

## Схемы комбинированной терапии Велкейдом с химиопрепаратами и глюкокортикоидами в лечении множественной миеломы

### 1. Схема VD (Велкейд + Дексаметазон)

**А.** Велкейд – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в, Дексаметазон – 40 мг внутрь

Схема 1-6 циклов терапии:

Недели	дни	1	2	3	4	5	6	7
1	Велкейд							
	Дексаметазон							
2	Велкейд							
	Дексаметазон							
3	Велкейд	перерыв						
	Дексаметазон							
	Дексаметазон							

Дексаметазон добавляют, если после 2 цикла терапии не был достигнут частичный ответ или после 4 цикла не был достигнут полный ответ.

1. Jagannath S. et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for patients with previously untreated multiple myeloma. Blood 2005; 106; abstract 783.
2. Jagannath S. Long-Term Follow-Up of Patients Treated with Bortezomib Alone and in Combination with Dexamethasone as Frontline Therapy for Multiple Myeloma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006 108: Abstract 796 + Poster.
3. Jagannath S. et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. Br J Haematol. 2005 Jun;129(6):776-83.

**Б.** Велкейд – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в, Дексаметазон – 20 мг внутрь

Схема 1-8 циклов терапии:

Недели	дни	1	2	3	4	5	6	7
1	Велкейд							
	Дексаметазон							
2	Велкейд							
	Дексаметазон							
3	Велкейд	перерыв						
	Дексаметазон							

Дексаметазон добавляют, если после 2 цикла терапии наблюдается прогрессирование заболевания или после 4 цикла наблюдается стабилизация заболевания.

4. Mikhael Joseph R. Preliminary Safety and Efficacy Results from an International Phase 3b Study for Expanded Access to Bortezomib in 624 Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. Blood (ASH) 2006 108; abs. 3530 + Poster.

## 2. Схема PAD (Велкейд + Адриабластин + Дексаметазон)

Велкейд – 1,3 мг/м<sup>2</sup> (либо 1,0 мг/м<sup>2</sup>) в/в, Адриабластин – 9 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузионно в течение 24 часов, Дексаметазон 40 мг внутрь

Схема первого цикла терапии:

Недели	дни	1	2	3	4	5	6	7
1	Велкейд	■			■			
	Адриабластин	■	■	■	■			
	Дексаметазон	■	■	■	■			
2	Велкейд	■			■			
	Адриабластин							
	Дексаметазон	■	■	■	■			
3	Велкейд							
	Адриабластин							
	Дексаметазон	■	■	■	■			
4	Велкейд	перерыв						
	Адриабластин							
	Дексаметазон							

Схема 2-4 циклов лечения:

Недели	дни	1	2	3	4	5	6	7
1	Велкейд	■			■			
	Адриабластин	■	■	■	■			
	Дексаметазон	■	■	■	■			
2	Велкейд	■			■			
	Адриабластин							
	Дексаметазон							
3	Велкейд							
	Адриабластин							
	Дексаметазон							
4	Велкейд	перерыв						
	Адриабластин							
	Дексаметазон							

1. **Cavenagh James D. et al.** PAD Combination Therapy (PS-341/Bortezomib, Adriamycin and Dexamethasone) for Previously Untreated Patients with Multiple Myeloma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2004 104: Abstract 1478 + Poster.
2. **Rakesh Popat et al.** Reduced Dose PAD Combination Therapy (PS-341/Bortezomib, Adriamycin and Dexamethasone) for Previously Untreated Patients with Multiple Myeloma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2005 106: Abstract 2554.
3. **Delforge V. et al.** PAD Is a Highly Effective Regimen for the Treatment of Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006 108: Abstract 5095.
4. **Morris Treen C. et al.** Bortezomib, Adriamycin Dexamethasone (PAD) Combination Therapies or Patients with Relapsed or Refractory Myeloma Previously Treated with VAD or VAD like Therapy. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006 108: Abstract 5117.

### 3. Схема VMP (Велкейд + Мелфалан + Преднизолон)

Велкейд – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в, Мелфалан – 9мг/м<sup>2</sup> внутрь, Преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь.

