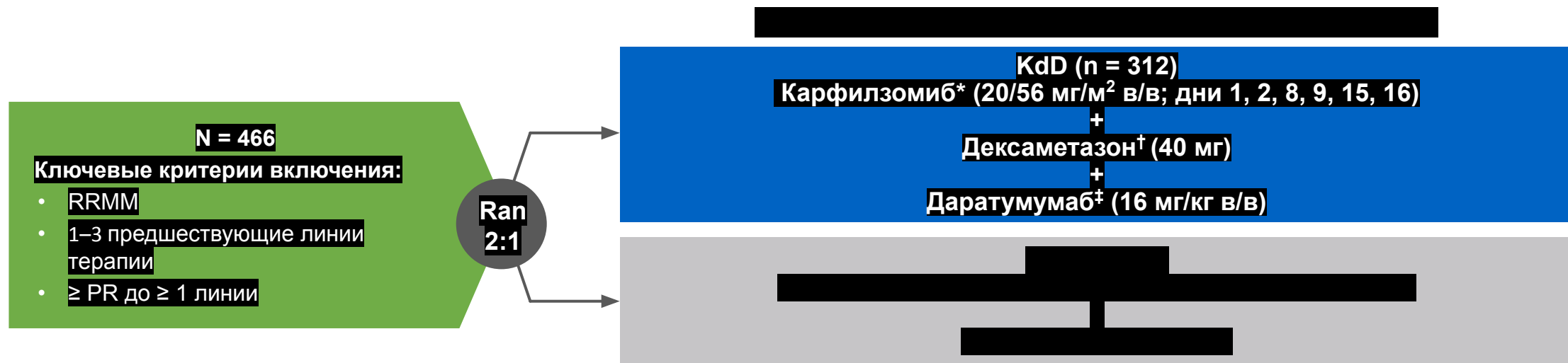
**Isa-Kd**

Dara-Pd

Sd

Anti-BCMA  
CD3 AT

# CANDOR (Dara-Kd по сравнению с Kd): дизайн исследования



Основная конечная точка:

Выбор вторичных конечных точек:

[Redacted text]

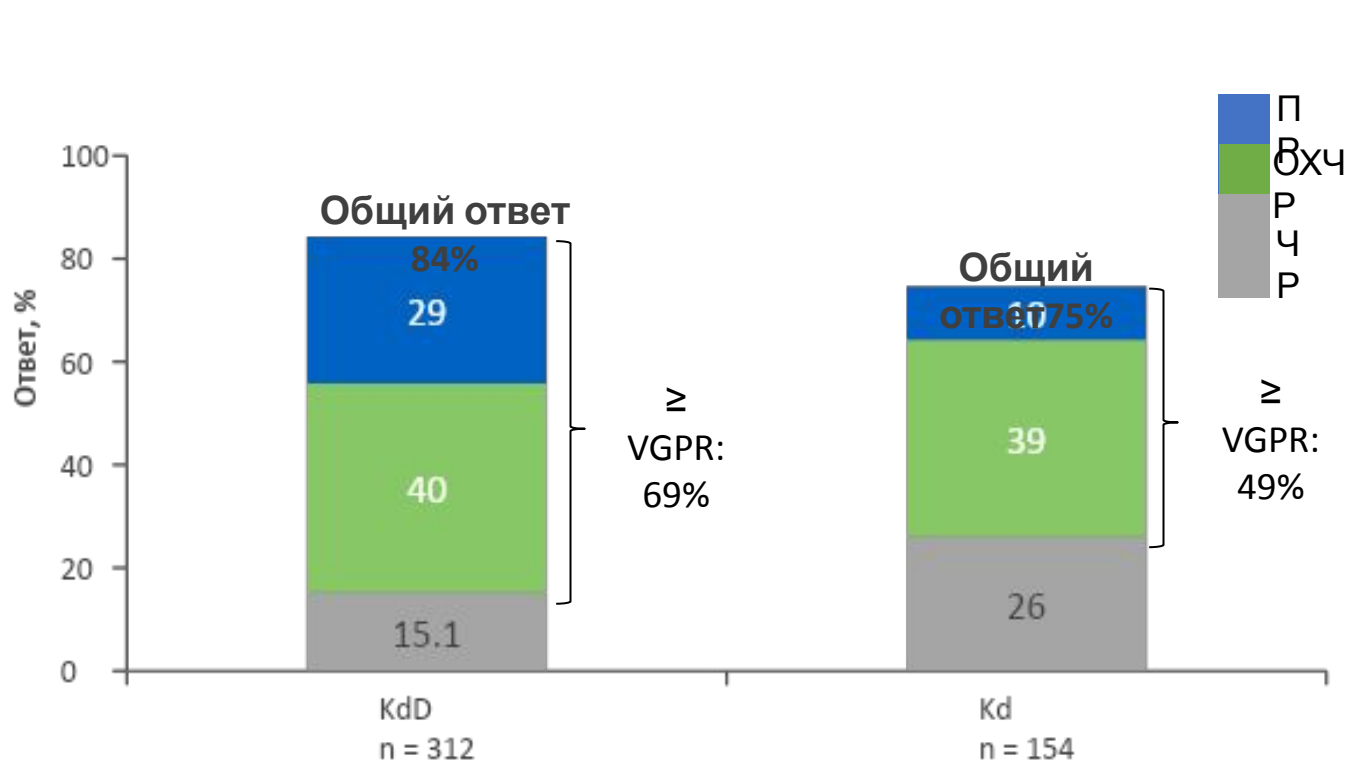
	KdD (n = 312)	Kd (n = 154)
Медиана времени с момента постановки первичного диагноза до рандомизации, мес. (IQR)	37,5 (24,7–62,1)	34,6 (21,0–55,2)
Количество линий предшествующей терапии		
Медиана, n	2,0	2,0
IQR	1–2	1–2
Распределение, число пациентов (%)		
1 линия терапии	144 (46)	70 (45)
≥ 2 линий терапии	168 (54)	84 (55)
Предшествующая терапия, число пациентов (%)		
Трансплантация	195 (63)	75 (49)
Антитела к CD38 *	1 (< 1)	0
Ингибитор протеасомы	290 (93)	139 (90)
Иммуномодулятор	206 (66)	110 (71)
Бортезомиб	287 (92)	134 (87)
Рефрактерные к любому режиму на основе бортезомиба <sup>†</sup>	88 (28)	47 (31)
Леналидомид	123 (39)	74 (48)
Рефрактерные к любому режиму на основе леналидомида <sup>†</sup>	99 (32)	55 (36)

\* Согласно данным интерактивной системы с распознаванием голоса и доступом через Интернет на момент рандомизации. <sup>†</sup> Пациенты расценивались как рефрактерные к ранее использовавшемуся режиму терапии в следующих случаях: 1) наилучший ответ на любой режим терапии соответствовал стабилизации или прогрессированию заболевания; 2) причиной отмены препарата явилось прогрессирование заболевания; 3) дата рецидива/прогрессирования была позже даты начала терапии и в течение 60 дней после отмены препарата в рамках любого режима.

