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

RU-KYP-0421-00002

При поддержке Амджен

Терапия множественной миеломы: рекомендации EHA-ESMO 2021

Кандидат на ауто-ТГСК

↓

Индукция

Предпочтительная опция: VRd, Dara-VTD

Другие: VCD, VTD

↓

Мобилизация СКК

Ауто-ТГСК (мелфалан 200 мг/м^2)

↓

Поддерживающая терапия: леналидомид

НЕ кандидат на ауто-ТГСК

↓

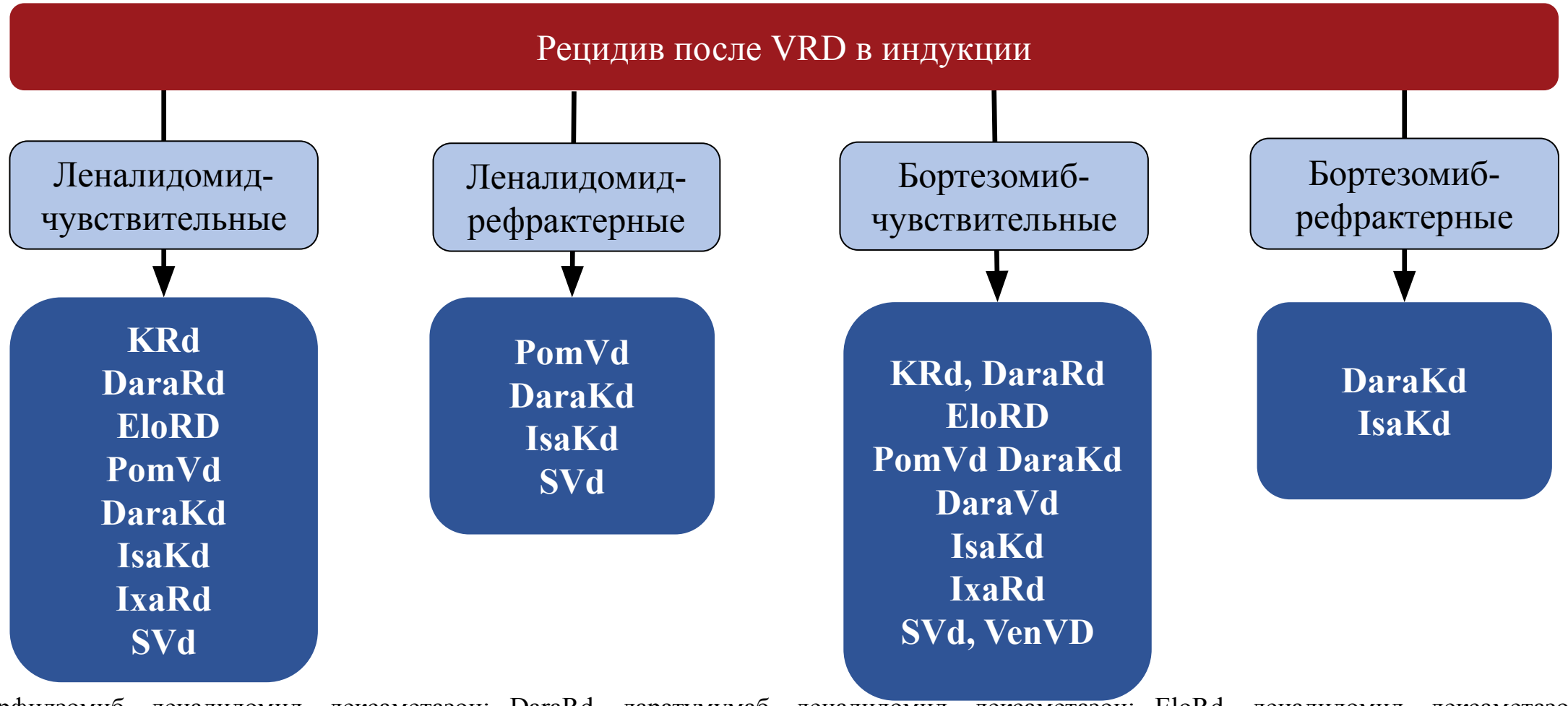
Индукция

Предпочтительные режимы:Dara-Rd, Dara-VMP, VRd

Другие: VMP, Rd

M. A. Dimopoulos at al, Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann. Oncol. Volume 32 - Issue 3 2021, https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014

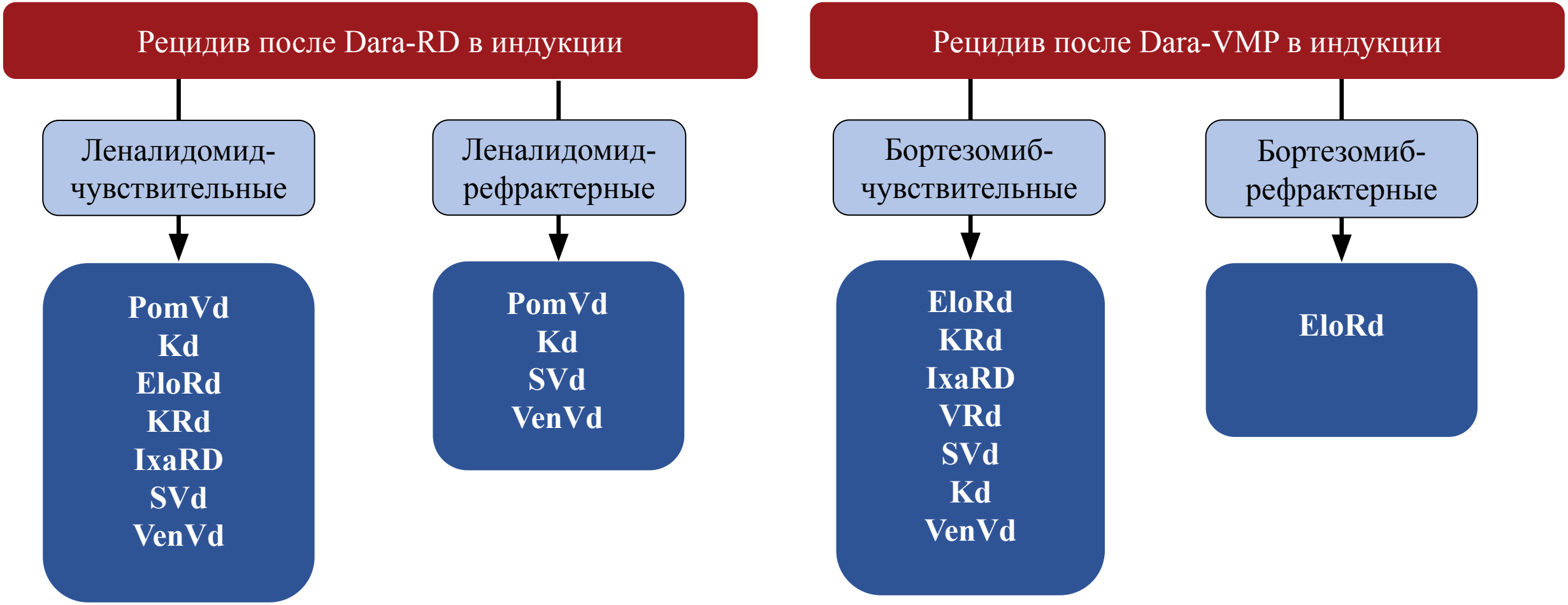
Терапия рецидивирующей множественной миеломы: рекомендации EHA-ESMO 2021



