

A. Spencer, O. Samoilova, W.-J. Chng et al.

# Вплив терапії комбінацією іксазоміб + леналідомід + дексаметазон на загальну виживаність пацієнтів із множинною мієломою

## Аналіз результатів дослідження TOURMALINE-MM1 у підгрупі новостворюваних ринків

**Множинна мієлома (ММ) – злоякісна плазмноклітинна пухлина, що характеризується анемією, літичним ураженням кісток, втомою, гіперкальціємією та нирковою недостатністю [1]. У 2020 році в світі діагностовано понад 150 000 нових випадків ММ та зафіксовано понад 100 000 випадків смерті [2]. Незважаючи на те що пацієнти з уперше діагностованою ММ мають хорошу відповідь на терапію, у великій частині з них розвивається рефрактерність до лікування або рецидив захворювання. Нові лікарські засоби, що розширили арсенал лікування ММ, включають інгібітори протеасом (ІП), імуномодулюючі препарати (ІМП), а також моноклональні антитіла [1, 4]. У дослідженні TOURMALINE-MM1 продемонстрована клінічна ефективність комбінації іксазоміб + леналідомід + дексаметазон порівняно з плацебо + Rd у пацієнтів із рецидивуючою/рефрактерною ММ. Представлено ретроспективний аналіз результатів лікування 148 пацієнтів із семи країн, які мали обмежений доступ до нових методів лікування ММ протягом досліджуваного періоду, та проаналізовано вплив цих методів лікування на загальну виживаність (ЗВ).**

Результати клінічних досліджень показали, що ІП ефективні для лікування пацієнтів з уперше діагностованою ММ. На підставі цього ІП були включені в протоколи терапії рецидивуючої або рефрактерної ММ в комбінації з ІМП і кортикостероїдами [4]. Іксазоміб, перший пероральний ІП, був схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів у 2015 році в комбінації з леналідомідом і дексаметазоном (Rd) для пацієнтів з ММ, які отримували принаймні одну супутню терапію [11]. У масштабному пілотному дослідженні III фази TOURMALINE-MM1 продемонстровано, що комбінація іксазоміб + Rd була значно ефективнішою відносно виживаності без прогресування (ВБП) порівняно з плацебо + Rd (медіана 20,6 проти 14,7 місяця; відношення ризиків – ВР – 0,74;  $p=0,01$ ) [12]. Однак кінцевий аналіз ЗВ у дослідженні TOURMALINE-MM1 не виявив значного покращення цього показника при застосуванні комбінації іксазоміб + Rd проти плацебо + Rd у загальній когорті (медіана ЗВ 53,6 проти 51,6 місяця; ВР 0,939;  $p=0,495$ ). У досліджуваних групах на ЗВ істотно впливало використання супутньої терапії ( $\geq 70\%$  пацієнтів). Зокрема, ІП та даратумумаб частіше вводили в групі плацебо + Rd у відповідь на раніше прогресування захворювання порівняно зі схемою іксазоміб + Rd. Більше того, краща ЗВ при лікуванні комбінацією іксазоміб + Rd порівняно з плацебо + Rd спостерігалася у пацієнтів, які взагалі не отримували супутньої терапії [13].

У розширеному дослідженні TOURMALINE-MM1, яке включало 115 пацієнтів із Китаю (China Continuation) продемонстровано статистично значуще поліпшення медіани ВБП при застосуванні комбінації іксазоміб + Rd порівняно з плацебо + Rd (6,7 проти 4,0 місяця; ВР 0,598;  $p=0,035$ ) і медіани ЗВ (25,8 проти 15,8 місяця; ВР 0,419;  $p=0,001$ ) [14]. Однак медіани ВБП і ЗВ у пацієнтів із вказаного китайського дослідження були відносно коротшими, ніж ті, про які повідомлялося в дослідженні TOURMALINE-MM1. Примітно, що пацієнти в Китаї не мали доступу до широкого спектра нових схвалених або досліджуваних агентів, доступних у Північній Америці та Європі. Такий результат дав підґрунтя для припущення, що в країнах з обмеженою доступністю нових терапевтичних варіантів перевага ВБП при застосуванні комбінації іксазоміб + Rd позитивно впливає на ЗВ [14]. З метою перевірки такої переваги щодо ЗВ виконано ретроспективний аналіз даних щодо використання комбінації іксазоміб + Rd у пацієнтів, які мали обмежений доступ до нових препаратів для лікування ММ, зокрема даратумумабу, елотузумабу, ізатуксимабу та T-CAR терапії, під час дослідження TOURMALINE-MM1 [13].