CD - кластер дифференцировки; IQR - межквартильный размах; Kd - карфилзомиб + дексаметазон; KdD - карфилзомиб + дексаметазон + даратумумаб.

Dimopoulos M, et al. *Lancet*. 2020;396:186-97.





	KdD (n = 312)	Kd (n = 154)
<b>Время до общего ответа, мес.*</b>		
Среднее	1,4 (1,4)	1,5 (1,1)
Медиана (IQR)	1,0 (0,99–1,09)	1,0 (0,99–1,94)
<b>Время до полного ответа, мес.*</b>		
Среднее	8,7 (3,1)	7,5 (3,4)
Медиана (размах вариации)	8,4 (6,2–11,9)	7,0 (5,5–9,8)
<b>Длительность общего ответа, мес.†</b>		
Медиана	NE	16.6
95% ДИ	NE–NE	13.9–NE

**У пациентов, получавших терапию KdD, отмечалось повышение ORR по сравнению с режимом Kd**

\* Время до общего ответа определялось как время с рандомизации до наиболее раннего из строгого CR, CR, VGPR или PR.

† Длительность общего ответа рассчитывалась для пациентов, достигших PR или более благоприятного ответа.

CR - полный ответ; IQR - межквартильный размах; Kd - карфилзомиб + дексаметазон; KdD - карфилзомиб + дексаметазон + даратумумаб; NE - невозможно оценить; ORR - общая частота ответов; PR - частичный ответ; RR - частота ответов; VGPR - очень хороший частичный ответ.

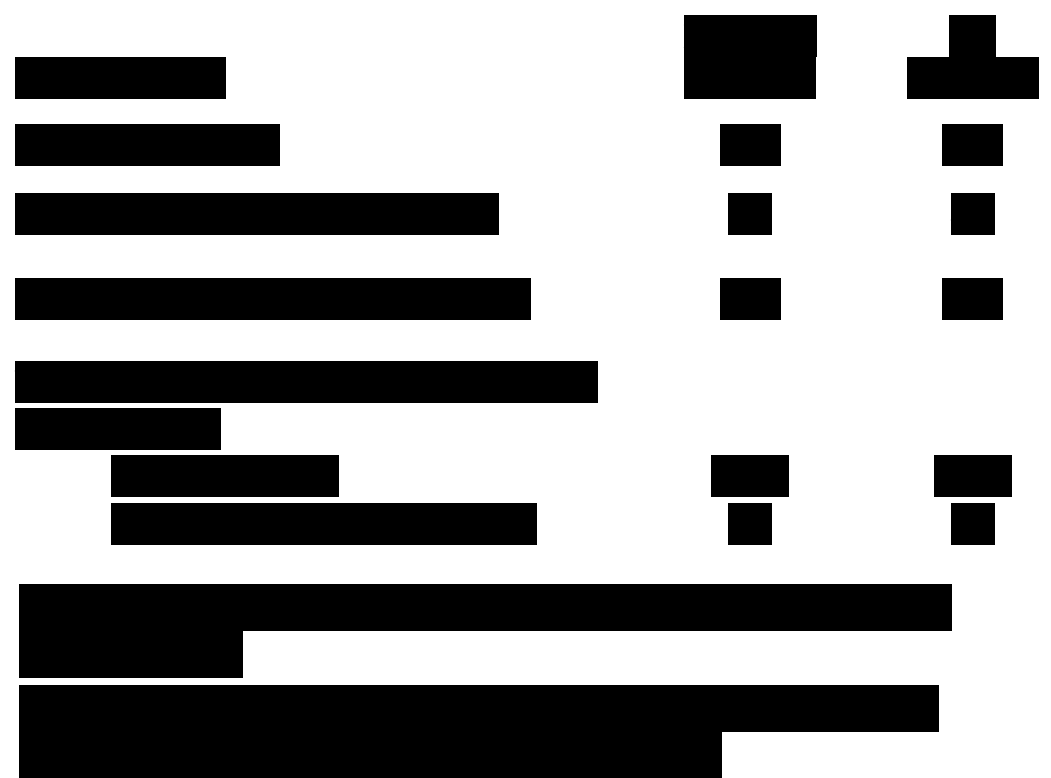
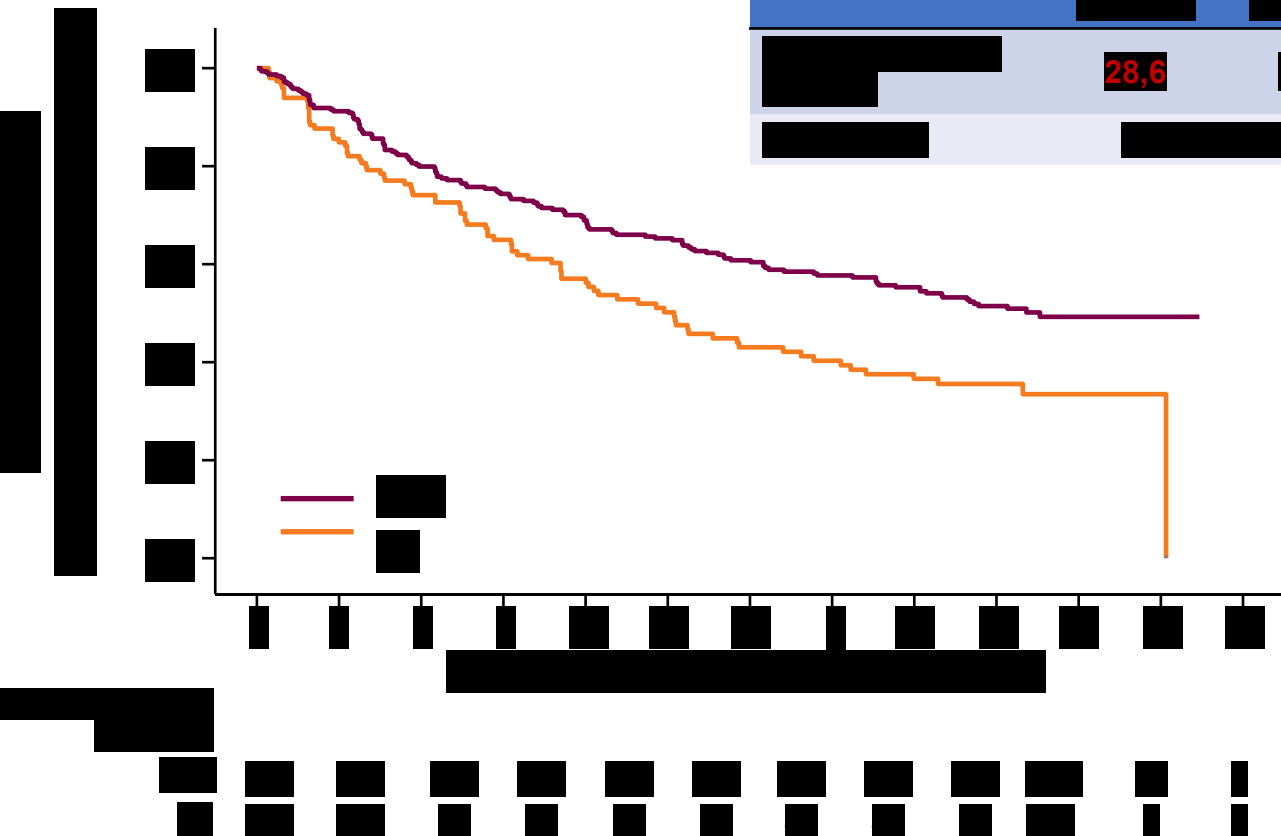
Dimopoulos M, et al. *Lancet*. 2020;396:186-97.

