

# Ефективність комбінації іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону в лікуванні рецидивуючої множинної мієломи

## За результатами рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази TOURMALINE-MM1

**Іксазоміб – новий селективний інгібітор протеасоми (ІП) 20S, який зв'язується з її субодиницею  $\beta 5$ , що має хімотрипсиноподібну активність. У дослідженнях *in vitro* показано, що іксазоміб запускає апоптоз як по внутрішньому (каспаза-9), так і по зовнішньому (каспаза-8) сигнальних шляхах через активацію проапоптотичних білкових систем p53-p21, індукує стрес ендоплазматичного ретикулуму та ядерний фактор каппа В (NF- $\kappa$ B). Імуномодулюючий агент леналідомід успішно застосовується як підтримуюча терапія на всіх етапах лікування множинної мієломи (ММ). Дексаметазон потенціює дію більшості протимієломних препаратів, індукує апоптоз пухлинних клітин через фактори транскрипції NF- $\kappa$ B та активуючого білка AP-1 і тому включений майже у всі схеми терапії ММ.**

Іксазоміб – перший препарат для перорального прийому, який у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном рекомендується для лікування ММ. У дослідженні вивчена комбінація іксазомібу з леналідомідом і дексаметазоном у пацієнтів з рецидивуючою ММ. Показано, що застосування комбінації забезпечує 35% виживаність без прогресування (ВБП; відношення ризиків – ВР – 0,54;  $p=0,012$ ). Медіана виживаності у пацієнтів з високим цитогенетичним ризиком поліпшувалася та становила 21,4 проти 9,7 міс у контрольній групі (ВР 0,74;  $p=0,021$ ), а у підгрупі пацієнтів зі стандартним ризиком – 20,6 проти 15,6 міс (ВР 0,64;  $p=0,007$ ). Поєднання іксазомібу з леналідомідом і дексаметазоном супроводжувалося мінімальною додатковою токсичністю. Найпоширенішими небажаними явищами  $\geq 3$  ступеня в групі іксазомібу були шлунково-кишкові порушення, висип і тромбозитопенія.

У подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження III фази TOURMALINE-MM1 включали пацієнтів із рецидивуючою, рефрактерною або рецидивуючою та рефрактерною ММ для перорального прийому комбінації іксазоміб + леналідомід + дексаметазон (група іксазомібу) або плацебо + леналідомід + дексаметазон (група плацебо). Первинною кінцевою точкою була ВБП.

Результати лікування ММ за останні 15 років значно покращилися завдяки впровадженню ІП та імуномодулюючих препаратів [1, 2] як основи терапії ММ [3]. Результати дослідження III фази з використанням трикомпонентної комбінації показали її кращу ефективність як першої лінії терапії [4–6] та при рецидиві захворювання [7, 8], ніж двокомпонентних схем. Крім того, спостерігається оптимізація протоколів лікування ММ у бік розширеної терапії для подальшого поліпшення довгострокових результатів [9]. Це зумовлює необхідність пошуку додаткових ефективних

препаратів із прийнятними профілями безпеки, які дозволять пацієнтам отримувати терапію протягом тривалого часу.

Іксазоміб належить до класу пероральних ІП та є пептидом борної кислоти. За хімічною структурою та фармакологічними властивостями відрізняється від бортезомібу [10, 11]. У доклінічних дослідженнях показано, що іксазоміб діє синергічно з леналідомідом [12]. У дослідженні іксазомібу на ранній фазі препарат призначався перорально один раз на тиждень у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном пацієнтам із раніше не лікованою ММ. Продемонстрована обнадійлива ефективність комбінації (58% оцінених пацієнтів мали повну відповідь або дуже хорошу часткову відповідь) та керовані побічні явища (ПЯ), які включали периферичну нейропатію. За результатами цього дослідження лікування можна продовжувати більше 4 років [13, 14].

Результати ранньої фази клінічних досліджень надали обґрунтування для проведення III фази рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження TOURMALINE-MM1. У ньому порівнювали ефективність і безпеку комбінації іксазоміб (вводився щотижня) + леналідомід + дексаметазон та плацебо + леналідомід + дексаметазон у пацієнтів із рецидивуючою, рефрактерною або рецидивуючою та рефрактерною ММ.

### Пацієнти

Усього в дослідженні з 28 серпня 2012 по 27 травня 2014 р. було зареєстровано 722 дорослих пацієнти із 147 центрів у 26 країнах світу, що мали рецидивуючу, рефрактерну або рецидивуючу та рефрактерну ММ.

### Дизайн дослідження

Пацієнтам у 28-денних циклах рандомізовано призначали пероральний прийом іксазомібу 4 мг

або відповідного плацебо у 1-й, 8 та 15-й день. Крім того, всі пацієнти отримували перорально леналідомід у дозі 25 мг у 1–21-й дні (10 мг для пацієнтів з кліренсом креатиніну  $<60$  або  $<50$  мл на  $1,73 \text{ м}^2$ ) і дексаметазон 40 мг у 1-й, 8, 15 і 22-й дні. Рандомізацію здійснювали відповідно до кількості попередніх курсів терапії (1 проти 2 або 3), відносно попереднього впливу ІП (не отримували чи отримували лікування) та стадії захворювання (I або II проти III, з більш пізніми стадіями, що вказували на запущене захворювання).

