І.Л. Неміш

Сучасна тактика лікування рецидивної/рефрактерної множинної мієломи

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31008

Множинна мієлома (ММ) — це злоякісне новоутворення з плазматичних клітин, яке характеризується їх накопиченням у кістковому мозку, що призводить до деструкції кісткової тканини та розвитку недостатності кісткового мозку. Прогноз щодо виживаності цієї групи пацієнтів залишається несприятливим, незважаючи на сучасні терапевтичні досягнення. Протягом 2 останніх десятиріч розроблено багато нових методів лікування ММ, що зумовило покращення показників 5-річної виживаності пацієнтів на всіх стадіях захворювання. Проте, незважаючи на успіхи в терапії, у більшості пацієнтів із ММ виявляють рецидив захворювання, що обмежує подальші можливості їх лікування та знижує здатність контролювати прогресування захворювання. Прогрес у лікуванні раніше лікованої ММ розпочався з появи доступних лікарських засобів групи інгібіторів протеасом. На фармацевтичному ринку України 1-м та єдиним пероральним інгібітором протеаз є іксазоміб. Вивчення ефективності та безпеки іксазомібу у пацієнтів з рецидивом/рефрактерною формою (р/р) ММ проводилося в міжнародному багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні III фази TOURMALINE-MM1. У результатах дослідження встановлено, що медіана виживаності без прогресування (ВБП) була значно вищою в групі іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону при порівнянні з учасниками, які отримували плацебо, леналідомід та дексаметазон (20,6 міс проти 14,7 міс; відношення ризиків (ВР) становило 0,74; *p*=0,01). У 2021 р. отримано остаточні дані III фази дослідження TOURMALINE-MM1 щодо оцінки загальної виживаності (ЗВ) у пацієнтів з р/р ММ, які приймали іксазоміб, леналідомід та дексаметазон. Зафіксовано, що при середньому періоді спостереження тривалістю 85 міс медіана ЗВ при застосуванні комбінації іксазомібу становила 53,6 міс, а у групі плацебо — 51,6 міс (ВР — 0,939; *p*=0,495). Так, на основі результатів дослідження TOURMALINE-MM1 встановлено, що іксазоміб поєднано з леналідомідом та дексаметазоном є ефективною та безпечною схемою лікування пацієнтів з р/р ММ, застосування якої рекомендовано сучасними гайдлайнами.

Ключові слова: *множинна мієлома; рецидив/рефрактерна форма; інгібітори протеасом; виживання; прогноз.*

ММ — це злоякісне новоутворення з плазматичних клітин, яке характеризується їх накопиченням у кістковому мозку, що призводить до деструкції кісткової тканини та розвитку недостатності кісткового мозку. Щороку в усьому світі реєструють приблизно 86 000 нових випадків захворювання, які становлять 13% від усіх злоякісних гематологічних новоутворень [1]. Часто симптоми захворювання у пацієнтів є яскраво вираженими, що суттєво знижує якість їх життя. Так, у близько 80% пацієнтів відмічають руйнування кісткової тканини, у 73% — появу ознак анемії та у 30% — ознак ниркової недостатності. На фоні ослабленого імунітету у пацієнтів цієї групи існує великий ризик приєднання тяжких супутніх інфекцій. Крім того, незважаючи на терапевтичні досягнення в лікуванні ММ, прогноз щодо виживаності пацієнтів цієї групи залишається несприятливим, оскільки показник 5-річної виживаності пацієнтів із вперше діагностованою ММ становить 35–37% [2].