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;

M. A. Dimopoulos at al, Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann. Oncol. Volume 32 - Issue 3 2021,

Терапия рецидивирующей множественной миеломы: рекомендации EHA-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;

M. A. Dimopoulos at al, Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann. Oncol. Volume 32 - Issue 3 2021,

Терапия последующих рецидивов ММ: рекомендации EHA-ESMO 2021

Леналидомид и бортезомиб рефрактерные	Леналидомид-рефрактерные, но чувствительные к ИП	Альтернативные схемы	Тройная рефрактерность (ИП, IMiDs, mAbs к CD38)
DaraKd **IsaPd** **EloPd** **IsaKd** **DaraPd**	**DaraKd** **IsaPd** **EloPd** **IsaKd** **DaraPd** **DaraVd** **SVd** **VenVd**	**PCD** **Dara**	**Sd** **Белантамаб мафодотин**

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;

M. A. Dimopoulos at al, Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann. Oncol. Volume 32 - Issue 3 2021,

Перспективные режимы лечения рецидивов множественной миеломы

Dara-Kd

Ven-VD

SVd

Белантамаб мафодотин

Isa-Kd

Dara-Pd

Sd

Anti-BCMA CD3 AT

Dara-Kd

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

[redacted]

N = 466

Ключевые критерии включения:

- RRMM
- 1–3 предшествующие линии терапии
- ≥ PR до ≥ 1 линии

Ran 2:1

KdD (n = 312)
Карфилзомиб* (20/56 мг/м^2 в/в; дни 1, 2, 8, 9, 15, 16)
+
Дексаметазон† (40 мг)
+
Даратумумаб‡ (16 мг/кг в/в)

[redacted]

Основная конечная точка: [redacted]
Выбор вторичных конечных точек: [redacted]

[redacted]

Dara-Kd

CANDOR: Предшествующая терапия

	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†	88 (28)	47 (31)
Леналидомид	123 (39)	74 (48)
Рефрактерные к любому режиму на основе леналидомида†	99 (32)	55 (36)

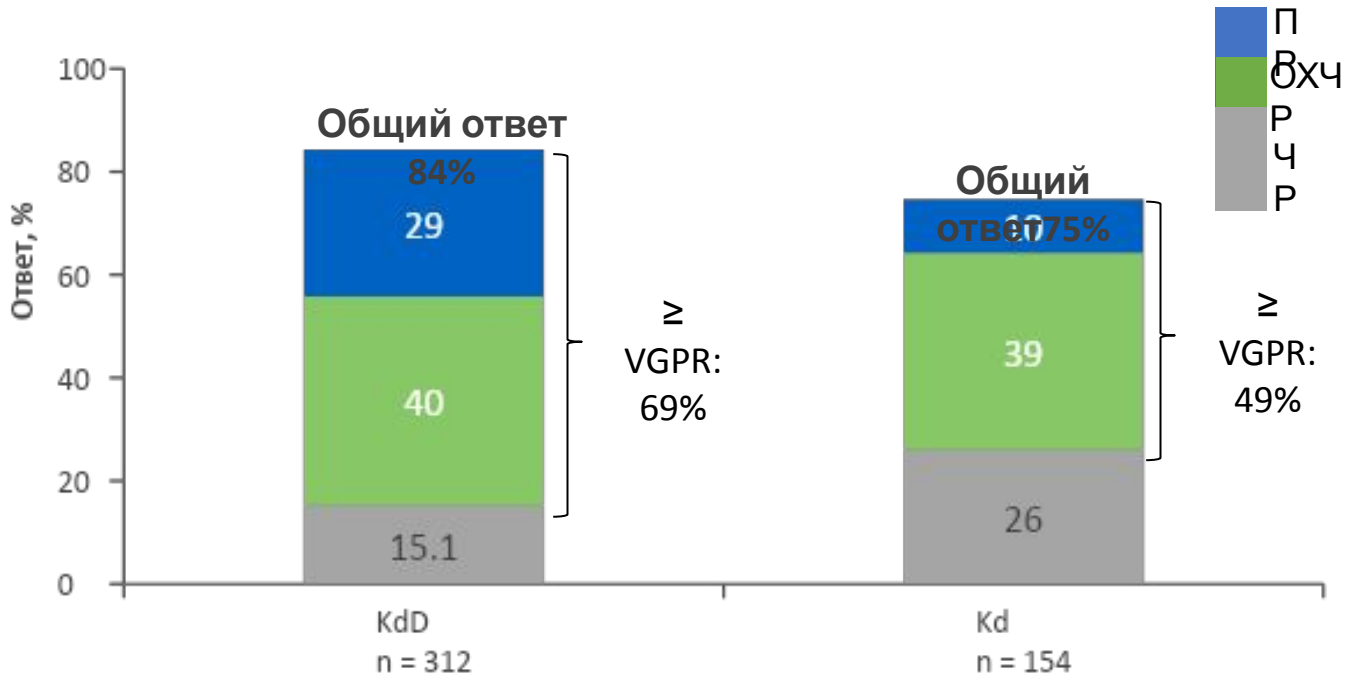
* Согласно данным интерактивной системы с распознаванием голоса и доступом через Интернет на момент рандомизации. † Пациенты расценивались как рефрактерные к ранее использовавшемуся режиму терапии в следующих случаях: 1) наилучший ответ на любой режим терапии соответствовал стабилизации или прогрессированию 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.