### Дизайн і джерела отримання результатів дослідження

TOURMALINE-MM1 було рандомізованим плацебо-контрольованим подвійним сліпим багатокентровим дослідженням III фази (ідентифікатор ClinicalTrials.gov: NCT01564537) [12]. Період реєстрації тривав від 28 серпня 2012 по 27 травня 2014 року, збір даних для остаточного аналізу завершено 28 вересня 2020 року [13]. Представлений ретроспективний аналіз включав пацієнтів із країн з новостворюваними ринками (Австралія, Китай, Нова Зеландія, Росія, Сінгапур, Південна Корея та Туреччина), у яких під час дослідження TOURMALINE-MM1 був обмежений доступ до нових препаратів для лікування ММ. Повна інформація про дизайн дослідження та критерії прийнятності пацієнтів були опубліковані раніше [12, 13]. Дослідження включало пацієнтів віком  $\geq 18$  років з рецидивуючою, рефрактерною або рецидивуючою та рефрактерною ММ, які отримували супутню терапію 1-3 лінії. Були виключені пацієнти, рефрактерні до попередньої терапії на основі леналідоміду або ІП [13]. У дослідженні TOURMALINE-MM1 пацієнтів у співвідношенні 1:1 рандомізували за допомогою централізованого інтерактивного голосового меню (IVRS) для отримання комбінації іксазоміб + Rd або плацебо + Rd. Графік застосування та дози були опубліковані раніше [12]. Рандомізація була стратифікована за кількістю методів супутньої терапії (1 проти 2 або 3), попередньої терапії ІП (наївні проти лікованих)

та стадією захворювання за Міжнародною системою визначення стадійності (ISS; I або II проти III) [13].

### Результати й оцінки

ЗВ визначали за період від дати рандомізації до дати смерті або відомої останньої дати, коли були отримані результати пацієнта. ВБП визначалась як час від дати рандомізації до дати першого документування прогресування захворювання або смерті з будь-якої причини. ЗВ і ВБП були проаналізовані в рандомізованій вибірці (ІТТ) та в попередньо визначених підгрупах за віком, ISS, цитогенетичними маркерами ризику, кількістю методів супутньої терапії, впливу ІП й ІМП, рефрактерністю до останньої супутньої терапії та статусом рефрактерності/рецидиву. Інші результати включали реакцію на захворювання, якість життя пацієнтів, пов'язану зі здоров'ям (HRQoL) та безпеку. Відповідь на лікування була визначена й оцінена відповідно до уніфікованих критеріїв відповіді Міжнародної робочої групи з мієломи [15] для частоти об'єктивної відповіді, повної відповіді, дуже хорошої часткової відповіді, тривалості відповіді та часу до прогресування захворювання. HRQoL оцінювали за допомогою анкети, затвердженої Європейською організацією з вивчення і лікування онкологічних захворювань (EORTC QLQ) Core 30 (C30) та модулів, специфічних для мієломи (MY20) [16, 17]. Побічні реакції (ІП) наведено згідно з Медичним словником з регуляторної діяльності (MedDRA) версії 16.0. Також були проаналізовані ІП, пов'язані з будь-якими лікарськими засобами або комбінаціями тестованих лікарських засобів (TEAEs). Пацієнтів постійно обстежували на наявність нових первинних злоякісних новоутворень від початку лікування до смерті або припинення участі в дослідженні. Результати дослідження включали класи подальшої терапії, отримані обома групами під час спостереження через кожні 12 тижнів від прогресування захворювання. Статистичний аналіз виконано для всіх пацієнтів з використанням відповідної затвердженої методології.