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) 2023 р. головний принцип ведення пацієнтів з «тліючою» мієломою полягає в ретельному їх спостереженню, проте при прогресуванні захворювання та наявності ознак симптомної мієломи варто призначити відповідну терапію. Пацієнти з активною (симптомною) мієломою в якості первинної терапії можуть приймати препарати різних класів, а саме: імуномодулятори, інгібітори протеасом (ІП) та моноклональні антитіла. Проте перед початком лікування пацієнтів із вперше діагностованою ММ варто встановити дані про те, чи хворий є кандидатом на призначення високодозової хіміотерапії та проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). Якщо пацієнт є кандидатом на ТГСК, колегія NCCN вважає, що в якості стандартного первинного лікування перевагу варто надавати 3-компонентним схемам, при призначенні яких відмічалося більш виражене покращення показників ВБП або ЗВ порівняно з призначенням 2-компонентних схем терапії. Згідно з настановами NCCN пріоритетними варіантами первинної терапії серед пацієнтів, які є кандидатами на ТГСК, є призначення бортезомібу поєднано з леналідомідом/циклофосфамідом та дексаметазоном. Варто надавати перевагу схемі з циклофосфамідом за наявності ознак гострої ниркової недостатності. Пріоритетною схемою первинної терапії у пацієнтів з нещодавно діагностованою ММ, які не є кандидатами на трансплантацію, є призначення 3-компонентних схем (бортезомібу поєднано з циклофосфамідом/леналідомідом та дексаметазоном). Однак застосування 2-компонентних схем (леналідоміду з низькодозованим дексаметазоном) може бути розглянуто у пацієнтів похилого віку та/або хворих з астенічним синдромом. У якості підтримувальної терапії як для кандидатів на ТГСК, так і для некандидатів пріоритетною схемою є призначення леналідоміду. Проте можливо також розглядати й інші рекомендовані схеми, а саме призначення бортезомібу або іксазомібу [3].

Протягом 2 останніх десятиріч розроблено багато нових методів лікування ММ, що сприяло покращенню показників 5-річної виживаності пацієнтів на всіх стадіях захворювання. Проте, незважаючи на успіхи в терапії, у більшості пацієнтів із ММ встановлено рецидив захворювання, що обмежує подальші можливості для лікування та знижує здатність контролювати прогресування захворювання. Рецидивуючий перебіг ММ призводить до того, що пацієнти отримують декілька ліній терапії та стають резистентними до деяких препаратів, що зумовлює зниження показників ВБП та ЗВ [4].

Вибір відповідної терапії для пацієнтів з рецидивною/рефрактерною ММ залежить від попереднього лікування та тривалості відповіді на неї. Доступними варіантами лікування таких хворих є призначення системної терапії, ТГСК (при відповідності хворого критеріям проведення ТГСК та неможливості отримання такої терапії при первинному лікуванні) та участь у клінічному дослідженні. У пацієнтів, яким первинно проведено аутологічну ТГСК, що сприяло встановленню стійкої відповіді на терапію, при виникненні рецидиву захворювання можна розглянути проведення повторної ТГСК у межах клінічного дослідження або поза ним. У разі якщо появу ре-

цидиву відмічено в термін довше, ніж 6 міс після завершення первинної терапії, хворі можуть отримати повторне лікування за попередньою схемою. Пріоритетними схемами терапії раніше лікованої ММ у пацієнтів, які зберегли чутливість до бортезомібу та/або леналідоміду, є застосування іксазомібу поєднано з леналідомідом та дексаметазоном чи бортезомібу поєднано з леналідомідом та дексаметазоном. Проте, за наявності рефрактерності до бортезомібу чи леналідоміду, виокремлюють й інші схеми терапії [3].