Схема 1-4 циклов терапии:

Недели	дни	1	2	3	4	5	6	7
1	Велкейд	■			■			
	Мелфалан	■	■	■	■			
	Преднизолон	■	■	■	■			
2	Велкейд	■			■			
	Мелфалан							
	Преднизолон							
3	Велкейд							
	Мелфалан							
	Преднизолон							
4	Велкейд	■			■			
	Мелфалан							
	Преднизолон							
5	Велкейд	■			■			
	Мелфалан							
	Преднизолон							
6	Велкейд	перерыв						
	Мелфалан							
	Преднизолон							

Схема 5-9 циклов терапии:

Недели	дни	1	2	3	4	5	6	7
1	Велкейд	■						
	Мелфалан	■	■	■	■			
	Преднизолон	■	■	■	■			
2	Велкейд	■						
	Мелфалан							
	Преднизолон							
3	Велкейд	■						
	Мелфалан							
	Преднизолон							
4	Велкейд	■						
	Мелфалан							
	Преднизолон							
5	Велкейд	перерыв						
	Мелфалан							
	Преднизолон							

**Mateos M.V. et al.** A Phase I/II National, Multi-Center, Open-Label Study of Bortezomib Plus Melphalan and Prednisone (V-MP) in Elderly Untreated Multiple Myeloma Patients. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2004 104: Abstract 3462 + Poster.

#### 4. Схема VDC (Велкейд + Дексаметазон + Циклофосфан)

Велкейд – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в, Дексаметазон 20 мг внутрь, Циклофосфан 50 мг внутрь.

Схема 1-8 циклов терапии:

Недели	дни	1	2	3	4	5	6	7
1	Велкейд	■			■			
	Дексаметазон	■	■		■	■		
	Циклофосфан	■	■	■	■	■	■	■
2	Велкейд	■			■			
	Дексаметазон	■	■		■	■		
	Циклофосфан	■	■	■	■			
3	Велкейд	перерыв						
	Дексаметазон							
	Циклофосфан							

Схема 9-11 циклов терапии:

Недели	дни	1	2	3	4	5	6	7
1	Велкейд	■						
	Дексаметазон	■	■		■	■		
	Циклофосфан	■	■	■	■	■	■	■
2	Велкейд	■						
	Дексаметазон	■	■		■	■		
	Циклофосфан	■	■	■	■			
3	Велкейд	■						
	Дексаметазон							
	Циклофосфан							
4	Велкейд	■						
	Дексаметазон							
	Циклофосфан							
5	Велкейд	перерыв						
	Дексаметазон							
	Циклофосфан							

1. **M.Kropff et al.** Bortezomib in Combination with High-Dose Dexamethasone and Continuous Low-Dose Oral Cyclophosphamide for Relapsed Multiple Myeloma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2005 106: Abstract 2549.
2. **Davies Faith E. Et al.** The Combination of Cyclophosphamide, Velcade and Dexamethasone (CVD) Induces High Response Rates with Minimal Toxicity Compared to Velcade Alone (V) and Velcade Plus Dexamethasone (VD). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006 108: Abstract 3537.

## 5. Схема VPC (модификация – VDC) (Велкейд + Преднизолон + Циклофосфан)

Велкейд – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в, Преднизолон – 1 мг/кг с 1 – 8 дни цикла со снижением дозы до 12 дня,  
Циклофосфан – 200 мг в/в или в/м.

Схема 1-8 циклов терапии:

Недели	дни	1	2	3	4	5	6	7
1	Велкейд							
	Преднизолон							
	Циклофосфан							
2	Велкейд							
	Преднизолон							
	Циклофосфан							
3	Велкейд	перерыв						
	Преднизолон							
	Циклофосфан							

Схема 9-11 циклов терапии:

Недели	дни	1	2	3	4	5	6	7
1	Велкейд							
	Преднизолон							
	Циклофосфан							
2	Велкейд							
	Преднизолон							
	Циклофосфан							
3	Велкейд							
	Преднизолон							
	Циклофосфан							
4	Велкейд							
	Преднизолон							
	Циклофосфан							
5	Велкейд	перерыв						
	Преднизолон							
	Циклофосфан							

Reece Donna E. et al. A phase I-II trial of Bortezomib plus oral cyclophosphamid and prednisone for relapsed/refractory MM. Blood (ASH) 2006 108; abs. 3536 + Poster.