### Демографічні та базові клінічні характеристики пацієнтів

Представлений аналіз включав дані 148 пацієнтів (середній вік 63 роки; 55% чоловіків; 77% осіб білої раси) з семи досліджуваних країн, які отримували або іксазоміб + Rd ( $n=71$ ), або плацебо + Rd ( $n=77$ ). Характеристики пацієнтів були добре збалансовані між групами. Високий ризик цитогенетичних аномалій був наявний у 22% пацієнтів рандомізованої когорти, котрі аналогічно розподілені в обох групах. Загалом 41; 43 та 17% пацієнтів отримували супутню терапію 1-ї, 2 та 3-ї лінії відповідно; 68% пацієнтів отримували бортезоміб, а 52% – ІМП.

### Ефективність

На момент закінчення збору даних медіана тривалості спостереження становила 85,4 місяця в групі іксазоміб + Rd і 84,5 місяця в групі плацебо + Rd (зафіксовано 49 і 56 летальних випадків відповідно). Медіана ЗВ була на 32,6 місяця довшою в групі іксазоміб + Rd (63,5 місяця) порівняно з групою плацебо + Rd (30,9 місяця; ВР 0,794; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,530-1,189;  $p=0,261$ ). Значно нижчий ризик смерті при терапії комбінацією іксазоміб + Rd проти плацебо + Rd спостерігався у попередньо визначених підгрупах пацієнтів, що включали:  $\geq 2$  супутніх терапій (ВР 0,465; 95% ДІ 0,276-0,784), два попередні методи лікування (ВР 0,454; 95% ДІ 0,242-0,850), попередню експозицію ІМП (ВР 0,517; 95% ДІ 0,283-0,944) і рефрактерність до талідоміду (ВР 0,3; 95% ДІ 0,099-0,913). Додатково спостерігалася тенденція до зниження ризику смерті при використанні комбінації іксазоміб + Rd проти плацебо + Rd у пацієнтів віком  $>75$  років, з  $\geq 3$  попередніми лініями терапії та рефрактерністю до терапії. Медіана ВБП була значно довшою в групі іксазоміб + Rd порівняно з групою плацебо + Rd (18,7 проти 10,2 місяця; ВР 0,504; 95% ДІ 0,300-0,847;  $p=0,008$ ). Нижчий ризик прогресування захворювання виявляли при застосуванні комбінації іксазоміб + Rd проти плацебо + Rd у більшості попередньо визначених підгруп, включаючи пацієнтів віком  $\leq 65$  років (ВР 0,498; 95% ДІ 0,250-0,991),

з I або II стадією (ВР 0,556; 95% ДІ 0,322-0,960), стандартним цитогенетичним ризиком (ВР 0,491; 95% ДІ 0,269-0,895),  $\geq 2$  попередніми методами терапії (ВР 0,286; 95% ДІ 0,141-0,578), при експозиції ІМП (ВР 0,422; 95% ДІ 0,188-0,95) та експозиції ІП (ВР 0,485; 95% ДІ 0,261-0,903). У всіх інших підгрупах, крім пацієнтів з однією попередньою лінією терапії, спостерігалася тенденція до зниження ризику прогресування захворювання на користь іксазоміб + Rd (табл. 1).

### Безпека

Вибірка з оцінювання безпеки включала 70 пацієнтів у групі іксазоміб + Rd і 77 – плацебо + Rd. Один пацієнт з групи іксазоміб + Rd отримав досліджуваний препарат, але не завершив лікування і був виключений з групи при оцінюванні безпеки. Тривалість лікування була аналогічною для груп, що отримували іксазоміб + Rd і плацебо + Rd: медіана 13 і 12 циклів лікування з медіаною 361 і 327 днів відповідно. Критерії серйозних ІП: частота припинення участі у дослідженні через ІП та смерть протягом лікування була подібною між групами іксазоміб + Rd та плацебо + Rd. Події  $\geq 3$  ступеня, пов'язані з досліджуваними лікарськими засобами, становили 61% у групі іксазоміб + Rd проти 45% у групі плацебо + Rd. ІП  $\geq 3$  ступеня, що спостерігали з частотою  $\geq 5\%$ , характерні для групи іксазоміб + Rd порівняно з групою плацебо + Rd: діарея (10 проти 0%) безсоння (7,1 проти 0,0%) та тромбоцитопенія (12,9 проти 7,8). Нове злоякісне новоутворення виявили у 12 (16,9%) пацієнтів групи іксазоміб + Rd і 10 (13,0%) пацієнтів групи плацебо + Rd (результати представлені в табл. 2).