Dara-Kd

CANDOR: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	28,6	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Через ~ 11 месяцев дополнительного последующего наблюдения медианная PFS была улучшена у пациентов, получавших Dara-Kd (28,6 мес), по сравнению с Kd (15,2 мес.)

[REDACTED]

Dara-Kd

CANDOR: [REDACTED]



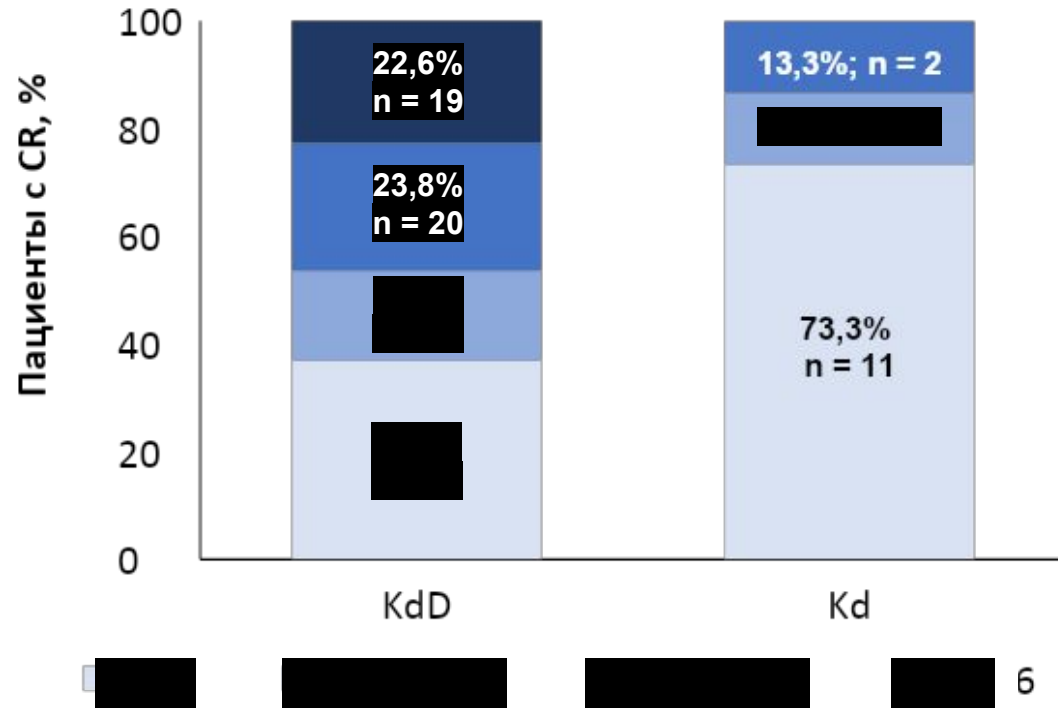
[REDACTED]

Параметр	Dara-Kd	Kd

Показатели  $\geq$  ПР были выше при применении Dara-Kd по сравнению с Kd среди пациентов с ранним рецидивом



**МОБ у пациентов с ПР через 12 месяцев**



- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

**Пациенты, получавшие Dara-Kd, достигли статистически значимо более высоких показателей ПР на фоне МОБ отрицательного статуса по сравнению с Kd через 12 месяцев, что подтверждает эффективность режима Dara-Kd для лечения RRMM включая пациентов, рефрактерных к леналидомиду**

Частота ТЕАЕ, n (%)	Dara-Kd (n = 308)		Kd (n = 153)	
	Любой степени	≥ 3 степени	Любой степени	≥ 3 степени
<b>Гематологические НЯ*</b>				
Тромбоцитопения	115 (37)	75 (24)	45 (29)	25 (16)
Анемия	101 (33)	51 (17)	48 (31)	22 (14)
Нейтропения	43 (14)	26 (8)	15 (10)	9 (6)
Лимфопения	27 (9)	21 (7)	12 (8)	11 (7)
<b>Негематологические НЯ*</b>				
Гипертензия	94 (31)	54 (18)	42 (27)	20 (13)
Инфекция верхних дыхательных путей	90 (29)	8 (3)	35 (23)	2 (1)
Диарея	97 (31)	12 (4)	22 (14)	1 (< 1)
Утомляемость	75 (24)	24 (8)	28 (18)	7 (5)
Диспноэ	61 (20)	12 (4)	34 (22)	4 (3)
Пневмония	55 (18)	41 (13)	19 (12)	13 (8)

**Наиболее часто встречавшимися НЯ любой степени на фоне терапии Dara-Kd являлись: тромбоцитопения, анемия, диарея, гипертензия, инфекция верхних дыхательных путей, утомляемость и диспноэ**

\* Предпочтительные термины.

НЯ - нежелательное явление; Kd - карфилзомиб + дексаметазон; KdD - карфилзомиб + дексаметазон + даратумумаб; ТЕАЕ - нежелательное явление, отмечавшееся на фоне терапии.

Dimopoulos M, et al. *Lancet*. 2020;396:186-97.

# Тяжелые нежелательные явления, отмечавшиеся у 10% пациентов группы Dara-Kd и у 5% пациентов группы Kd

Частота ТЕАЕ, n (%)	Dara-Kd (n = 308)	Kd (n = 153)
Пациенты с летальными ТЕАЕ	30 (9,7)	8 (5,2)
Септический шок	5 (1,6)	1 (0,7)
Плазмноклеточная миелома	4 (1,3)	2 (1,3)
Пневмония	4 (1,3)	0 (0,0)
Сепсис	3 (1,0)	2 (1,3)
Остановка сердца	2 (0,6)	0 (0,0)
Внезапная смерть	2 (0,6)	0 (0,0)
Смерть	1 (0,3)	1 (0,7)
Инфекция, вызванная <i>Acinetobacter</i>	1 (0,3)	0 (0,0)
Сердечная недостаточность	1 (0,3)	0 (0,0)
Остановка сердца и дыхания	1 (0,3)	0 (0,0)
Инсульт	1 (0,3)	0 (0,0)
Отек легких	1 (0,3)	0 (0,0)
Дыхательная недостаточность	1 (0,3)	0 (0,0)
Инфекция дыхательных путей	1 (0,3)	0 (0,0)
Обструкция трахеи	1 (0,3)	0 (0,0)
Синдром лизиса опухоли	1 (0,3)	0 (0,0)
Грипп	0 (0,0)	1 (0,7)
Тромбоэмболия легочной артерии	0 (0,0)	1 (0,7)

Пять летальных исходов были расценены как связанные с проводившейся терапией, все – в группе Dara-Kd (пневмония, сепсис с энтероколитом, вызванным *Clostridium difficile*, септический шок, обусловленный пневмонией, вызванной *Pneumocystis*, инфекция *Acinetobacter*, и остановка сердца и дыхания (n = 1 каждое)).