Dara-Kd

CANDOR: Противоопухолевый ответ



	KdD (n = 312)	**Kd (n = 154)**
Время до общего ответа, мес.*		
Среднее	1,4 (1,4)	1,5 (1,1)
Медиана (IQR)	1,0 (0,99–1,09)	1,0 (0,99–1,94)
Время до полного ответа, мес.*		
Среднее	8,7 (3,1)	7,5 (3,4)
Медиана (размах вариации)	8,4 (6,2−11,9)	7,0 (5,5−9,8)
Длительность общего ответа, мес.†		
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]

28,6

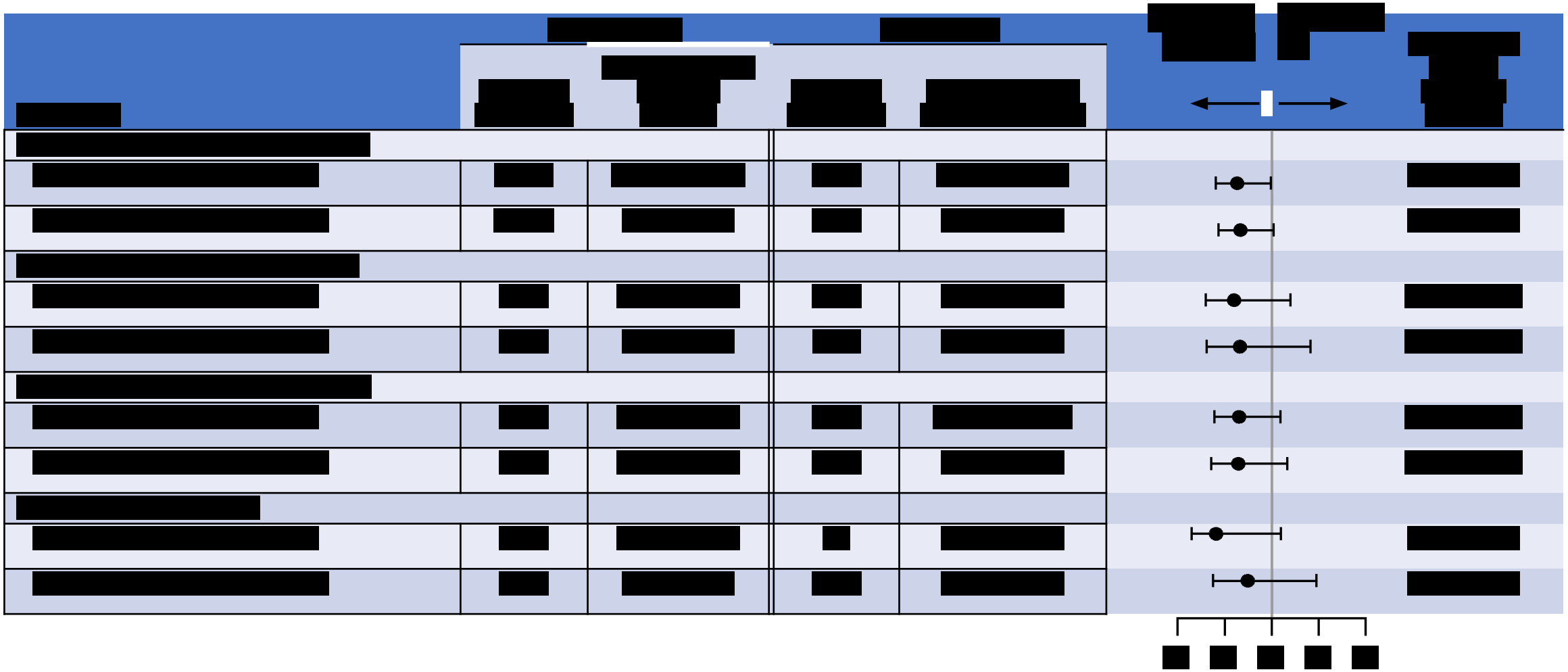
[redacted]

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]

Dara-Kd

[redacted]

Параметр	Dara-Kd	Kd
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

[redacted]

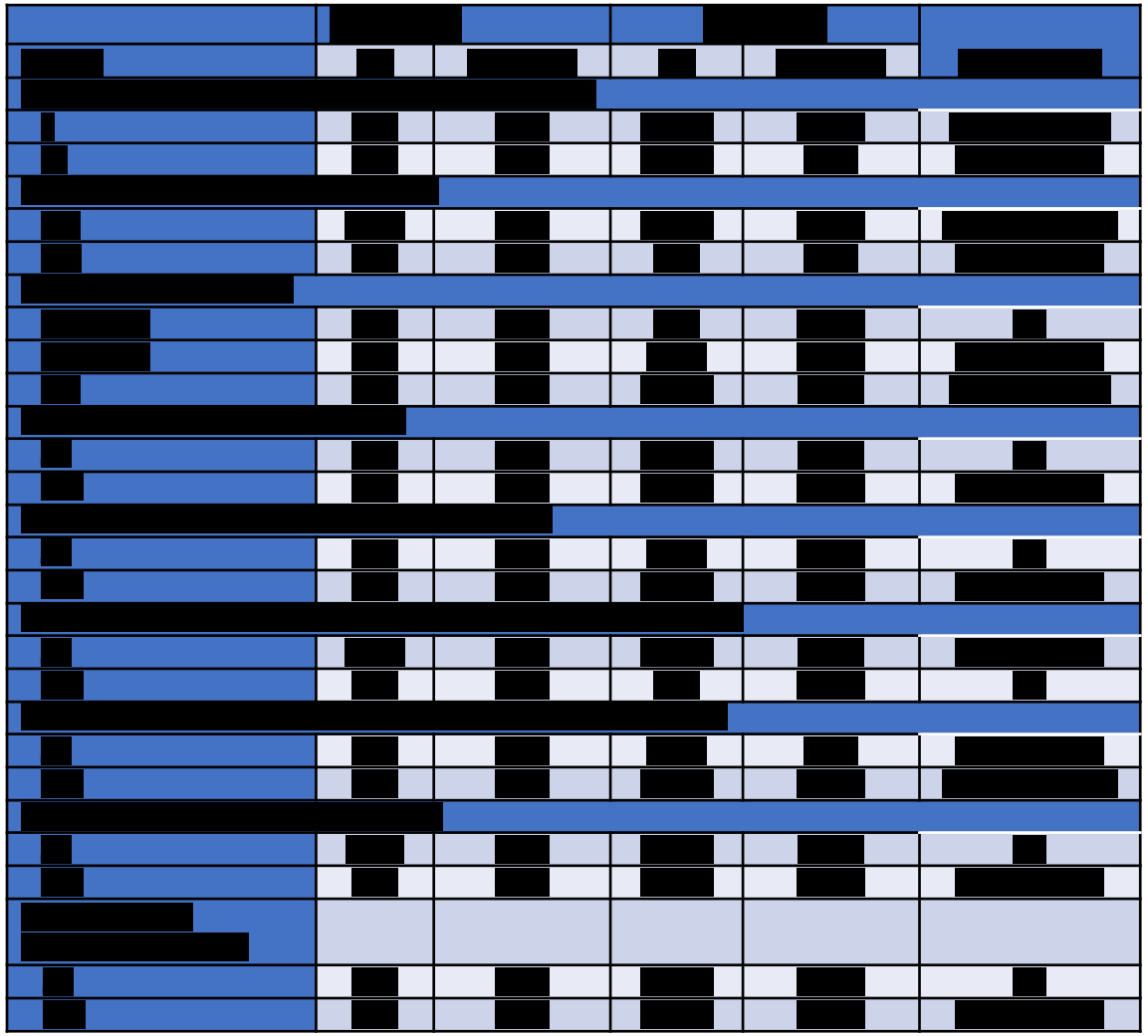
Dara-Kd

[redacted]