### Супутня терапія

В обох групах аналогічна частка пацієнтів (іксазоміб + Rd – 64, плацебо + Rd – 65%) отримувала протипухлинну терапію після завершення прийому досліджуваних препаратів. Загалом зіставній частці пацієнтів у групах іксазоміб + Rd та плацебо + Rd вводили кортикостероїди (61 та 64%), ІМП (43 та 44%), алкілюючі агенти (44 та 42%) й ІП (36 та 42%; табл. 3).

### Обговорення

Метою представленого ретроспективного аналізу даних дослідження TOURMALINE-MM1 була порівняльна оцінка показників виживаності при застосуванні комбінації іксазоміб + Rd та плацебо + Rd у пацієнтів із країн, в яких на момент дослідження не були доступні нові препарати для лікування ММ. Завдання подібне до такого розширеного дослідження China Continuation, у якому також при застосуванні комбінації іксазоміб + Rd проти плацебо + Rd отримані кращі показники ВБП, що забезпечили пролонгацію ЗВ [14]. Так само при аналізі цієї підгрупи була продемонстрована тенденція до поліпшення виживаності при використанні іксазомібу + Rd порівняно з плацебо + Rd.

Статистично значуще поліпшення ВБП спостерігалось в пацієнтів із країн з новостворюваними ринками, подібно до основної когорти. У цій підгрупі медіана ЗВ при застосуванні комбінації іксазоміб + Rd була приблизно на 33 місяці довшою, ніж у разі прийому плацебо + Rd (63,5 проти 30,9 місяця). Отримані показники відрізнялися від таких в основному дослідженні, в якому медіана ЗВ у двох групах становила 53,6 проти 51,6 місяця [13]. Незважаючи на статистично недостовірну різницю ЗВ, продемонстрована виражена клінічна ефективність комбінації іксазоміб + Rd порівняно з плацебо + Rd. Примітно, що подібна тенденція для показника виживаності у досліджуваних групах була очевидною в період спостереження від 36 до 60 місяців, але вона не відзначалася при тривалішому спостереженні ( $\geq 72$  місяців). На мінливість результатів може впливати малий розмір вибірки в період  $\geq 72$  місяців і потенційне збільшення доступу до нових препаратів, ліцензованих на певних ринках. Наприклад, елотузумаб, даратумумаб та ізатуксимаб були затверджені в Австралії в 2016 [18], 2017 [19] і 2020 [20] роках відповідно, тоді як даратумумаб був схвалений у Китаї в 2019 році [21]. Однак частка пацієнтів, які отримували іксазоміб + Rd проти плацебо + Rd і надалі лікувалися даратумумабом, складала 4 проти 12%, елотузумабом – 0 проти 3%, тобто загальне використання нових методів лікування залишалось низьким.

У представленому ретроспективному аналізі продемонстрована краща ЗВ при застосуванні комбінації іксазоміб + Rd порівняно з плацебо + Rd у пацієнтів з несприятливими прогностичними факторами, такими як  $\geq 2$  попередніх ліній терапії, попередній прийом ІМП і рефрактерність до попередніх препаратів, таких як талідомід. Крім того, тенденція до зниження ризику смерті спостерігалася при застосуванні протоколу

Продовження на стор. 32.

# Вплив терапії комбінацією іксазоміб + леналідомід + дексаметазон на загальну виживаність пацієнтів із множинною мієломою

Аналіз результатів дослідження TOURMALINE-MM1 у підгрупі новостворюваних ринків

Продовження. Початок на стор. 31.