Прогрес у лікуванні раніше лікованої ММ розпочався з появи доступних лікувальних засобів групи інгібіторів протеасом, таких як: бортезоміб, карфілзоміб та іксазоміб. Бортезоміб є інгібітором протеасом, який схвалено FDA у травні 2003 р. для його застосування у пацієнтів з р/р ММ на основі результатів дослідження SUMMIT. Дані клінічного випробування свідчили про те, що при застосуванні бортезомібу двічі на тиждень протягом 2 тиж у цієї групи пацієнтів рівень загальної відповіді становив 35%, а медіана ЗВ — 16 міс [5]. Порівняльні результати застосування бортезомібу та високих доз дексаметазону представлені в дослідженні III фази APEX за участю 669 пацієнтів з р/р ММ. Частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) на терапію в групі бортезомібу становить 38% та у групі прийому високих доз дексаметазону — 18%, а частота повної відповіді на терапію (ПВ) становила 6% та 2% відповідно. Середній час до прогресування пухлини встановлено значно довшим у групі бортезомібу порівняно з призначенням дексаметазону (6,2 проти 3,5 міс). Рівень 1-річної ЗВ у пацієнтів групи бортезомібу становив 80% порівняно з групою застосування дексаметазону, в якій цей показник становив 66%. Тобто у результатах дослідження зафіксовані переваги призначення бортезомібу порівняно з прийомом високих доз дексаметазону у лікуванні пацієнтів із ММ, у яких відмічено рецидив після 1–3 попередньо проведених терапій. Проте при застосуванні бортезомібу встановлено більш виражені побічні ефекти (ПЕ) (зокрема шлунково-кишкові розлади, тромбоцитопенію та периферичну нейропатію) порівняно із застосуванням високих доз дексаметазону. ПЕ 3-го ступеня зареєстровані у 61% пацієнтів, які приймали бортезоміб, та у 44% хворих, яким призначали дексаметазон (p<0,01). Найчастішими ПЕ 3-го або 4-го ступеня у пацієнтів, які приймали бортезоміб, зафіксовано тромбоцитопенію, анемію та нейтропенію, а у хворих, яким призначали дексаметазон, — анемію [6].

Іншим інгібітором протеасом є карфілзоміб, який шляхом необоротного зв'язування пригнічує хімотрипсиноподібну активність 20S протеасоми, що забезпечує більш виражене руйнування клітинних білків порівняно з бортезомібом, а також зумовлює подолання стійкості до бортезомібу при ММ. Первинно препарат схвалено у 2012 р. для застосування в якості монотерапії у пацієнтів з ММ, в яких відмічено ознаки прогресування захворювання протягом 60 днів після останнього лікування, яке включало принаймні 2 попередні лінії терапії, зокрема бортезоміб та імуномодулюючий засіб. В отриманих результатах II фази клінічного дослідження встановлено, що ЧОВ при монотерапії карфілзомібом становила 23,7%, ВБП — 3,7 міс та ЗВ — 15,6 міс [7]. У 2015 р. на основі отриманих результатів дослідження III фази розширено показання до застосування карфілзомібу в комбінації з леналідомідом і дексаметазоном у пацієнтів з рецидивом ММ, які попередньо отримували від 1 до 3 ліній терапії [8]. У дослідженні III фази ASPIRE проводилося порівняння результатів застосування карфілзомібу з леналідомідом і дексаметазоном із застосуванням тільки леналідоміду і дексаметазону. В отриманих даних зафіксовано, що ЧОВ становила 87,1% у групі карфілзомібу та 66,7% у контрольній групі. Медіана ВБП була довшою в групі карфілзомібу та сягала 26,3 міс проти 17,6 міс у групі порівняння. Медіани ЗВ не було досягнуто в обох групах [8]. ПЕ, пов'язані з монотерапією карфілзомібом, які виникали у >20% пацієнтів, включали втому, нудоту, діарею, гарячку, задишку, головний біль, кашель, розвиток периферичних набряків і гематологічної токсичності. Профіль ПЕ застосування карфілзомібу в комбінації з леналідомідом і дексаметазоном характеризувався додатковим розвитком електролітних порушень, м'язового спазму та інфекцій верхніх дихальних шляхів [7, 8].