- MRD оценивали с помощью секвенирования следующего поколения (пороговое значение <10^{-5}, если не указано иное)

	Kd	Dara-Kd	OR	Значение *P*
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

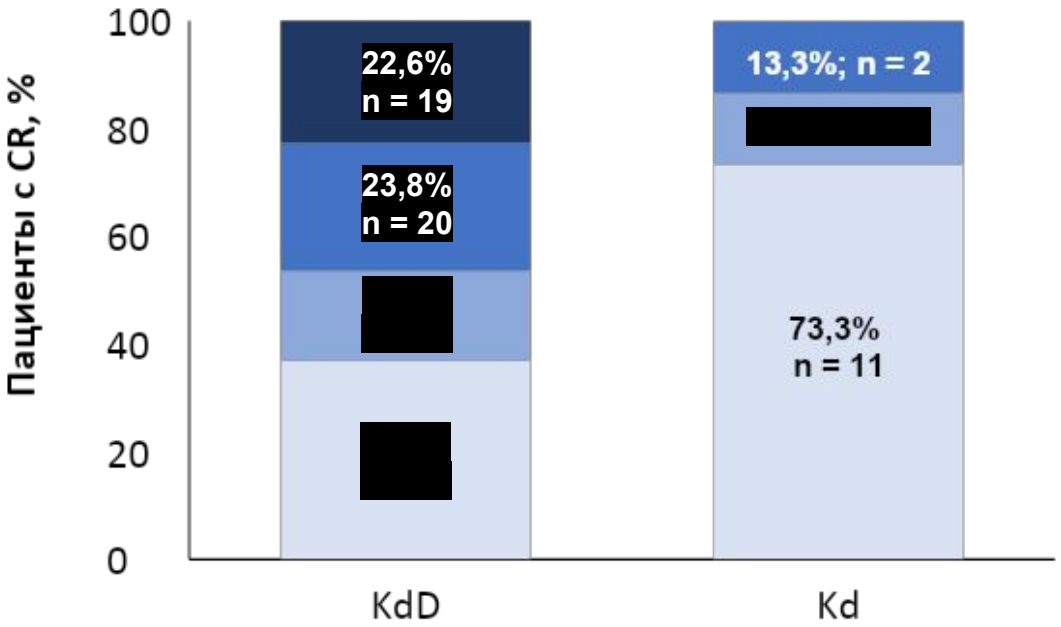
Подгрупповой анализ устойчивой МОБ-негативной ремиссии (12 месяцев для пациентов, достигших ПР)



[redacted]

Dara-Kd [redacted]

МОБ у пациентов с ПР через 12 месяцев



[redacted]

- [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

[redacted]

Dara-Kd

Нежелательные явления, отмечавшиеся на фоне терапии

Частота TEAE, n (%)	Dara-Kd (n = 308)		Kd (n = 153)	
	Любой степени	**≥ 3 степени**	**Любой степени**	**≥ 3 степени**
Гематологические НЯ*				
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)
Негематологические НЯ*				
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; TEAE - нежелательное явление, отмечавшееся на фоне терапии.

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

Dara-Kd

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

Частота TEAE, n (%)	Dara-Kd (n = 308)	Kd (n = 153)
Пациенты с летальными TEAE	30 (9,7)	8 (5,2)
Септический шок	5 (1,6)	1 (0,7)
Плазмоклеточная 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 Acinetobacter	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).

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

1. Dimopoulos M, et al. [supplemental appendix] *Lancet*. 2020;396:186-97. 2. Dimopoulos M, et al. *Lancet*. 2020;396:186-97.

Dara-Kd

Исследование CANDOR: выводы

- У пациентов с РРММ режим Dara-Kd обеспечивал снижение риска прогрессирования или смерти на 37% по сравнению с режимом Kd [1]
  - Медиана ВБП в группе Dara-Kd достоверно выше - 28,6 мес. по сравнению с группой Kd - 15,8 месяца
  - Улучшение ВБП 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

НЯ - нежелательное явление; CR - полный ответ; Kd - карфилзомиб + дексаметазон; KdD - карфилзомиб + дексаметазон + даратумумаб; mPFS - медиана выживаемости без прогрессирования заболевания; MRD - минимальное резидуальное заболевание; ORR - общая частота ответов; PFS - выживаемость без прогрессирования заболевания; РРММ - рецидивная и/или рефрактерная множественная миелома; TEAE - нежелательное явление, отмечавшееся на фоне терапии.

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

Isa-Kd Фаза III - IKEMA: Дизайн исследования

Стратификация риска:
- 1 vs. > 1 линий терапии
- R-ISS: I или II vs. III

PPMM N=302

- 1–3 линии терапии в прошлом
- Отсутствие предшествующего терапия карфилзомибом
- Отсутствие рефрактерности к антагонисту CD38 в прошлом

Рандомизация

Isa-Kd (n=179)

3:2

Kd (n=123)

Терапия до прогрессии или неприемлемой токсичности

Первичная конечная точка:
ВБП (по оценке НЭК)

Ключевые вторичные конечные точки: ОЧО, частота ответа ≥ ОХЧО, частота отсутствия МОБ, частота ПО, ОВ

Медиана ВБП в группе контроля вычислялась через 19 мес.