Таблиця 1. Найкраща відповідь<sup>a</sup> на досліджуваний режим лікування і час до прогресування захворювання у рандомізованій вибірці

Відповідь	Іксазоміб + Rd (n=71)	Плацебо + Rd (n=77)	p
<b>Частота об'єктивної відповіді<sup>b</sup></b>			
Кількість пацієнтів з відповіддю, n (%)	58 (81,7)	50 (64,9)	0,019
Частота відповіді, 95% ДІ	70,7-89,9	53,2-75,5	
<b>Дуже хороша часткова відповідь<sup>c</sup></b>			
Кількість пацієнтів з відповіддю, n (%)	39 (54,9)	23 (29,9)	0,002
Частота відповіді, 95% ДІ	42,7-66,8	20,0-41,4	
<b>Повна відповідь<sup>d</sup></b>			
Кількість пацієнтів з відповіддю, n (%)	16 (22,5)	3 (3,9)	<0,001
Частота відповіді, 95% ДІ	13,5-34,0	0,8-11,0	
<b>Контрольована повна відповідь<sup>e</sup></b>			
Кількість пацієнтів з відповіддю, n (%)	5 (7,0)	1 (1,3)	
Частота відповіді, 95% ДІ	2,3-15,7	0,0-7,0	
<b>Часткова відповідь<sup>f</sup></b>			
Кількість пацієнтів з відповіддю, n (%)	42 (59,2)	47 (61,0)	
Частота відповіді, 95% ДІ	46,8-70,7	49,2-72,0	
<b>Дуже хороша часткова відповідь</b>			
Кількість пацієнтів з відповіддю, n (%)	23 (32,4)	20 (26,0)	
Частота відповіді, 95% ДІ	21,8-44,5	16,6-37,2	
<b>Стабілізація захворювання<sup>g</sup></b>			
Кількість пацієнтів з відповіддю, n (%)	6 (8,5)	17 (22,1)	
Частота відповіді, 95% ДІ	3,2-17,5	13,4-33,0	
Медіана часу до отримання відповіді, місяців	1,1	1,9	0,020
Медіана тривалості повної відповіді <sup>h</sup> , місяців	NE	9,3	
Медіана часу до прогресування захворювання, місяців	18,7	12,0	0,020

NE – не оцінено.  
<sup>a</sup>Найкраща відповідь після X циклів є найкращою підтвердженою або непідтвердженою відповіддю протягом X циклів для всіх пацієнтів з ІТТ. Часові рамки – від 1 циклу 1 дня (CID1) до циклу X (X+1) D1 або до закінчення лікування, залежно від того, що настане раніше. Відсотки базуються на загальній кількості пацієнтів у ІТТ популяції, які досягли часової межі C(X+1)D1 або припинили лікування.  
<sup>b</sup>Частота об'єктивної відповіді визначається як частка пацієнтів з ІТТ, які досягли часткової відповіді або кращої відповіді. Оцінюється як повна відповідь плюс дуже хороша часткова відповідь плюс часткова відповідь.  
<sup>c</sup>Дуже хороша часткова відповідь є складовою часткової відповіді. Дуже хороша часткова відповідь визначається за вмістом М-білка в сироватці крові та сечі, який можна виявити методом імунофлюоресценції, але не електрофорезу, або  $\geq 90\%$  зниження рівня М-білка в сироватці крові плюс М-білок сечі  $< 100$  мг за 24 год.  
<sup>d</sup>Повна відповідь визначається як відсутність М-білка в сироватці крові та сечі, зниження плазматомом м'яких тканин  $< 5\%$  плазматичних клітин у кістковому мозку.  
<sup>e</sup>Контрольована повна відповідь є складовою повної відповіді. Критерії контрольованої повної відповіді включають критерії повної відповіді плюс нормальне співвідношення вільних легких ланцюгів і відсутність клональних плазматичних клітин, які оцінюються за допомогою імуногістохімічного аналізу або імунофлуоресценції.  
<sup>f</sup>Часткова відповідь визначається як зниження вмісту М-білка в сироватці крові на  $\geq 50\%$ , а в сечі на  $\geq 90\%$  ( $< 200$  мг за 24 год) та зменшення розміру плазматомом м'яких тканин на  $\geq 50\%$ .  
<sup>g</sup>Стабілізація захворювання визначається як відповідь, яка не підпадає під жоден з критеріїв повної відповіді, часткової відповіді, дуже хорошої часткової відповіді або прогресування захворювання.  
<sup>h</sup>Медіана тривалості повної відповіді вимірюється як час від дати першої документації часткової відповіді або краще до дати першого документально підтвердженого прогресування. Кількість пацієнтів для цього аналізу в групах іксазоміб + Rd і плацебо + Rd становила 58 і 49 відповідно.  
<sup>i</sup>Медіана часу до прогресування захворювання оцінюється як час від рандомізації до дати першого документально підтвердженого прогресування захворювання.