Першим та єдиним пероральним інгібітором протеаз, зареєстрованим у листопаді 2015 р., є іксазоміб, який розроблено з метою підвищення ефективності лікування ММ та зниження ризику розвитку резистентності до терапії та розвитку ПЕ (зокрема периферичної нейропатії). Іксазоміб — новий селективний інгібітор протеасоми (ІП) 20S, який зв'язується з її субодиницею β5, що має хімотрипсиноподібну активність. У дослідженнях *in vitro* зафіксовано, 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-B (NF-kB). Іксазоміб належить до класу пероральних ІП та є пептидом борної кислоти. За хімічною структурою та фармакологічними властивостями відрізняється від бортезомібу. Іксазоміб має коротший період напіврозпаду та володіє вищою проникністю у тканини порівняно з бортезомібом [5]. Вивчення ефективності та безпеки іксазомібу у пацієнтів з р/р ММ проводилося в міжнародному багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні III фази TOURMALINE-MM1. Усього в дослідженні з 28 серпня 2012 до 27 травня 2014 р. зареєстровано 722 дорослих пацієнти із 147 центрів у 26 країнах світу, що мали рецидивуючу, рефрактерну або р/р ММ. У клінічному випробуванні взяли участь пацієнти з р/р ММ, які попередньо отримували від 1 до 3 ліній терапії та були рандомізовані у співвідношенні 1:1 у групу застосування іксазомібу в дозі 4 мг та у групу прийому плацебо. Іксазоміб чи плацебо призначали хворим щотижнево у 1-й, 8-й та 15-й день. Додатково пацієнти обох груп отримували перорально леналідомід у дозі 25 мг щодня з 1 по 21 день та перорально дексаметазон у дозі 40 мг у 1-й, 8-й, 15-й і 22-й день 28-денного циклу.

Основною кінцевою точкою була ВБП, яка визначалася як час від дати рандомізації до дати 1-ї 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 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. Спостерігали всіх пацієнтів за критерієм виживаності після прогресування захворювання (через кожні 12 тиж 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 (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer — EORTC). Базова анкета якості життя — модуль Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) і модуль, специфічний для мієломи (EORTC QLQ-MY20).

Результати цитогенетичного аналізу були доступні для 76% пацієнтів, у 19% з яких відмічено високий ризик цитогенетичних аномалій, зокрема і 10% — del(17p). У результатах дослідження зафіксовано, що медіана ВБП була значно довшою в групі іксазомібу порівняно з учасниками, які отримували плацебо (20,6 проти 14,7 міс; ВР становило 0,74; p=0,01).

Медіана ВБП у пацієнтів із високим ризиком цитогенетичних аномалій (75 пацієнтів у групі іксазомібу та 62 пацієнти в групі плацебо) становила 21,4 та 9,7 міс відповідно (ВР прогресування захворювання або смерті в групі іксазомібу 0,54; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,32–0,92; p=0,02). Медіана ВБП у пацієнтів з del(17p) (36 пацієнтів у групі іксазомібу та 33 — у групі плацебо) становила 21,4 та 9,7 міс відповідно (ВР 0,60; 95% ДІ 0,29–1,24), а у пацієнтів з t(4;14) без del(17p) або t(14;16) (36 пацієнтів у групі іксазомібу та 25 — у групі плацебо) — 18,5 та 12 міс відповідно (ВР 0,65; 95% ДІ 0,25–1,66). Рівень загальної відповіді становив 78% у групі іксазомібу та 72% у групі плацебо. Середній час відповіді на терапію становив 1,1 міс у групі іксазомібу та 1,9 міс у групі плацебо, а середня тривалість відповіді становила 20,5 міс та 15 міс відповідно. Відповідь була швидкою, тривалою та покращувалася при подовженні тривалості лікування (тобто більше пацієнтів мали відповідь, а тип відповіді також поліпшувався з часом, при цьому збільшувалася частка пацієнтів, які мали дуже хорошу часткову або повну відповідь). Оскільки ВБП була значно довшою в групі іксазомібу, ніж у групі плацебо, а групи істотно не відрізнялися щодо ЗВ при 1-му аналізі, подальший аналіз ЗВ проведено 12 липня 2015 р. Медіана спостереження становила 23 міс. Медіана ЗВ ще не була досягнута в жодній із досліджуваних груп. За результатами 23-місячного аналізу зафіксовано 171 випадок смерті (81 у групі іксазомібу та 90 у групі плацебо), що становить 35% від попередньо визначеної кількості смертей, необхідних для остаточного аналізу ЗВ, тому спостереження було подовжено [9]. При відокремленні підгруп залежно від кількості попередніх ліній терапії встановлено кращі показники ВБП при застосуванні іксазомібу порівняно з плацебо у пацієнтів з 2 або 3 попередніми лініями терапій або 1 попередньою терапією без ТГСК, ніж у пацієнтів з 1 попередньою терапією та ТГСК [10].