## 6. Схема VDD (Велкейд + Доксил + Дексаметазон)

Велкейд – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в; Доксил – 30 мг/м<sup>2</sup> внутрь; Дексаметазон – 40 мг внутрь.

Схема 1-6 циклов терапии:

Недели	дни	1	2	3	4	5	6	7
1	Велкейд							
	Доксил							
	Дексаметазон							
2	Велкейд							
	Доксил							
	Дексаметазон							
3	Велкейд	перерыв						
	Доксил							
	Дексаметазон							

Либо:

Велкейд – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в; Доксил – 30 мг/м<sup>2</sup> внутрь; Дексаметазон – 40 мг внутрь.

Схема 1-6 циклов терапии:

Недели	дни	1	2	3	4	5	6	7
1	Велкейд							
	Доксил							
	Дексаметазон							
2	Велкейд							
	Доксил							
	Дексаметазон							
3	Велкейд	перерыв						
	Доксил							
	Дексаметазон							

1. **Jakubowiak Andrzej J. et al.** Combination Therapy with Velcade, Doxil, and Dexamethasone (VDD) for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM). Blood (ASH) 2005 106; abs. 5179.
2. **Jakubowiak Andrzej J. et al.** High Rate of Complete and near Complete Responses (CR/nCR) after Initial Therapy with Bortezomib (Velcade®), Doxil®, and Dexamethasone (VDD) Is Further Increased after Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT). Blood 2006 108; abs. 3093 + Poster.

## 7. Схема VMD (Велкейд + Мелфалан + Дексаметазон)

Велкейд – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в; Мелфалан – с увеличением дозы 2,5; 5,0; 7,5; 10 мг/м<sup>2</sup> в/в и далее 7,5 мг/м<sup>2</sup> в/в, Дексаметазон – 20 мг в день внутрь.

Схема 1-8 циклов терапии:

Недели	дни	1	2	3	4	5	6	7
1	Велкейд							
	Мелфалан							
	Дексаметазон							
2	Велкейд							
	Мелфалан							
	Дексаметазон							
3	Велкейд	перерыв						
	Мелфалан							
	Дексаметазон							
4	Велкейд	перерыв						
	Мелфалан							
	Дексаметазон							

Дексаметазон добавляют при прогрессировании заболевания после 2 цикла или стабилизации ММ после 4 цикла.

## 8. Схема VMDT (Велкейд + Мелфалан + Дексаметазон+Талидомид)

Велкейд – 1,0 мг/м<sup>2</sup> в/в; Мелфалан – 0,15 мг/кг внутрь, Дексаметазон – 12 мг/м<sup>2</sup> внутрь; Талидомид – 100 мг в день внутрь.

Схема терапии 1-4 циклов терапии:

Недели	дни	1	2	3	4	5	6	7
1	Велкейд	■			■			
	Мелфалан	■	■	■	■			
	Дексаметазон	■	■	■	■			
	Талидомид	■	■	■	■			
2	Велкейд	■			■			
	Мелфалан							
	Дексаметазон							
	Талидомид							
3	Велкейд							
	Мелфалан							
	Дексаметазон			■	■	■	■	
	Талидомид			■	■	■	■	
4	Велкейд	перерыв						
	Мелфалан							
	Дексаметазон							
	Талидомид							

**При стабилизации заболевания после 4 циклов терапию продолжают до 8 циклов.**

**Terpos E. et al.** The Combination of Bortezomib, Melphalan, Dexamethasone and Intermittent Thalidomide (VMDT) Is an Effective Regimen for Relapsed/Refractory Myeloma and Reduces Serum Levels of Dickkopf-1, RANKL, MIP-1 $\alpha$  and Angiogenic Cytokines. Blood (ASH) 2006 108; abs. 3541 + Poster.