Таблиця 2. Найчастіші побічні реакції на досліджувану терапію (вибірка дослідження безпеки)

Категорія, n (%)	Іксазоміб + Rd (n=70)	Плацебо + Rd (n=77)
Будь-яка ПР	68 (97)	77 (100)
ПР $> 3$ ступеня	53 (76)	58 (75)
ПР, пов'язані з прийомом лікарського препарату	64 (91)	71 (92)
ПР $> 3$ ступеня, пов'язані з застосуванням лікарського препарату	43 (61)	35 (45)
СПР	37 (53)	49 (64)
СПР, пов'язані з прийомом досліджуваного препарату	17 (24)	20 (26)
ПР, що призвели до зниження дозування досліджуваного препарату	44 (63)	31 (40)
ПР, що зумовили модифікацію дози <sup>a</sup> досліджуваного препарату	54 (77)	48 (62)
ПР, що призвели до відміни будь-якого із досліджуваних препаратів	23 (33)	21 (27)
ПР, що спричинили відміну всіх досліджуваних препаратів	15 (21)	16 (21)
Смерть протягом дослідження <sup>b</sup>	5 (7)	8 (10)

СПР – серйозна побічна реакція.  
<sup>a</sup>Модифікація дози включає зниження дози, підвищення дози, затримку дози та припинення прийому будь-якого із трьох досліджуваних лікарських засобів.  
<sup>b</sup>Смерть під час дослідження визначається як смерть, яка настає протягом 30 днів після введення останньої дози досліджуваного препарату.

Таблиця 3. Супутня терапія у вибірці дослідження безпеки

Повідомлена антинеопластична терапія	Іксазоміб + Rd (n=70)	Плацебо + Rd (n=77)
Пацієнти з $> 1$ супутньою протипухлинною терапією	45 (64)	50 (65)
Кортикостероїди <sup>a</sup>	43 (61)	49 (64)
Алкілюючі агенти <sup>b</sup>	31 (44)	32 (42)
ІМП <sup>c</sup>	30 (43)	34 (44)
ІП <sup>d</sup>	25 (36)	32 (42)
Даратумумаб	3 (4)	9 (12)
Елотузумаб	0 (0)	2 (3)
Інші моноклональні антитіла <sup>e</sup>	2 (3)	0 (0)
Антрацикліни	6 (9)	4 (5)
Інгібітори топоізомераз	4 (6)	3 (4)
Алкалоїди барвінку	2 (3)	0 (0)
Антиметаболіти	0 (0)	2 (3)

<sup>a</sup>Кортикостероїди: дексаметазон, преднізолон, метилпреднізолон і гідрокортизон; дексаметазон вводили найчастіше (57%).  
<sup>b</sup>Алкілюючі агенти включали циклофосфамід, мелфалан, бендамустин, цисплатин, ломустин і прокарбазин; циклофосфамід вводили в більшості випадків (35%).  
<sup>c</sup>Загалом леналідомід і талідомід отримували 12 і 13% пацієнтів відповідно, а помалідомід – 26%.  
<sup>d</sup>Бортезоміб був призначений в більшості випадків (29%), за ним слідували карфілзоміб (14%) і іксазоміб (2%) у загальній підгрупі.  
<sup>e</sup>Ця категорія включала ізатуксимаб.