Рівень розвитку серйозних ПЕ був подібним у 2 групах дослідження та становив 47% у групі іксазомібу та 49% у групі плацебо відповідно. Рівень смертності протягом періоду спостереження становив 4% в групі іксазомібу та 6% у групі плацебо. ПЕ принаймні 3-го ступеня тяжкості виникали у 74% і 69% хворих груп іксазомібу та плацебо відповідно. Тромбоцитопенію 3-го і 4-го ступеня тяжкості та ПЕ зі сторони шлунково-кишкового тракту низького ступеня частіше виявлено в групі іксазомібу, ніж у групі плацебо, але вони виникали переважно протягом 1-х 3 міс терапії, були нетяжкими та керованими підтримуючою терапією. Периферична нейропатія є відомим ПЕ при лікуванні бортезомібом, 1-м ІП у своєму класі. Частота периферичної нейропатії становила 27% у групі іксазомібу та 22% у групі плацебо. Не зареєстровано тяжкої периферичної нейропатії. Частота периферичної нейропатії з болем становила 4% у групі іксазомібу і 3% у групі плацебо. [9]. Згідно з повідомленнями пацієнтів якість життя була подібною в обох групах дослідження, що свідчить про доцільність тривалого лікування іксазомібом без будь-якого шкідливого впливу на якість життя пацієнтів [9, 11]. Тобто в цьому дослідженні зафіксовано ефективність і безпеку комбінації іксазомібу у пацієнтів з р/р ММ [9].

В отриманих результатах зафіксовано, що додавання іксазомібу до схеми лікування леналідомідом і дексаметазоном асоціювалося зі значно кращою ВБП. Згідно з медіаною ВБП, досліджувана схема прийому іксазомібу може сприяти покращенню прогнозу для пацієнтів із високим ризиком цитогенетичних порушень, які традиційно пов'язані з несприятливим прогнозом, шляхом подовження ВБП до такої межі клінічних проявів, що характерні для пацієнтів зі стандартними цитогенетичними ознаками. Додаткові токсичні ефекти обмежені. Через профіль ПЕ та ефективність цей режим перорального застосування є додатковим терапевтичним варіантом для пацієнтів з рецидивуючою, рефрактерною або р/р ММ.

У дослідженні L. Garderet та співавторів (2018) проведено оцінку наявності взаємозв'язку між фармакокінетичними особливостями відповіді на терапію та результатами лікування на основі даних дослідження TOURMALINE-MM1. Встановлено, що в загальній популяції медіана тривалості відповіді на терапію була довшою у групі іксазомібу порівняно з плацебо та становила 26,0 і 21,7 міс відповідно. Крім того, в обох групах дослідження медіана ВБП була довшою у пацієнтів, в яких відмічено пізню відповідь на лікування, порівняно з учасниками з ранньою відповіддю на терапію (медіани ВБП не досягнуто в жодній групі, проте цей показник становив 18,5 міс у групі іксазомібу порівняно з 14,9 міс у групі плацебо) [12].

Оцінку результатів застосування комбінації іксазомібу у пацієнтів із р/р ММ на основі даних з медичних карт хворих, які отримували принаймні 1 цикл комбінованої терапії на основі іксазомібу, проведено в дослідженні Y.C. Cohen та співавторів (2020). Середня тривалість спостереження становила 22 міс. Середній вік хворих становив 68 років. Виявлено, що медіана ВБП при лікуванні іксазомібом становила 24 міс (95% довірчий інтервал (ДІ): 17–30), а рівень ВБП становив 77 і 47% через 12 і 24 міс відповідно. Медіани ЗВ не досягнуто, а рівень ЗВ становив 91 і 80% через 12 і 24 міс відповідно. Встановлено, що покращення показників ВБП при застосуванні іксазомібу зафіксовано у хворих з дуже доброю частковою відповіддю (very good partial response — VGPR) на іксазоміб та більш тривалою відповіддю на бортезоміб у 1-й лінії терапії (⩾24 міс). Не встановлено впливу цитогенетичного ризику за методом флюоресцентної гібридизації *in situ (Fluorescence in situ* hybridization — FISH) на показники ВБП. Тобто комбінації на основі іксазомібу є ефективними та безпечними схемами терапії пацієнтів із р/р ММ у реальних клінічних умовах, незалежно від цитогенетичного ризику, що підтвердило результати клінічного випробування TOURMALINE-MM1 [13].