## 9. Схема VD (Велкейд + Доксил)

Велкейд – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в; Доксил – 30 мг/м<sup>2</sup>

Схема терапии 1-8 циклов терапии:

Недели	дни	1	2	3	4	5	6	7
1	Велкейд	■			■			
	Доксил				■			
2	Велкейд	■			■			
	Доксил							
3	Велкейд	перерыв						
	Доксил							

**Orlowski Robert Z. et al.** The Combination of Pegylated Liposomal Doxorubicin and Bortezomib Significantly Improves Time to Progression of Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Compared with Bortezomib Alone: Results from a Planned Interim Analysis of a Randomized Phase III Study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006 108: Abstract 404.

## 10. Схема VDT (Велкейд + Доксил + Талидомид)

Велкейд – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в; Доксил – 20 мг/м<sup>2</sup>; Талидомид – 200 мг в день

Схема терапии 1-4 циклов терапии:

Недели	дни	1	2	3	4	5	6	7
1	Велкейд							
	Доксил							
	Талидомид							
2	Велкейд							
	Доксил							
	Талидомид							
3	Велкейд							
	Доксил							
	Талидомид							
4	Велкейд	перерыв						
	Доксил							
	Талидомид							

Схема терапии 1-4 циклов терапии:

Недели	дни	1	2	3	4	5	6	7
1	Велкейд							
	Доксил							
	Талидомид							
2	Велкейд							
	Доксил							
	Талидомид							
3	Велкейд							
	Доксил							
	Талидомид							
4	Велкейд							
	Доксил							
	Талидомид							

**Chanan-khan Asher Alban et al.** Final Results of a Phase II Study of Bortezomib (Velcade) in Combination with Liposomal Doxorubicin (Doxil) and Thalidomide (VDT) Demonstrate a Sustained High Response Rates in Patients (pts) with Relapsed (rel) or Refractory (ref) Multiple Myeloma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006 108: Abstract 3539.

## 11. Схема VMPT (Велкейд + Мелфалан + Преднизолон + Талидомид)

Велкейд – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в; Мелфалан – 6 мг/м<sup>2</sup> внутрь; Преднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь; Талидомид – 50 мг в день

Схема терапии 1-6 циклов терапии:

Недели	дни	1	2	3	4	5	6	7
1	Велкейд	■			■			
	Мелфалан	■	■	■	■	■		
	Преднизолон	■	■	■	■	■		
	Талидомид	■	■	■	■	■	■	■
2	Велкейд							
	Мелфалан							
	Преднизолон							
	Талидомид	■	■	■	■	■	■	■
3	Велкейд	■			■			
	Мелфалан							
	Преднизолон							
	Талидомид	■	■	■	■	■	■	■
4	Велкейд							
	Мелфалан							
	Преднизолон							
	Талидомид	■	■	■	■	■	■	■
5	Велкейд							
	Мелфалан							
	Преднизолон							
	Талидомид	■	■	■	■	■	■	■

Palumbo A. et al. Combination of Bortezomib, Melphalan, Prednisone and Thalidomide (VMPT) for Relapsed Multiple Myeloma: Results of a Phase I/II Clinical Trial. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006 108: Abstract 407.

## Сравнение эффективности различных видов комбинированной терапии

<b>№ п/п</b>	<b>Вид комбинации:</b>	<b>n</b>	<b>phase</b>	<b>OR (CR+PR)</b>	<b>CR+nCR</b>	<b>PR</b>
1	VD	49	2	88%	18%	20%
2	VD	624	3b	54%	12%	42%
3	VMP	60	1/2	89%	43%	45%
4	VMP (VISTA)	682	3	82%	35% CR	46%
5	PAD (1,3V) front-line	21	1/2	95%	29%	66%
6	Reduced dose PAD (1,0V)	19	2	89%	16%	47%
7	PAD relapsed/refract	8	2	88%	13%	75%
8	VDC	50	2	88%	10%	33%
9	VDD	30	2	89%	33%	22%
10	VPC	37	1/2	84%	38%	46%
11	VMD	53	1/3	80%	12%	47%
12	VMDT	60	2	60%	11%	48%
13	Vdoxil	646	3	48%	14%	34%
14	VDT	23	2	65%	23%	42%
15	VMPT	30	1/2	84%	17%	67%