Лікування продовжували до прогресування ММ або розвитку непереносних токсичних ефектів. Тромбопрофілактика була необхідна всім пацієнтам (97% пацієнтів групи іксазомібу і 98% пацієнтів групи плацебо отримували відповідні препарати), а також дозволене супутнє лікування. Дозволялося коригувати дозу, що викликала токсичну дію, відповідно до встановлених рекомендацій, зазначених у протоколі, або згідно з інструкцією для застосування кожного досліджуваного препарату.

Основною кінцевою точкою була ВБП, яка визначалася як час від дати рандомізації до першої документації прогресування захворювання або смерті з будь-якої причини за оцінкою незалежного контрольного комітету, члени якого не знали про завдання дослідницької групи. Попередньо визначеними ключовими вторинними кінцевими точками були загальна виживаність (ЗВ) у групі досліджуваного лікування та ЗВ у пацієнтів з делецією хромосоми 17p ( $del(17p)$ ). Інші вторинні кінцеві точки включали загальну швидкість відповіді, швидкість повної відповіді, дуже хорошу часткову відповідь, тривалість відповіді, час прогресування захворювання, ВБП у пацієнтів із високим ризиком цитогенетичних аномалій, безпеку та зміну загального стану здоров'я.

Дослідження проводилося відповідно до рекомендацій Міжнародної конференції з гармонізації належної клінічної практики та відповідних нормативних вимог. Всі пацієнти надали письмову інформовану згоду.

Відповіді в дослідженні оцінювали кожного циклу до прогресування захворювання на підставі результатів центральної лабораторії, критеріїв Міжнародної робочої групи з мієломи (2011), а також висновків незалежного контрольного комітету, члени якого не знали про завдання дослідницької групи, та оцінки дослідників. Спостерігали всіх пацієнтів за критерієм виживаності після прогресування захворювання (через кожні 12 тижнів до смерті або припинення дослідження). Цитогенетичні аномалії оцінювала центральна лабораторія під час скринінгу. Вони включали високий ризик аномалій, визначений як  $del(17p)$ , транслокації між хромосомами 4 і 14 [ $t(4;14)$ ] або 14 і 16 [ $t(14;16)$ ]. Пов'язану зі здоров'ям якість життя оцінювали на основі анкет пацієнтів, рекомендованих Європейською організацією з вивчення і лікування онкологічних захворювань. Базова анкета якості життя – модуль Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) і модуль, специфічний для мієломи (EORTC QLQ-MY20).

Виконано статистичний аналіз первинної кінцевої точки ВБП і ключових вторинних кінцевих точок ЗВ і ЗВ у пацієнтів з  $del(17p)$ . Було заплановано три послідовні проміжні аналізи та остаточний аналіз, скориговані для виявлення 30% різниці в ЗВ (відношення ризиків – ВР – смерті у групі іксазомібу 0,77;  $p=0,05$ ). Завданням дослідження було виявлення переваги іксазомібу над плацебо стосовно ВБП (ВР 0,74). Проміжний аналіз планувався тоді, коли приблизно у 36% пацієнтів спостерігалася подія (прогресування захворювання або смерть).

Під час першого попередньо визначеного аналізу при середньому спостереженні приблизно 15 міс продемонстровано, що прийом іксазомібу забезпечував значні переваги щодо ВБП порівняно з плацебо. Згідно з протоколом дослідження продовжувалося подвійним сліпим способом. Другий планований аналіз для оцінки ЗВ був проведений при середньому спостереженні приблизно 23 міс.