іксазоміб + Rd проти плацебо + Rd у пацієнтів віком  $> 75$  років, з  $\geq 3$  попередніми циклами терапії комбінацією елотузумаб + дексаметазон і циклофосфамід та рефрактерним захворюванням. Враховуючи несприятливий прогноз для пацієнтів досліджуваних груп, представлений аналіз показав, що терапія комбінацією іксазоміб + Rd, ймовірно, забезпечить кращу виживаність таких пацієнтів. Необхідні подальші дослідження для підтвердження таких потенційних прогностичних чинників ефективності. У представленому дослідженні група іксазоміб + Rd мала вищу частоту об'єктивної відповіді (78,0 проти 81,7%) і повної відповіді (12,0 проти 22,5%), ніж групи плацебо + Rd. Тривалість об'єктивної відповіді при застосуванні комбінації іксазоміб + Rd не оцінювали в підгрупах, тоді як в основній когорті вона становила 20,5 місяця [12]. При аналізі представленої підгрупи не виявлено нових проблем щодо безпеки для комбінації іксазоміб + Rd у пацієнтів з рецидивуючою та рефрактерною ММ.

Порівняння основної вибірки з когортою аналізованої підгрупи продемонструвало, що медіана ЗВ в підгрупі була приблизно на 10 місяців довша в групі іксазоміб + Rd і майже на 21 місяць коротша в групі плацебо + Rd. Більшість характеристик пацієнтів у розширеному дослідженні були подібними до таких основної когорти, з кількома ключовими відмінностями. Зокрема, аналізована підгрупа мала більшу частку пацієнтів, які раніше проходили  $> 1$  ліній терапії (59 проти 39%) і попередньо були рефрактерними до ІМП (42 проти 23%). Крім того, менше пацієнтів отримували трансплантацію стовбурових клітин (46 проти 57%) або попередньо приймали леналідомід (3 проти 12%). Хоча частка пацієнтів, які отримували попередню терапію ІП, була подібною в підгрупі та основній когорті (68 проти 70% відповідно), частка пацієнтів, рефрактерних до ІП, була більшою у підгрупі пацієнтів із країні із новостворюваними ринками (9 проти 2%).

Однак, як і слід було очікувати, в аналізованій підгрупі повідомлялось про нижчу частоту використання нових методів

лікування, ніж в основній когорті (даратумумаб 8 проти 21%; елотузумаб 1 проти 4% та ізатуксимаб 1 проти 3%). В основній когорті 80% пацієнтів були вихідцями з Північної Америки та Європи і мали доступ до нових препаратів для подальшої терапії, що, можливо, поставило під сумнів інтерпретацію показників ЗВ [13]. І навпаки, в поточному дослідженні ефект нових терапевтичних засобів, радше, буде менш вираженим. Порівняно з основною когортою пацієнти із зазначених в аналізі країн можуть мати гірший прогноз і з більшою ймовірністю отримувати значну користь щодо ЗВ при лікуванні комбінацією іксазоміб + Rd, особливо враховуючи низькі показники використання нової терапії. Беручи до уваги клінічні характеристики та дані про мінімальне застосування нових наступних методів лікування в аналізованій підгрупі новостворюваних ринків, можна пояснити більшу різницю в показниках виживаності при лікуванні комбінацією іксазоміб + Rd проти плацебо + Rd порівняно з основною когортою.

Триплетні схеми, що містили ІП, забезпечували переваги для пацієнтів. У дослідженні ASPIRE оцінювали ефективність комбінації карфілзомібу з Rd у пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ММ, які отримували 1-3 попередні лінії терапії [22]. При поєднанні карфілзомібу з Rd значно знижувався ризик смерті, медіана ЗВ дорівнювала 48,3 місяця порівняно з 40,4 місяця у разі прийому плацебо + Rd ( $p=0,045$ ) [23]. Клінічна ефективність комбінації іксазоміб + Rd була продемонстрована у пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ММ з реєстру моноклональних гаммапатій Чехії. Медіана ВБП достовірно покращилася при застосуванні комбінації іксазоміб + Rd проти плацебо + Rd (17,5 проти 11,5 місяця;  $p=0,005$ ), що впливало на медіану ЗВ (36,6 проти 26,0 місяця;  $p=0,008$ ) [24].