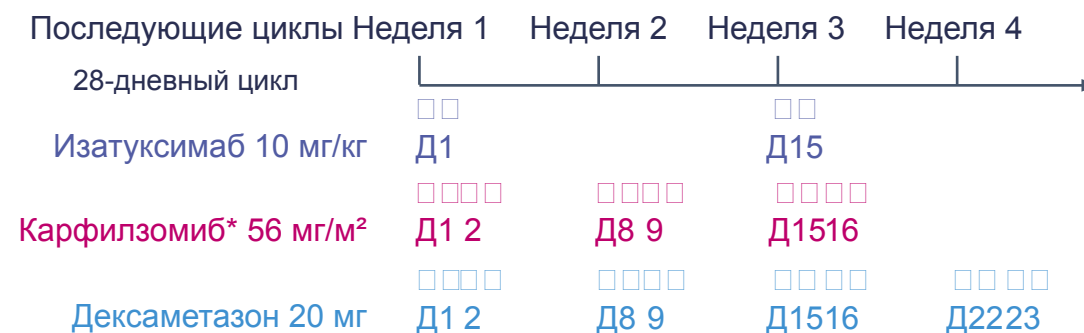
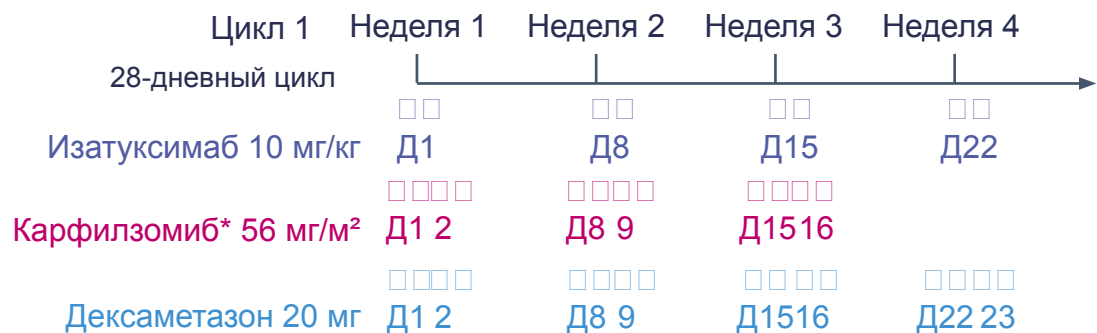
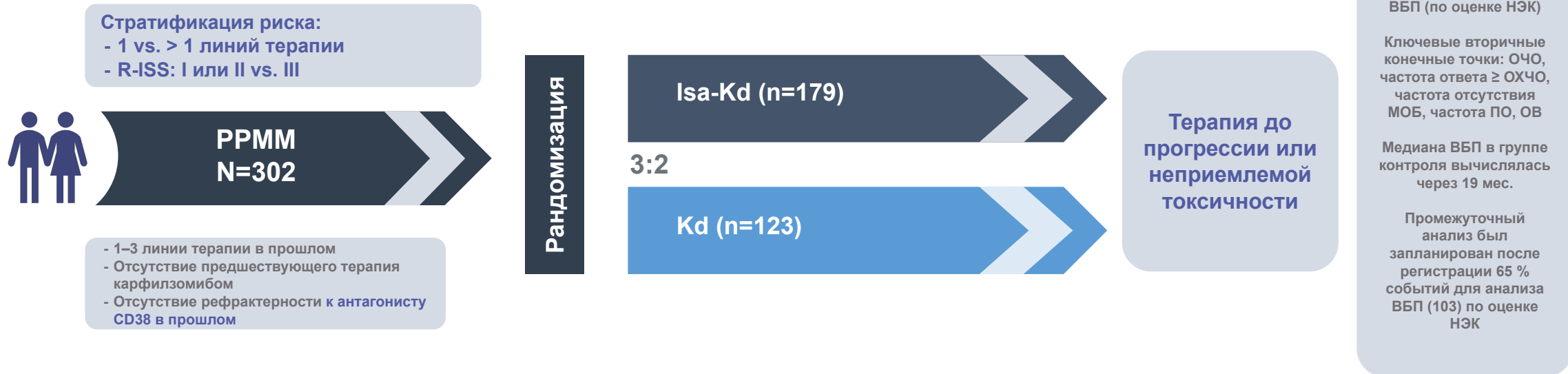


# Исследование CANDOR: выводы

- У пациентов с РРММ режим Dara-Kd обеспечивал снижение риска прогрессирования или смерти на 37% по сравнению с режимом Kd <sup>1</sup>
  - Медиана ВВП в группе Dara-Kd достоверно выше - 28,6 мес. по сравнению с группой Kd - 15,8 месяца
  - Улучшение ВВП было аналогичным в изначально выделенных подгруппах, включая пациентов, получавших леналидомид и рефрактерных к нему
  - Терапия Dara-Kd обеспечивала повышение общего ответа и достижение более глубоких ответов, при этом частота устойчивых МОБ-негативных ремиссий была в 10 раз выше, чем в группе Kd

- Частота НЯ, приведших к досрочному завершению терапии и снижению дозы препарата, была аналогична в обеих группах, а общая переносимость была удовлетворительной

- Режим Dara-Kd обладает благоприятным соотношением пользы и риска и соответствует новому эффективному стандарту терапии РРММ, в том числе у пациентов, более не являющихся кандидатами для назначения леналидомида



ИКЕМА study: NCT03275285

Ц — цикл, ПО — полный ответ, Д — день, d — дексаметазон, НЭК — независимый экспертный комитет, Isa — изатуксимаб, К — карфилзомиб, ММ — множественная миелома, МОБ — миеломная остаточная болезнь, ОЧО — общая частота ответа, ОВ — общая выживаемость, ВБП — выживаемость без прогрессирования, 1 p/2 нед — один раз в 2 недели, R-ISS — пересмотренная Международная система стадирования (Revised International Staging System), ОХЧО — очень хороший частичный ответ

ITT population	Isa-Kd (n=179)	Kd (n=123)
Медиана возраста (разброс), лет	65.0 (37–86)	63.0 (33–90)
Возрастная когорта, n (%)		
<65	88 (49.2)	66 (53.7)
65 – <75	74 (41.3)	47 (38.2)
≥75	17 (9.5)	10 (8.1)
ISS стадия, n (%)		
I	89 (48.7)	71 (57.7)
II	63 (35.2)	31 (25.2)
III	26 (14.5)	20 (16.3)
CrCl <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> (MDRD)*, n (%)	43 (24.0)	18 (14.6)
Цитогенетический риск**, %		
Высокий	42 (23.5)	31 (25.2)
Стандартный	114 (63.7)	78 (63.4)
Не известно	23 (12.8)	14 (11.4)

\*Incidence calculated on patients with race reported in CRF: 163 patients in Isa-Kd arm, 110 patients in Kd arm;