У 2021 р. отримано остаточні дані оцінки ЗВ III фази дослідження TOURMALINE-MM1 іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону у пацієнтів з р/р ММ. Встановлено, що при середньому періоді спостереження тривалістю 85 міс медіана ЗВ при застосуванні комбінації іксазомібу становила 53,6 міс, а у групі плацебо — 51,6 міс (ВР — 0,939; p=0,495). Кращі показники ЗВ при застосуванні іксазомібу порівняно з плацебо зафіксовані в попередньо визначених підгрупах, а саме: рефрактерній до будь-якої або останньої лінії лікування, у пацієнтів віком 65–75 років, при III стадії ММ за Міжнародною системою стадіювання III, у групі високого цитогенетичного ризику та/або ампліфікації 1q21. Крім того, не виявлено жодних нових чи додаткових ПЕ [14].

Отже, на основі результатів дослідження TOURMALINE-MM1 1-й пероральний препарат іксазоміб групи інгібіторів протеасоми в поєднанні з леналідомідом та дексаметазоном є ефективною та безпечною схемою лікування пацієнтів з р/р ММ, застосування якої рекомендовано сучасними гайдлайнами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Usmani, S. Z., Hoering, A., Cavo, M., Miguel, J. S., Goldschimdt, H., Hajek, R., ... Moreau, P. (2018). Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma — an IMWG Research Project. *Blood Cancer J., 8,* 123. doi: 10.1038/s41408-018-0155-7.

2. Sonneveld, P., Verelst, S. G., Lewis, P., Gray-Schopfer, V., Hutchings, A., Nixon, A., & Petrucci, M. T. (2013). Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. *Leukemia*, *27*(10), 1959–1969. doi: 10.1038/leu.2013.185.

3. Callander, N. S., Baljevic, M., Adekola, K., Anderson, L. D., Campagnaro, E., Castillo, J. J., ... Kumar, S. K. (2022). NCCN Guidelines insights: multiple myeloma, version 3.2022: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, *20*(1), 8–19.

4. Kumar, S. K., Therneau, T. M., Gertz, M. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Rajkumar, S. V., ... Greipp, P. R. (2004). Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc., 79*(7), 867–874.

5. Schlafer, D., Shah, K. S., Panjic, E. H., & Lonial, S. (2017). Safety of proteasome inhibitors for treatment of multiple myeloma. *Expert Opinion on Drug Safety, 16*(2), 167–183.

6. Richardson, P. G., Sonneveld, P., Schuster, M. W., Irwin, D., Stadtmauer, E. A., Facon, T., ... Anderson, K. C. (2005). Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New England journal of medicine, 352*(24), 2487–2498. doi: 10.1056/NEJMoa043445.

7. Siegel, D. S., Martin, T., Wang, M., Vij, R., Jakubowiak, A. J., Lonial, S., ... Jagannath, S. (2012). A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Blood, *The Journal of the American Society of Hematology, 120*(14), 2817–2825.

8. Stewart, A. K., Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Masszi, T., Špička, I., Oriol, A., ... Palumbo, A. (2015). Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New England Journal of Medicine, 372*(2), 142–152.

9. Moreau, P., Masszi, T., Grzasko, N., Bahlis, N. J., Hansson, M., Pour, L., ... Richardson, P. G. (2015). Ixazomib, an investigational oral proteasome inhibitor (PI), in combination with lenalidomide and dexamethasone (IRd), significantly extends progression-free survival (PFS) for patients (Pts) with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM): the phase 3 tourmaline-MM1 study (NCT01564537). *Blood, 126*(23), 727.