Промежуточный анализ был запланирован после регистрации 65 % событий для анализа ВБП (103) по оценке НЭК

	Цикл 1	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3	Неделя 4
28-дневный цикл					
Изатуксимаб 10 мг/кг		Д1	Д8	Д15	Д22
Карфилзомиб* 56 мг/м²		Д1 2	Д8 9	Д1516	
Дексаметазон 20 мг		Д1 2	Д8 9	Д1516	Д22 23

	Последующие циклы	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3	Неделя 4
28-дневный цикл					
Изатуксимаб 10 мг/кг		Д1		Д15	
Карфилзомиб* 56 мг/м²		Д1 2	Д8 9	Д1516	
Дексаметазон 20 мг		Д1 2	Д8 9	Д1516	Д2223

IKEMA 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 р/2 нед — один раз в 2 недели, R-ISS — пересмотренная Международная система стадирования (Revised International Staging System), ОХЧО — очень хороший частичный ответ

. Moreau P, et al. Future Oncol 2020;16:4347–58

Isa-Kd

IKEMA: Исходные характеристики пациентов

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 m² (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

Moreau P, et al. Presented at EHA 2020 Virtual Meeting; Abstract #LB2603

Isa-Kd

IKEMA: Предшествующая терапия и рефрактерность

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)

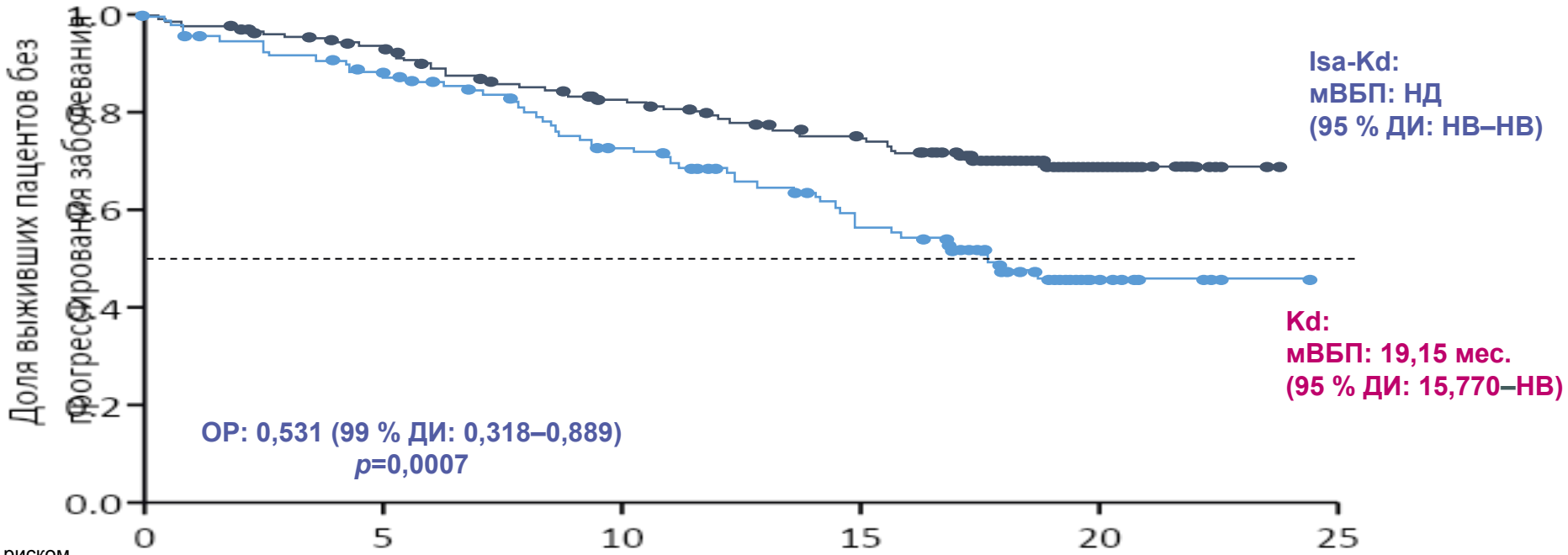
*3 patients (1.7%) and 2 patients (1.6%) had >3 prior lines in Isa-Kd and Kd arms, respectively;
d, dexamethasone; IMiD, immunomodulatory drug; Isa, isatuximab; ITT, intent to treat; K, carfilzomib; PI, proteasome inhibitor

Moreau P, et al. Presented at EHA 2020 Virtual Meeting; Abstract #LB2603

Isa-Kd

IKEMA: Промежуточный анализ ВБП

Независимая оценка ВБП в популяции ITT (первичная цель)



Кол-во с риском										
Isa-Kd	179	164	151	136	124	110	100	36	5	0
Kd	123	108	99	85	72	61	50	19	6	0

ДИ — доверительный интервал, d — дексаметазон, ОР — отношение рисков, НЭК — независимый экспертный комитет, Isa — изатуксимаб, ITT — популяция всех рандомизированных пациентов (intent to treat), K — карфилзомиб, м — медиана, НВ — невозможно вычислить, НД — не достигнуто, ВБП — выживаемость без прогрессирования

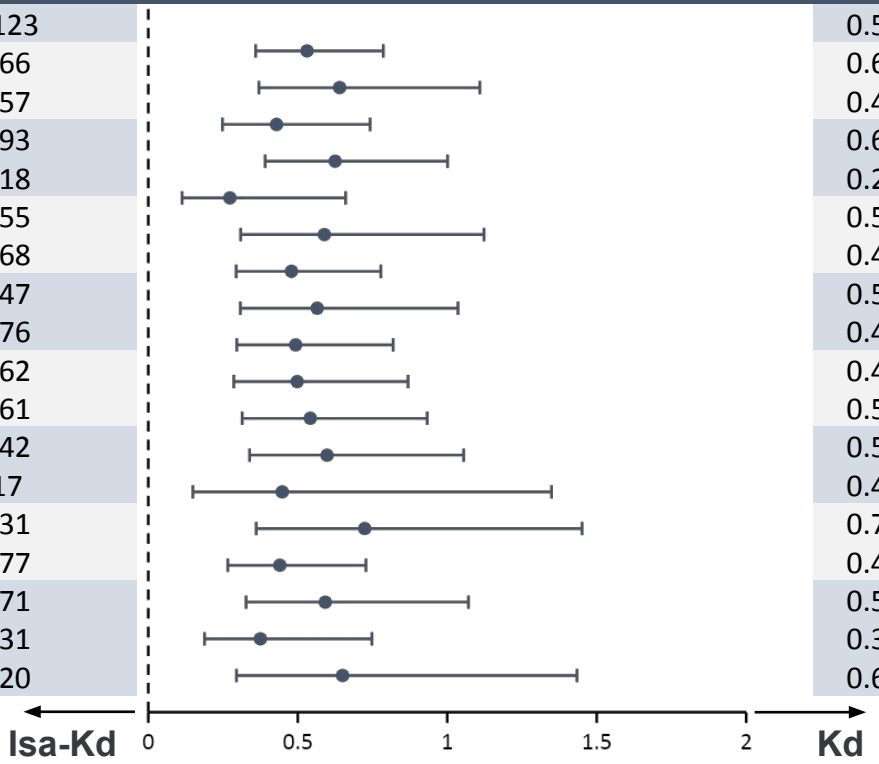
группе Isa-Kd наблюдалось улучшение по показателю ВБП (снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 47 %) в сравнении с группой Kd