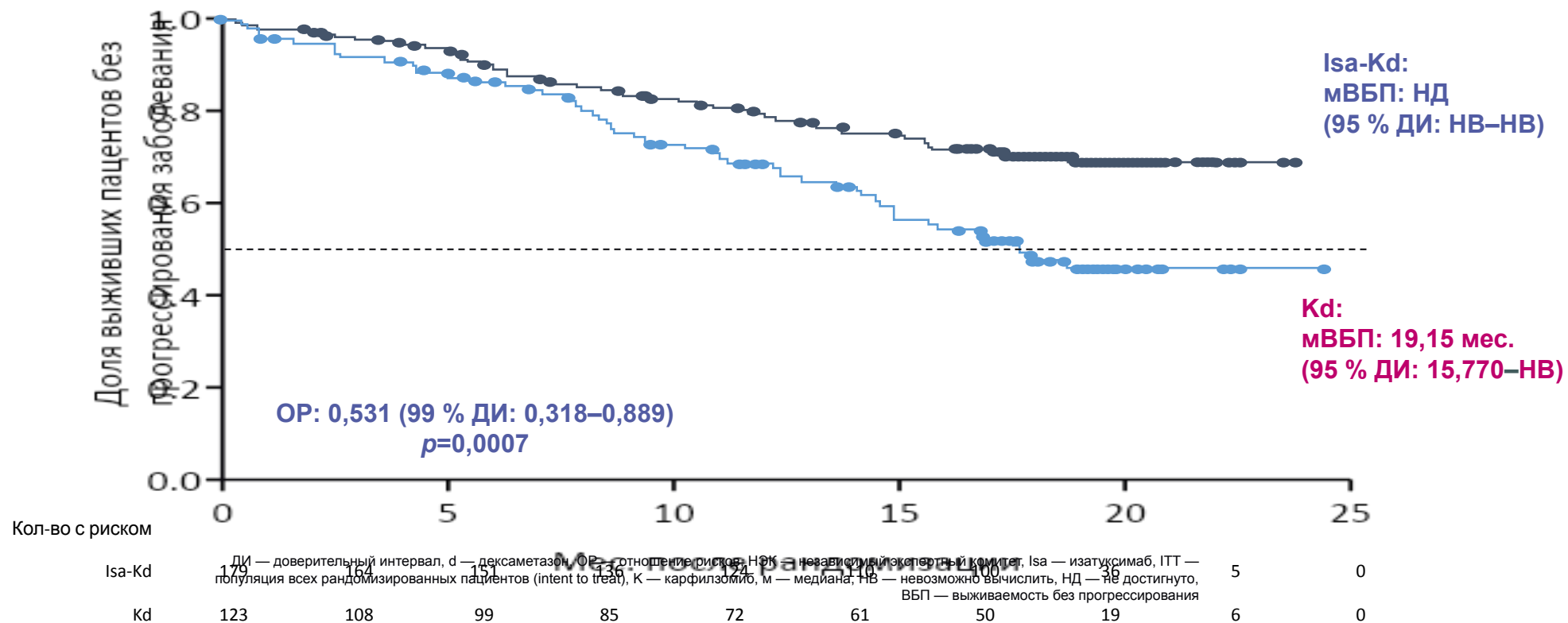
\*\*Cytogenetics by central lab – cut-off 50% for del17p, 30% for t(4;14) and t(14;16);  
CrCl, creatinine clearance; d, dexamethasone; CRF, case report form; isa, isatuximab;

ISS, International Staging System; ITT, intent to treat; K, carfilzomib; MDRD, modified of diet in renal disease

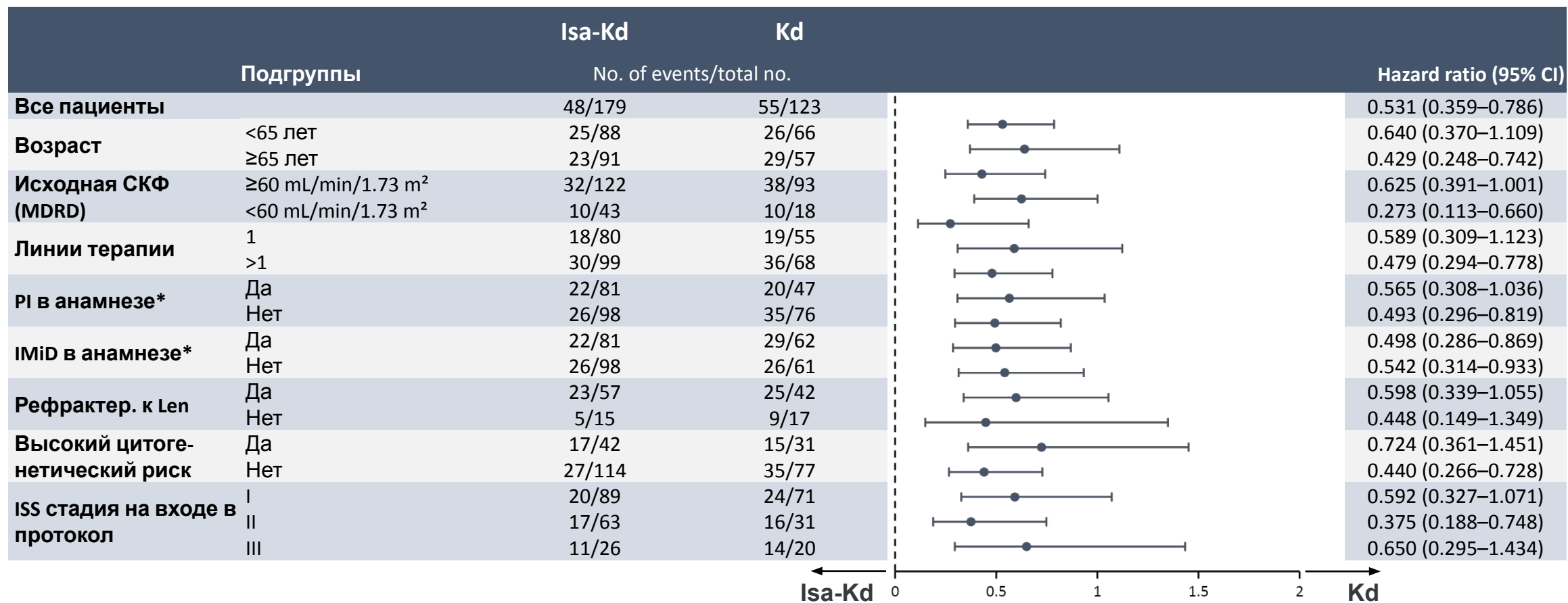
ITT population	Isa-Kd (n=179)	Kd (n=123)
Медиана количества линий терапии (разброс)*	2 (1–4)	2 (1–4)
1, n (%)	79 (44.1)	55 (44.7)
2, n (%)	64 (35.8)	36 (29.3)
3, n (%)	33 (18.4)	30 (24.4)
Ингибиторы протеасомы в анамнезе	166 (92.7)	105 (85.4)
IMiDs в анамнезе	136 (76.0)	100 (81.3)
Пациенты с рефрактерностью, n (%)		
IMiD	78 (43.6)	58 (47.2)
Леналидомид	57 (31.8)	42 (34.1)
PI	56 (31.3)	44 (35.8)
Последняя линия	89 (49.7)	73 (59.3)