10. Mateos, M. V., Masszi, T., Grzasko, N., Hansson, M., Sandhu, I., Pour, L., ... Moreau, P. (2017). Impact of prior therapy on the efficacy and safety of oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone vs. placebo-lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in TOURMALINE-MM1. *Haematologica*, *102*(10), 1767–1775. doi: 10.3324/haematol.2017.170118.

11. Leleu, X., Masszi, T., Bahlis, N. J., Viterbo, L., Baker, B., Gimsing, P., ... Richardson, P. G. (2018). Patient-reported health-related quality of life from the phase III TOURMALINE-MM1 study of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone versus placebo-lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *American journal of hematology*, *93*(8), 985–993.

12. Garderet, L., Laubach, J. P., Stoppa, A. M., Hari, P., Cavo, M., Ludwig, H., ... Richardson, P. G. (2018). Association between response kinetics and outcomes in relapsed/refractory multiple myeloma: analysis from TOURMALINE-MM1. *Leukemia*, *32*(9), 2032–2036.

13. Cohen, Y. C., Magen, H., Lavi, N., Gatt, M. E., Chubar, E., Horowitz, N., ... Avivi, I. (2020). Ixazomib-based regimens for relapsed/refractory multiple myeloma: are real-world data compatible with clinical trial outcomes? A multi-site Israeli registry study. *Annals of Hematology*, *99*, 1273–1281.

14. Richardson, P. G., Kumar, S. K., Masszi, T., Grzasko, N., Bahlis, N. J., Hansson, M., ... Moreau, P. (2021). Final overall survival analysis of the TOURMALINE-MM1 phase III trial of ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, *39*(22), 2430–2442.

Modern tactics of treatment of relapsed/refractory multiple myeloma

I.L. Nemish

Bukovinian State Medical University

Abstract. Multiple myeloma (MM) is a malignant neoplasm of plasma cells, which is characterized by their accumulation in the bone marrow, which leads to the destruction of bone tissue and the development of bone marrow failure. The prognosis for the survival of this patients' group remains low, despite modern therapeutic advances. Over the past two decades, many new treatments for MM have been developed, resulting in improved 5-year survival rates for patients at all stages of the disease. However, despite advances in therapy, most patients with MM suffer from disease relapse, which limits their further treatment options and reduces the ability to control disease progression. Progress in the treatment of previously treated MM began with the appearance of available therapeutic agents of the group of proteasome inhibitors. Ixazomib is the first and only oral protease inhibitor on the pharmaceutical market of Ukraine. Studying the efficacy and safety of ixazomib in patients with relapsed/refractory (r/r) MM was conducted in the international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III clinical trial TOURMALINE-MM1. The study results showed that median PFS was significantly longer in the ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone group compared with participants who received placebo, lenalidomide, and dexamethasone (20.6 months vs. 14.7 months; hazard ratio (HR) was 0.74; p=0.01). In 2021, the final data of the III phase of the TOURMALINE-MM1 study were received regarding the assessment of overall survival (OS) in patients with r/r MM who received ixazomib, lenalidomide and dexamethasone. It was shown that with an average follow-up period of 85 months, the median OS in ixazomib group was 53.6 months, and in the placebo group — 51.6 months (HR — 0.939; p=0.495). Thus, based on the results of the TOURMALINE-MM1 study, it was established that ixazomib in combination with lenalidomide and dexamethasone is an effective and safe treatment scheme of patients with r/r MM, the use of which is recommended by modern guidelines.

Key words: multiple myeloma; relapse/refractory form; proteasome inhibitors; survival; prognosis.

Адреса для листування:
Неміш Ірина Любомирівна
58002, Чернівці, пл. Театральна, 2
Буковинський державний медичний університет
E-mail: iranemish@ukr.net

Correspondence:
Iryna Nemish
2 Teatralna sq., Chernivtsy, 58002
Bukovinian State Medical University
E-mail: iranemish@ukr.net

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 керуємося **4 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) 390-09-09; *www.takeda.ua*

C-ANPROM/UA/OG/0001