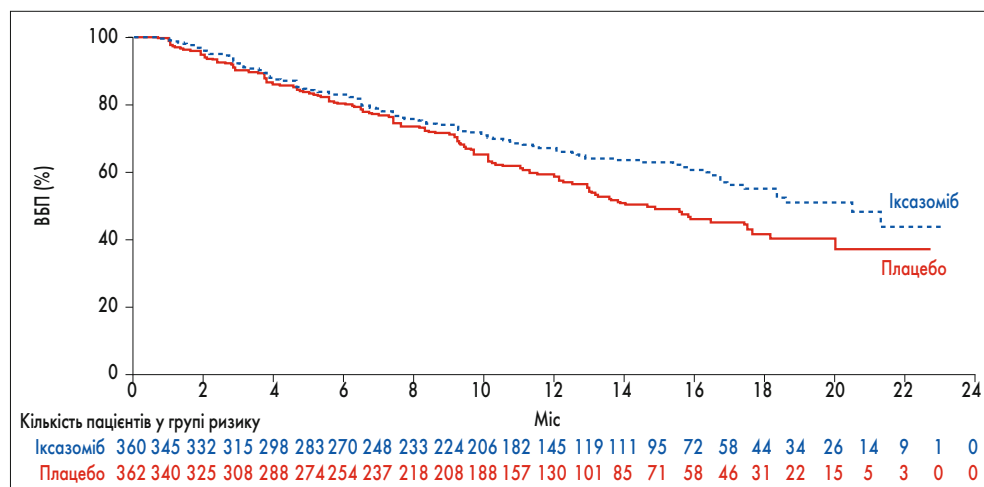


Рис. 1. ВБП в ІТТ-популяції дослідження TOURMALINE-MM1

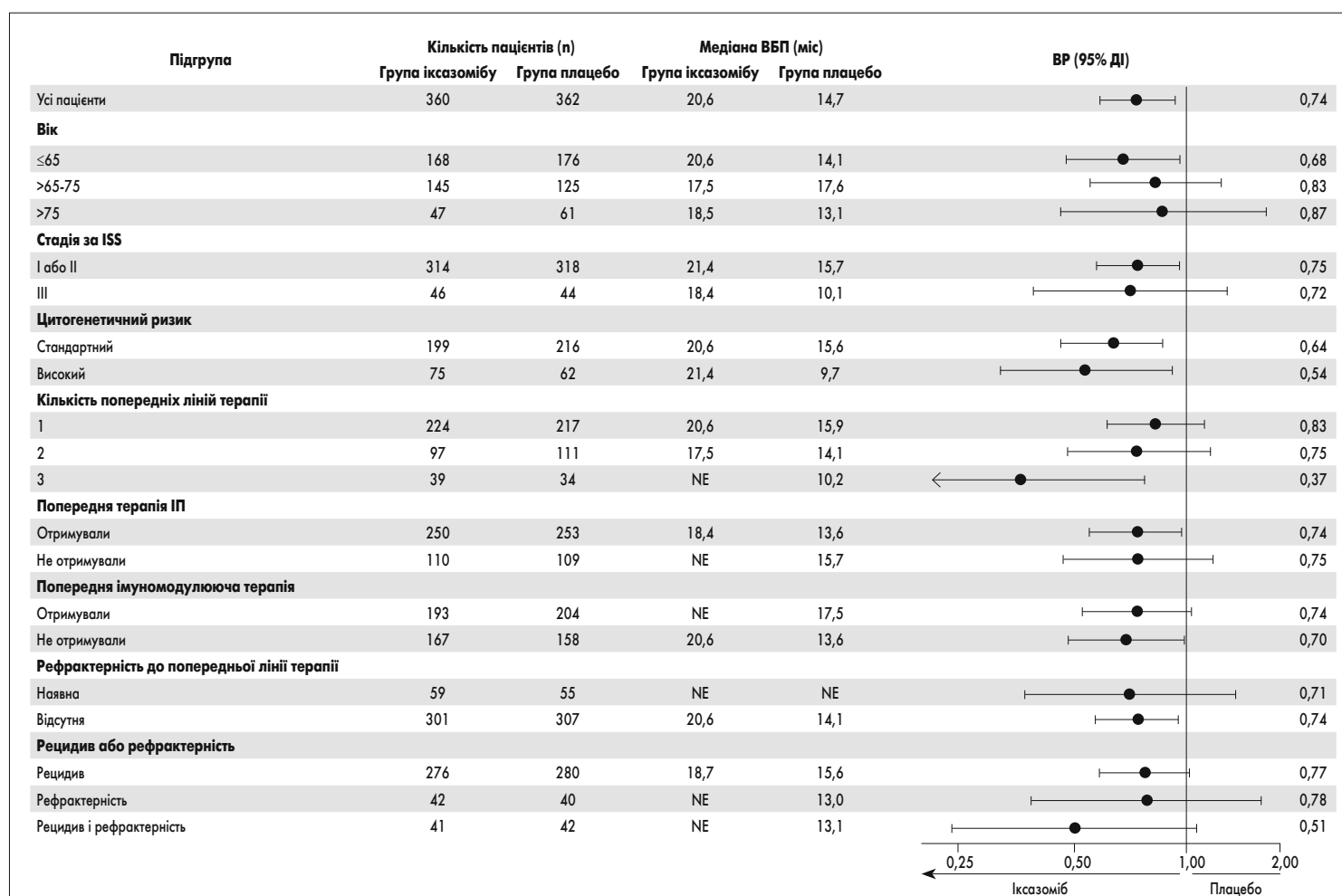


Рис. 2. Результати підгрупового аналізу дослідження TOURMALINE-MM1







## **TAKEDA — ГЛОБАЛЬНА БІОФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ-ЛІДЕР, У ЦЕНТРІ 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 TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:**



**ГАСТРО-  
ЕНТЕРОЛОГІЯ**



**НЕВРОЛОГІЯ**



**ОНКОЛОГІЯ**



**РІДКІСНІ  
ЗАХВОРЮВАННЯ**



**ТЕРАПІЯ  
ДЕРИВАТАМИ  
ПЛАЗМИ КРОВІ**



**ВАКЦИНИ**



### **ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ TAKEDA В ОНКОЛОГІЇ:**

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



**ПАЦІЄНТ — У ЦЕНТРІ 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