\*3 patients (1.7%) and 2 patients (1.6%) had >3 prior lines in Isa-Kd and Kd arms, respectively;  
d, dexamethasone; IMiD, immunomodulatory drug; Isa, isatuximab; ITT, intent to treat; K, carfilzomib; PI, proteasome inhibitor

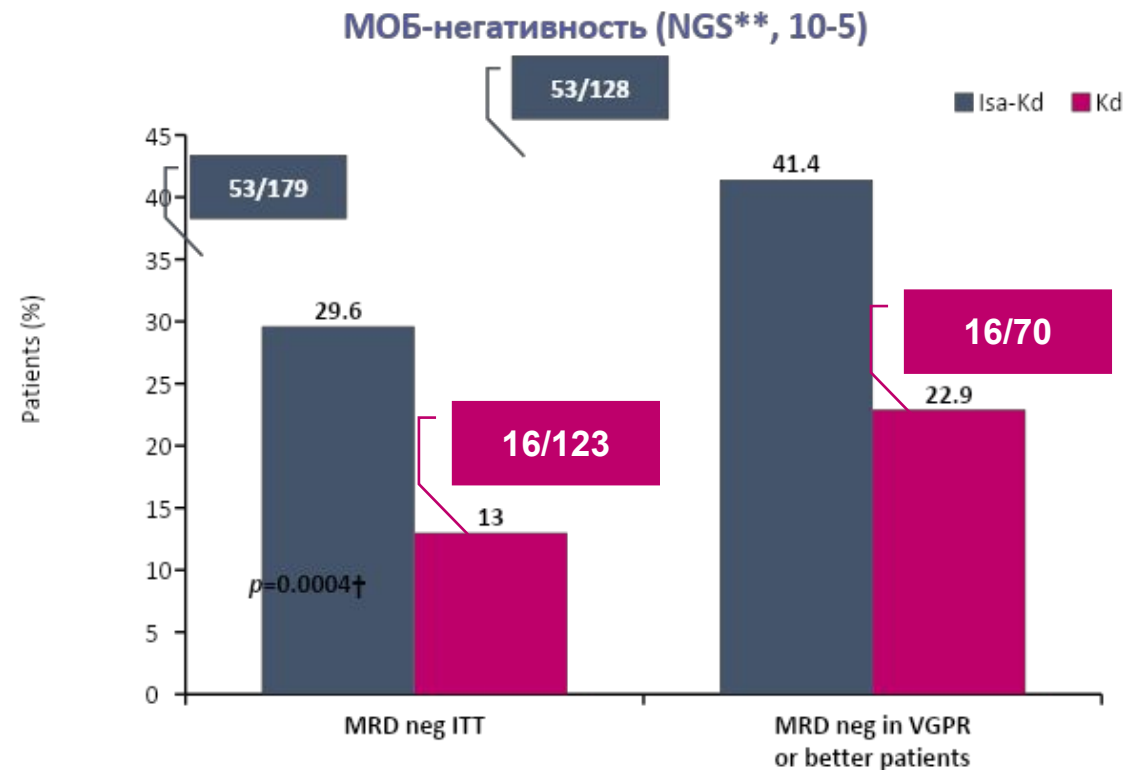
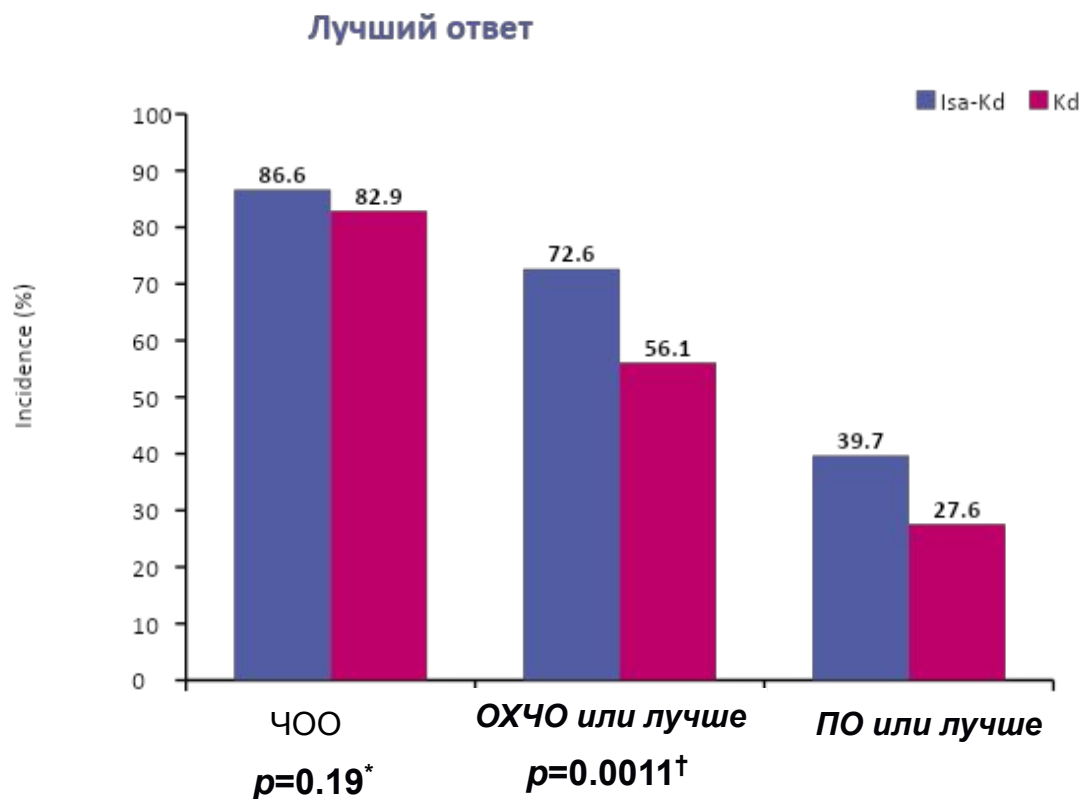
## Независимая оценка ВБП в популяции ИТТ (первичная цель)



группе Isa-Kd наблюдалось улучшение по показателю ВБП (снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 47 %) в сравнении с группой Kd



Преимущество Isa-Kd прослеживается во всех подгруппах



Применение схемы Isa-Kd обеспечивало более выраженный ответ и убедительное улучшение по показателю ВБП  
 Частота отсутствия МОБ при применении схемы Isa-Kd составляла приблизительно 30 % в популяции ИТТ