Представлений ретроспективний аналіз даних підгруп дослідження TOURMALINE-MM1 демонструє аналогічну клінічно значущу користь щодо ВБП при лікуванні пацієнтів комбінацією іксазоміб + Rd порівняно з плацебо + Rd (18,7

проти 10,2 місяця; ВР 0,504;  $p=0,008$ ). У цьому дослідженні був зведений до мінімуму вплив обтяжуючих факторів, таких як подальша терапія новими препаратами, що продемонструвало потенційну користь від лікування комбінацією іксазоміб + Rd у пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ММ, особливо з несприятливим прогнозом.

Однак представлений аналіз мав деякі обмеження. Основне дослідження було розроблено таким чином, щоб мати достатню потужність для виявлення користі в загальній вибірці, але не було здатне виявляти ефекти у підгрупах. Невеликий розмір вибірки міг призвести до упередження або помилки в аналізі щодо переваги виживаності при терапії комбінацією іксазоміб + Rd, особливо коли пацієнти були додатково розподілені на менші підгрупи. Проте поточні результати представляють корисну інформацію в контексті лікування пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ММ на новостворюваних ринках.

## Висновки

Загалом у пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ММ у країнах із новостворюваними ринками продемонстрована клінічно значуща користь від застосування комбінації іксазоміб + Rd порівняно з плацебо + Rd для показника виживаності без нових повідомлень щодо токсичності або безпеки. Іксазоміб у триплетній схемі для перорального застосування є ефективним і добре переносимим варіантом лікування для пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ММ, особливо в країнах, де обмежений доступ до нових терапевтичних опцій.

За матеріалами Spencer A. et al. Impact of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone therapy on overall survival in multiple myeloma patients: Analysis of the emerging-markets subgroup of the TOURMALINE-MM1 trial. *eJHaem*. 2022; 3: 1241-1251. Doi: 10.1002/jha2.548.

Підготувала **Валентина Момот**

VV-MEDMAT-81808



## ТАКЕДА — ГЛОБАЛЬНА БІОФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ-ЛІДЕР, У ЦЕНТРИ УВАГИ ЯКОЇ ЗНАХОДИТЬСЯ ПАЦІЄНТ ТА ЙОГО ПОТРЕБИ.

Takeda фокусує свою діяльність на розробці та дослідженнях (R&D) інноваційних препаратів, аби надавати доступ до інноваційної терапії ще більшій кількості пацієнтів. Компанія має три науково-дослідні центри та 36 виробничих майданчиків по всьому світу й щороку інвестує приблизно \$4,5 млрд у науково-дослідний (R&D) сектор.

У всіх наших діях ми керуємось **4-ма ПРІОРИТЕТАМИ:**

- пацієнт;
- довіра;
- репутація;
- бізнес.

### R&D НАПРЯМИ ТАКЕДА ГЛОБАЛЬНО:



ГАСТРО-  
ЕНТЕРОЛОГІЯ



НЕВРОЛОГІЯ



ОНКОЛОГІЯ



РІДКІСНІ  
ЗАХВОРЮВАННЯ



ТЕРАПІЯ  
ДЕРИВАТАМИ  
ПЛАЗМИ КРОВІ



ВАКЦИНИ



### ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ ТАКЕДА В ОНКОЛОГІЇ:

- Лімфома Ходжкіна
- Т-клітинна лімфома
- Множинна мієлома
- Хронічний мієлолейкоз
- Мієлопроліферативні захворювання
- Рак легені
- Солідні пухлини



ПАЦІЄНТ — У ЦЕНТРИ УВАГИ  
ВСЬОГО, ЩО МИ РОБИМО

Контакти ТОВ «Такеда Україна»:  
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; [www.takeda.ua](http://www.takeda.ua)



C-ANPROM/UA/OG/0001