Moreau P, et al. Presented at EHA 2020 Virtual Meeting; Abstract #LB2603

ДИ — доверительный интервал, d — дексаметазон, ОР — отношение рисков, НЭК — независимый экспертный комитет, Isa — изатуксимаб, ITT — популяция всех рандомизированных пациентов (intent to treat), K — карфилзомиб, м — медиана, НВ — невозможно вычислить, НД — не достигнуто, ВБП — выживаемость без прогрессирования

Isa-Kd IKEMA: подгрупповой анализ ВБП

Подгруппы		Isa-Kd	Kd	Hazard ratio (95% CI)
		No. of events/total no.		
Все пациенты		48/179	55/123	0.531 (0.359–0.786)
Возраст	<65 лет	25/88	26/66	0.640 (0.370–1.109)
	≥65 лет	23/91	29/57	0.429 (0.248–0.742)
Исходная СКФ (MDRD)	≥60 mL/min/1.73 m²	32/122	38/93	0.625 (0.391–1.001)
	<60 mL/min/1.73 m²	10/43	10/18	0.273 (0.113–0.660)
Линии терапии	1	18/80	19/55	0.589 (0.309–1.123)
	>1	30/99	36/68	0.479 (0.294–0.778)
PI в анамнезе*	Да	22/81	20/47	0.565 (0.308–1.036)
	Нет	26/98	35/76	0.493 (0.296–0.819)
IMiD в анамнезе*	Да	22/81	29/62	0.498 (0.286–0.869)
	Нет	26/98	26/61	0.542 (0.314–0.933)
Рефрактер. к Len	Да	23/57	25/42	0.598 (0.339–1.055)
	Нет	5/15	9/17	0.448 (0.149–1.349)
Высокий цитоге-нетический риск	Да	17/42	15/31	0.724 (0.361–1.451)
	Нет	27/114	35/77	0.440 (0.266–0.728)
ISS стадия на входе в протокол	I	20/89	24/71	0.592 (0.327–1.071)
	II	17/63	16/31	0.375 (0.188–0.748)
	III	11/26	14/20	0.650 (0.295–1.434)



Преимущество Isa-Kd прослеживается во всех подгруппах

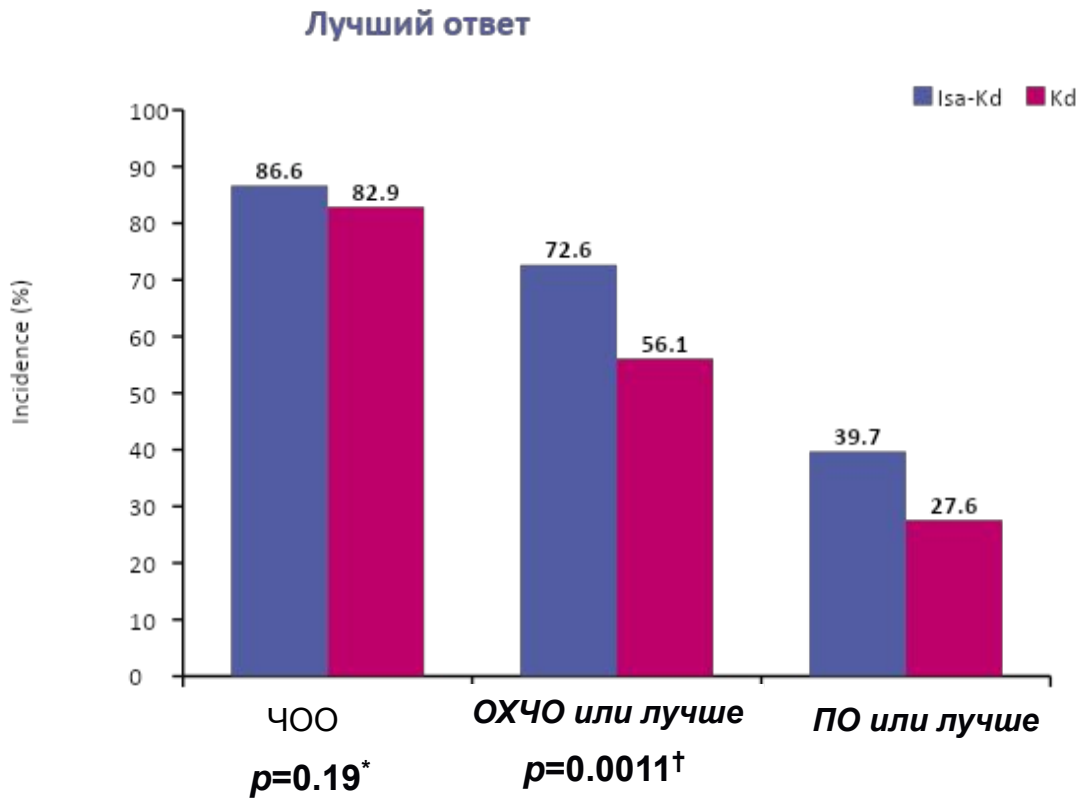
Moreau P, et al. Presented at EHA 2020 Virtual Meeting; Abstract #LB2603