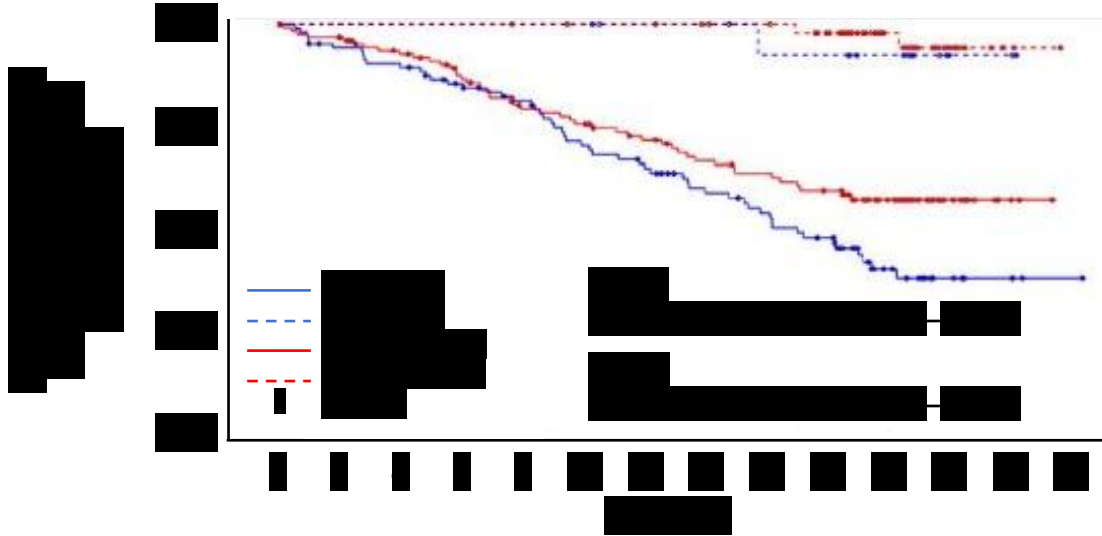
\*СНП, Adaptive Biotechnologies; определение наличия МОБ проводилось на момент достижения ОХЧО или ПО

†Стратифицированный критерий Кохрана — Мантеля — Хензеля. Односторонний критерий значимости 0,025.

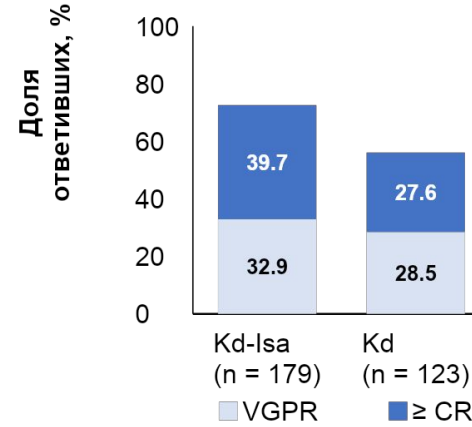
‡Приведено исключительно для наглядности.

ПО — полный ответ, d — дексаметазон, Daga — даратумумаб, ИТТ — популяция всех рандомизированных пациентов (intent to treat), Isa — изатуксимаб, К — карфилзомиб, МОБ — минимальная остаточная болезнь, СНП — секвенирование нового поколения, ЧОО — общая частота ответа, ОХЧО — очень хороший частичный ответ

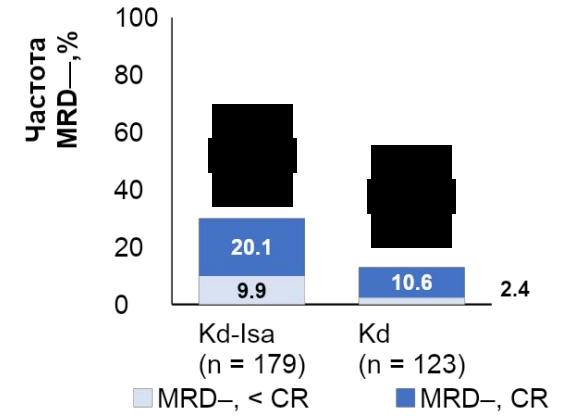
## ВБП в зависимости от группы рандомизации и статуса МОБ



Частота ответа



Частота МОБ -



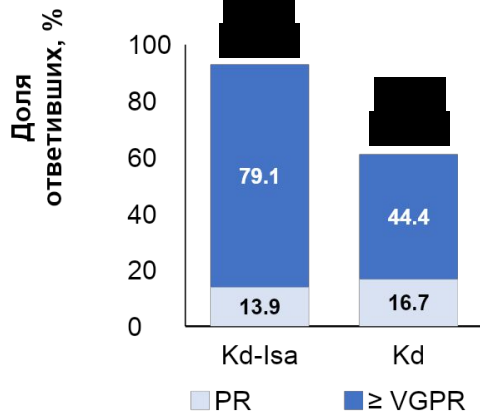
Время, медиана (диапазон), дней	Kd-Isa	Kd

Пациенты, получавшие Isa-Kd, достигли более глубоких ответов и имели более высокий уровень МОБ-отрицательности по сравнению с Kd

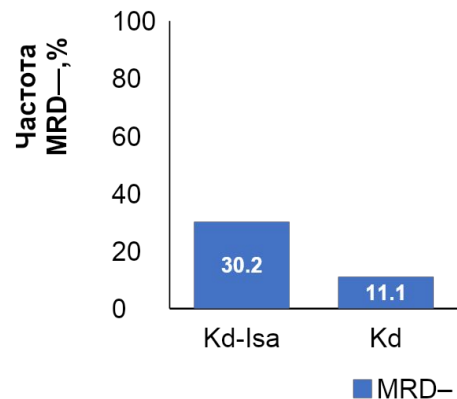


	Почечная недостаточность		Отсутствие почечной недостаточности	
	Kd-Isa (26,1%)	Kd (16,2%)	Kd-Isa (73,9%)	Kd (83,8%)
Частота ответов у пациентов с почечной недостаточностью	79.1	44.4	13.9	16.7
Частота MRD-	30.2	11.1		

Частота ответов у пациентов с почечной недостаточностью



МОБ — Частота у пациентов с почечной недостаточностью



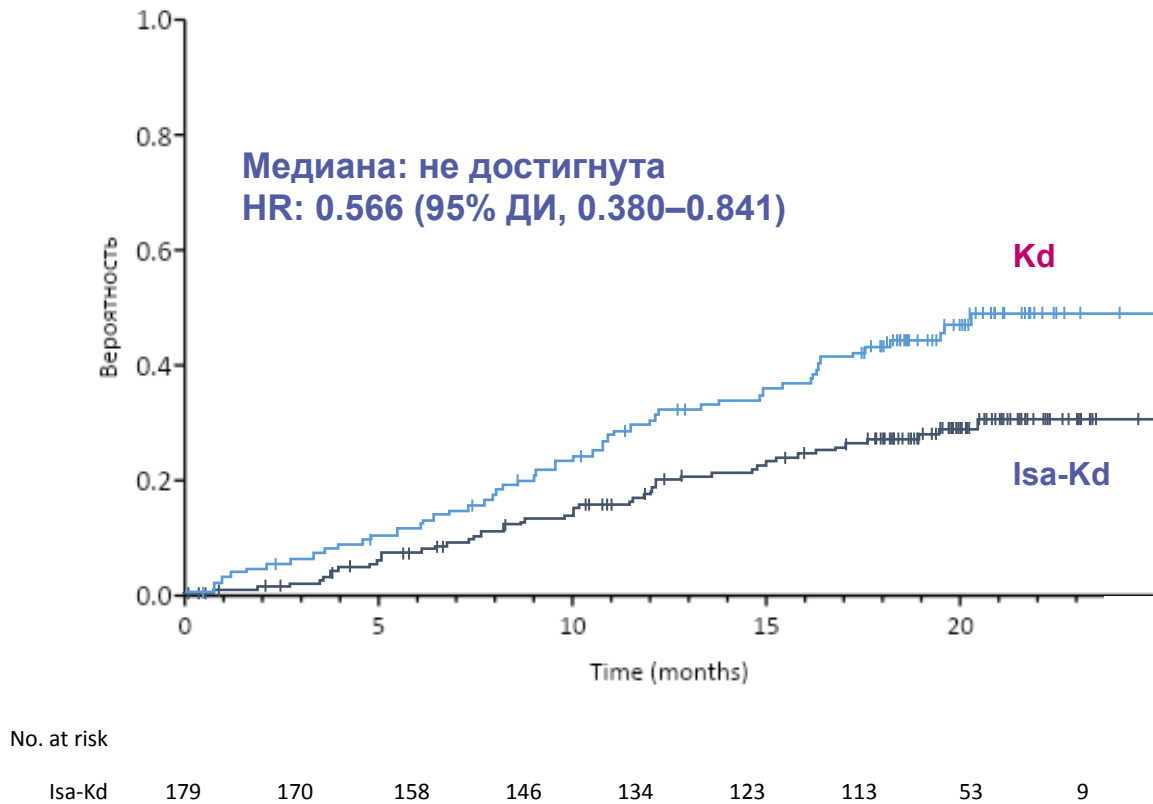
• [Redacted text]

Безопасность у пациентов с почечной недостаточностью	Kd-Isa	Kd
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

• [Redacted text]

Режим Isa-Kd улучшал ВБП и ответ у пациентов с почечной недостаточностью по сравнению с Kd, у большего числа пациентов, получавших IsaKd, наблюдали купирование симптомов почечной недостаточности и долгосрочные ответы со стороны почек по сравнению с Kd

[Redacted text]



Популяция ИТТ	Isa-Kd (n=179)	Kd (n=123)
Время до следующей линии терапии		
Медиана (95% ДИ)	НД	НД
Пациенты с дальнейшей терапией, n (%)	47 (26.3)	53 (43.1)
Ведущие препараты, n (%)		
Алкилирующие агенты	26 (55.3)	21 (39.6)
Ингибиторы протеасомы	16 (34.0)	11 (20.8)
Бортезомиб	11 (23.4)	9 (17.0)
Карфилзомиб	2 (4.3)	1 (1.9)
Иксазомиб	6 (12.8)	1 (1.9)
Иммуномодуляторы	39 (83.0)	42 (79.2)
Леналидомид	19 (40.4)	23 (43.4)
Помалидомид	24 (51.1)	21 (39.6)
Талидомид	5 (10.6)	4 (7.5)
Моноклональные антитела	11 (23.4)	29 (54.7)
Даратумумаб	10 (21.3)	25 (47.2)
Последующая ТГСК	6 (12.8)	5 (9.4)

Значительное пролонгирование времени до следующей линии терапии

Нежелательные явления, связанные с терапией (ТЕАК), n (%)	Isa-Kd (n=177)	Kd (n=122)
Все	172 (97.2)	117 (95.9)
≥3 степени	136 (76.8)	82 (67.2)
≥3 степени, связанные с препаратом	87 (49.2)	58 (47.5)
СНЯ	105 (59.3)	70 (57.4)
СНЯ, связанные с препаратом	44 (24.8)	31 (25.4)
Любые, приведшие к остановке терапии, включая:	15 (8.5)	17 (13.9)
• Изатуксимаб	1 (0.6)	–
• Карфилзомиб	26 (14.7)	1 (0.8)
• Дексаметазон	11 (6.2)	4 (3.3)
Фатальные НЯ, связанные с терапией	6 (3.4)	4 (3.3)

Несмотря на большую частоту событий ≥3 степени добавление Isa к Kd не увеличило летальной, частоту случаев СНЯ и прекращения терапии

Нежелательные явления, связанные с терапией, n (%)	Isa-Kd (n=177)		Kd (n=122)	
	Все степени	≥3	Все степени	≥3
Инфузионные реакции	79 (44.6)	1 (0.6)	4 (3.3)	–
Артериальная гипертензия	65 (36.7)	36 (20.3)	38 (31.1)	24 (19.7)
Диарея	64 (36.2)	5 (2.8)	35 (28.7)	3 (2.5)
Инфекции дыхательной системы	64 (36.2)	6 (3.4)	29 (23.8)	2 (1.6)
Слабость	50 (28.2)	6 (3.4)	23 (18.9)	1 (0.8)
Одышка	49 (27.7)	9 (5.1)	26 (21.3)	1 (0.8)
Пневмония	42 (23.7)	29 (16.4)	24 (19.7)	15 (12.3)
Бронхиты	40 (22.6)	4 (2.3)	15 (12.3)	1 (0.8)
<b>Кардиологические осложнения</b>				
Сердечная недостаточность*	13 (7.3)	7 (4.0)	8 (6.6)	5 (4.1)
<b>Гематологическая токсичность</b>				
Анемия	176 (99.4)	39 (22.0)	121 (99.2)	24 (19.7)
Нейтропения	97 (54.8)	34 (19.2)	53 (43.4)	9 (7.4)
Тромбоцитопения	167 (94.4)	53 (29.9)	107 (87.7)	29 (23.8)

Isa-Kd продемонстрировал благоприятный профиль токсичности  
Инфузионные реакции имели место в основном на 1-м цикле и не превышали 1-2 степени тяжести

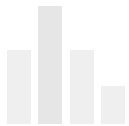
\*Grouping using MedDRA SMQ cardiac failure narrow terms  
d, dexamethasone; IR, infusion reaction; Isa, isatuximab; K, carfilzomib; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ, Standardized MedDRA Query; TEAE, treatment-emergent adverse event



Комбинирование изатуксимаба с Kd привело к значительному улучшению ВБП (HR 0.531), что обеспечивает снижение риска прогрессии или смерти на 47%



Преимущество Isa-Kd прослеживается во всех подгруппах, включая пожилых пациентов, генетику высокого риска и поражение почек



Isa-Kd обеспечивает более глубокий ответ по сравнению с Kd:

- в популяции ИТТ МОБ-негативный ответ 30% vs 13%



Схема Isa-Kd продемонстрировала контролируемый профиль нежелательных явлений и благоприятное соотношение риск/польза у пациентов с рецидивирующей ММ

# Заключение

- Трансформируются подходы терапии множественной миеломы: в клиническую практику внедряются многокомпонентные схемы лечения как вновь диагностированной, так и рецидивирующей ММ.
- Результаты исследований 3 фазы продемонстрировали высокую эффективность применения многокомпонентных схем в лечении ММ: CANDOR (Dara-Kd vs Kd); IKEMA (Isa-Kd vs Kd) и др.
- Разработка лекарственных препаратов для высокотехнологичной терапии предлагает новые подходы к лечению рецидивов даже у пациентов, перенесших множество линий предшествующей терапии