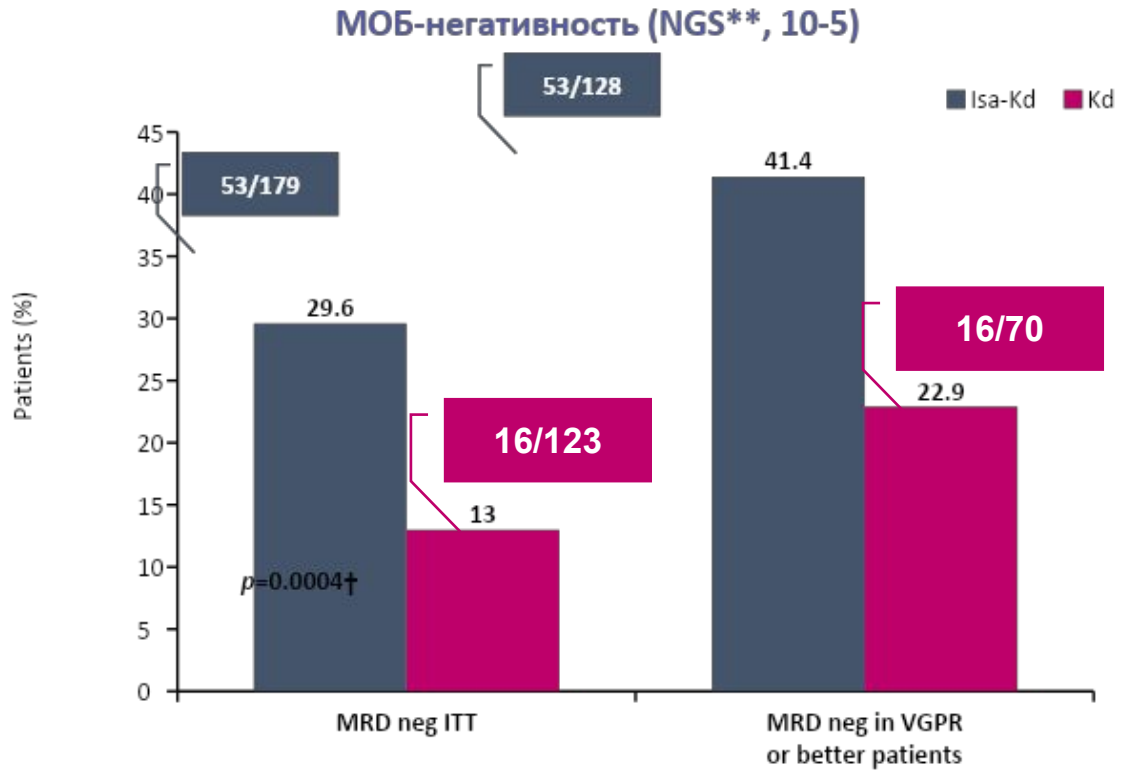
*Предшествующее лечение в рамках последней линии терапии

ДИ — доверительный интервал, d — дексаметазон, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ИМП — иммуномодулирующие препараты, Isa — изатуксимаб, K — карфилзомиб, Len — леналидомид, MDRD — исследование коррекции пищевого рациона при болезнях почек (Modification of Diet in Renal Disease), ВБП — выживаемость без прогрессирования, ИП — ингибиторы протеасом, ISS — Международная система стадирования (International Staging System)

Isa-Kd

IKEMA: Глубина ответа





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 ITT

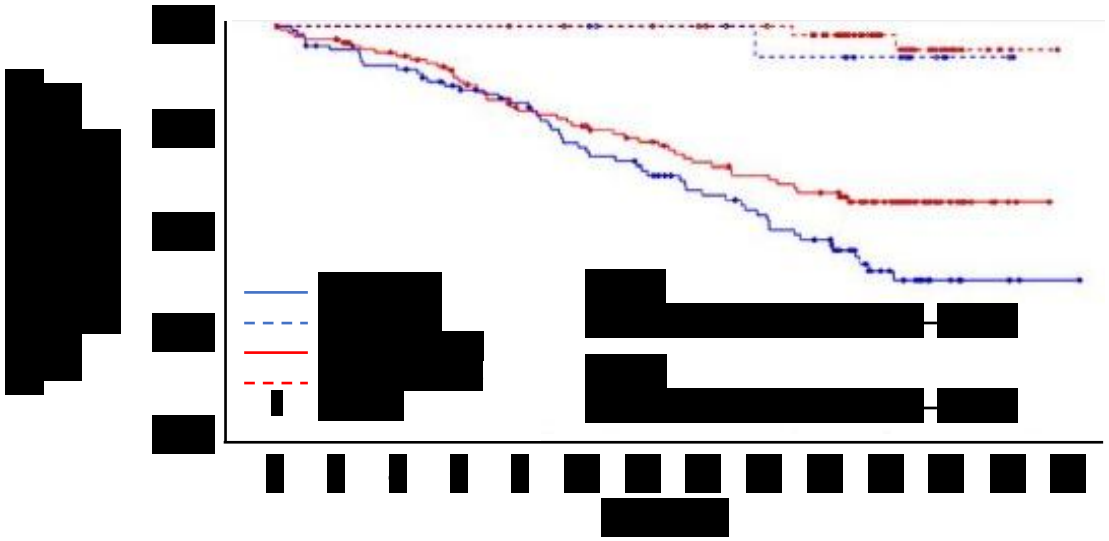
*СНП, Adaptive Biotechnologies; определение наличия МОБ проводилось на момент достижения ОХЧО или ПО
†Стратифицированный критерий Кохрана — Мантеля —Хензеля. Односторонний критерий значимости 0,025.
‡Приведено исключительно для наглядности.
ПО — полный ответ, d — дексаметазон, Dara — даратумумаб, ITT — популяция всех рандомизированных пациентов (intent to treat), Isa — изатуксимаб, K — карфилзомиб, МОБ — минимальная остаточная болезнь, СНП — секвенирование нового поколения, ЧОО — общая частота ответа, ОХЧО — очень хороший частичный ответ

Moreau P, et al. Presented at EHA 2020 Virtual Meeting; Abstract #LB2603

Isa-Kd

[redacted]

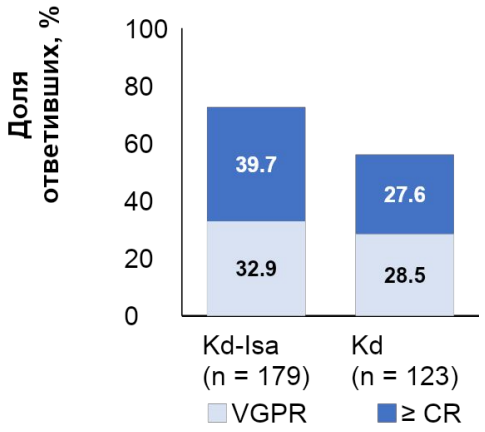
ВБП в зависимости от группы рандомизации и статуса МОБ



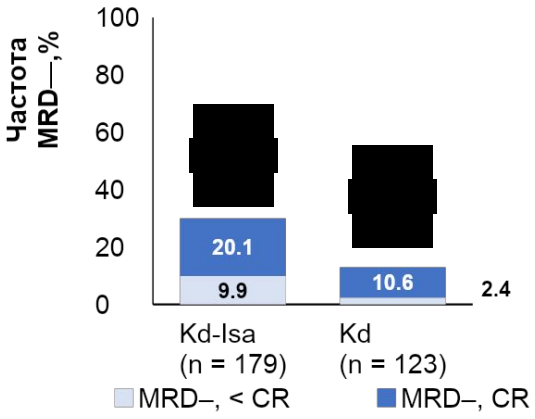
[redacted]

- [redacted]
  - [redacted]
- [redacted]

Частота ответа



Частота МОБ -



Время, медиана (диапазон), дней	Kd-Isa	Kd
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

[redacted]

Isa-Kd

[redacted]

	Почечная недостаточность		Отсутствие почечной недостаточности	
	Kd-Isa (26,1%)	Kd (16,2%)	Kd-Isa (73,9%)	Kd (83,8%)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	

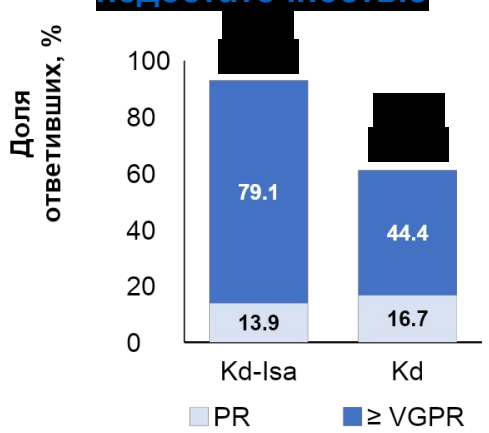
- [redacted]

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

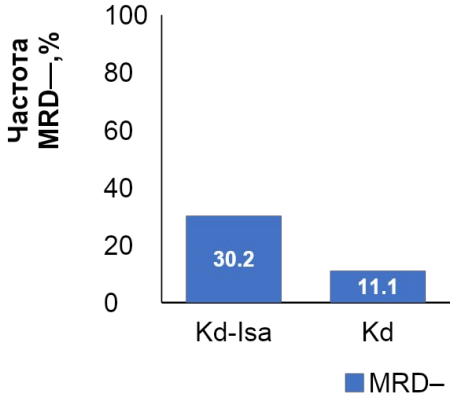
[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

Частота ответов у пациентов с почечной недостаточностью



МОБ — Частота у пациентов с почечной недостаточностью

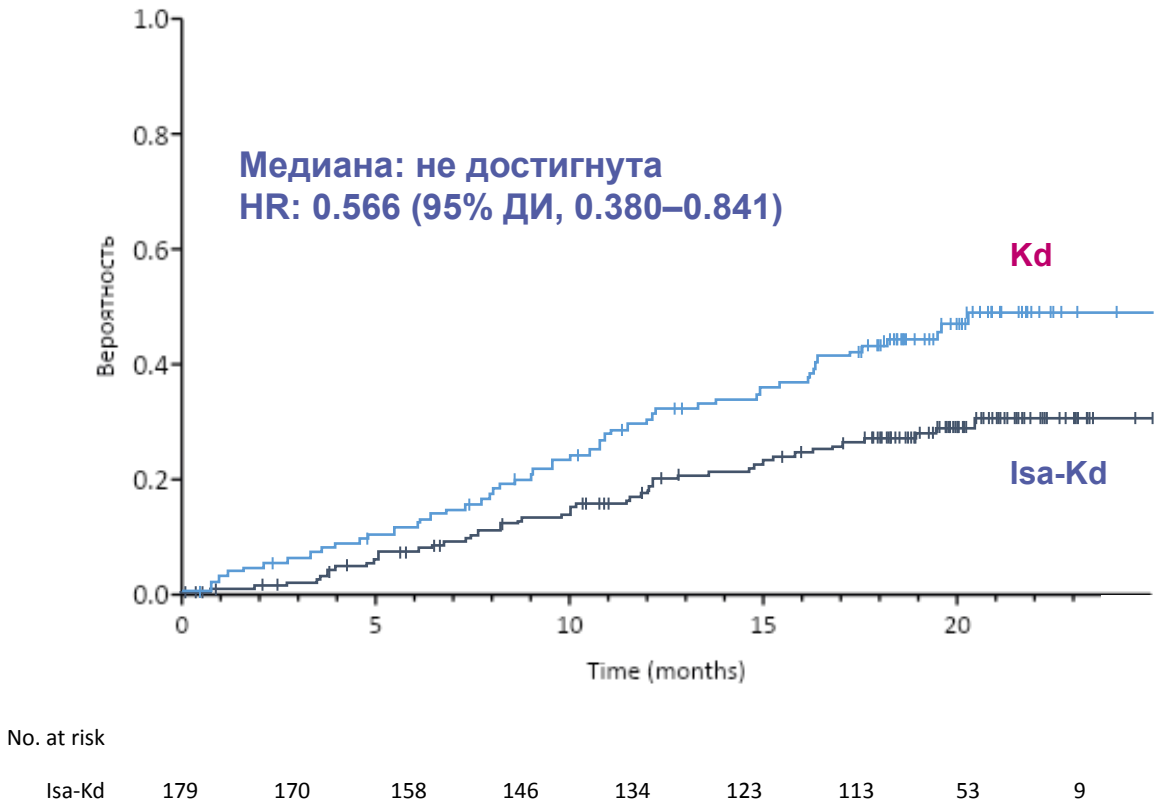


Режим Isa-Kd улучшал ВБП и ответ у пациентов с почечной недостаточностью по сравнению с Kd, у большего числа пациентов, получавших IsaKd, наблюдали купирование симптомов почечной недостаточности и долгосрочные ответы со стороны почек по сравнению с Kd

[redacted]

Isa-Kd

IKEMA: Время до следующей линии терапии



Популяция ITT	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

CI, confidence interval; d, dexamethasone; HR, hazard ratio; Isa, isatuximab;
ITT, intent to treat; K, carfilzomib; NR, not reached; TNT, time to next treatment

Moreau P, et al. Presented at EHA 2020 Virtual Meeting; Abstract #LB2603

Isa-Kd

IKEMA: Профиль безопасности

Нежелательные явления, связанные с терапией (TEAK), 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

d, dexamethasone; Isa, isatuximab; K, carfilzomib; TEAE, treatment-emergent adverse event

Moreau P, et al. Presented at EHA 2020 Virtual Meeting; Abstract #LB2603

Isa-Kd

IKEMA: Нежелательные явления

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)
Кардиологические осложнения				
Сердечная недостаточность*	13 (7.3)	7 (4.0)	8 (6.6)	5 (4.1)
Гематологическая токсичность				
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

Moreau P, et al. Presented at EHA 2020 Virtual Meeting; Abstract #LB2603

Isa-Kd

IKEMA: Заключение

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 ITT МОБ-негативный ответ 30% vs 13%

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

Moreau P, et al. Presented at EHA 2020 Virtual Meeting; Abstract #LB2603

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