

Іксазоміб + леналідомід + дексаметазон у рутинній клінічній практиці: ефективність при рецидивній/рефрактерній множинній мієломі

За результатами дослідження INSIGHT-RMG

Інгібітори протеасом є класом препаратів, що використовується для лікування множинної мієломи (ММ) – злоякісного новоутворення, яке розвивається з плазматичних клітин кісткового мозку. Іксазоміб, перший пероральний інгібітор протеасом, схвалений для терапії ММ у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном у дорослих пацієнтів, які отримали щонайменше одну попередню лінію терапії.

Дослідження INSIGHT-RMG, проведене в умовах рутинної клінічної практики, продемонструвало: ефективність і профіль безпеки комбінації іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону у раніше лікованих пацієнтів з ММ були зіставними з такими в клінічному дослідженні III фази TOURMALINE-MM1, на основі якого було

надано схвалення цій комбінації препаратів. Ці дані мають важливе значення, оскільки вони вказують на те, що пацієнти з ММ у клінічній практиці можуть отримати подібну користь від даної терапії, як і учасники клінічних досліджень, незважаючи на потенційно гірший загальний стан здоров'я.

Результати лікування ММ у рутинній клінічній практиці часто відрізняються від даних, отриманих у клінічних дослідженнях, причому у пацієнтів з повсякденної практики спостерігаються гірші віддалені результати [1, 2]. Ця розбіжність може бути зумовлена відмінностями в характеристиках пацієнтів і строгими критеріями відбору для участі в клінічних дослідженнях. Зокрема, значна частка пацієнтів (40%) у реєстрах та за даними сучасних досліджень не відповідає стандартним критеріям включення до рандомізованих досліджень [3]. Аналогічно аналіз понад 3000 пацієнтів, які увійшли до глобального проспективного дослідження INSIGHT-MM (NCT02761187), показав, що 39% пацієнтів з ММ, які лікуються в рутинній клінічній практиці, не підпадають під критерії участі в дослідженнях [4]. Крім того, ретроспективний аналіз електронних медичних карток у США продемонстрував: від 47,9 до 72,3% пацієнтів з повсякденної практики з рецидивуючою/рефрактерною (р/р) ММ не відповідають критеріям прийнятності для участі в клінічних дослідженнях [5]. Таким чином, дослідження за даними спостережень можуть надати важливу інформацію про ефективність і безпеку нових методів лікування в рутинній клінічній практиці, оскільки вони мають менш строгі критерії включення і, отже, охоплюють більш різноманітну популяцію пацієнтів, які часто недостатньо представлені в клінічних дослідженнях (наприклад, літніх та ослаблених пацієнтів, пацієнтів із супутніми та/або прогресуючими захворюваннями, а також представників певних етнічних меншин чи рас) [3, 6, 7].

Відмінності в результатах між реальними умовами та умовами клінічних досліджень можуть також виникати через варіації тривалості терапії. Фактори, які можуть обмежувати тривалість лікування в рутинній практиці, включають вплив лікувального закладу, оскільки академічні та громадські центри мають різний рівень досвіду у застосуванні нових схем лікування та керуванні побічними ефектами, а також відмінності у перевагах пацієнта/лікаря щодо підходів «від лікування до прогресування». Крім того, більший тягар супутньої патології може вплинути на переносимість, зручність і практичність терапії в реальних умовах, що може призвести до передчасного припинення лікування. Тому результати досліджень за даними спостережень здатні краще інформувати про справжню терапевтичну користь, яка може бути досягнута, і допомогти у прийнятті рішень щодо лікування в повсякденній практиці [8].

Іксазоміб схвалений у понад 70 країнах у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном для лікування пацієнтів з ММ, які отримали принаймні одну попередню лінію терапії [10]. Схвалення ґрунтувалося на результатах дослідження III фази TOURMALINE-MM1. У ньому порівнювали іксазоміб + леналідомід + дексаметазон (IRd) та плацебо + леналідомід + дексаметазон (плацебо-Rd) у дорослих з р/рММ, котрі попередньо отримали від одного до трьох курсів лікування [11]. Дослідження продемонструвало значно довшу виживаність без прогресування (ВВП) та покращення частоти відповіді при застосуванні IRd порівняно з плацебо-Rd (медіана ВВП 20,6 проти 14,7 місяця; відношення ризиків 0,74; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,587-0,939; $p=0,01$). Також значно покращилася частота відповіді (загальна частота відповіді (ЗЧВ) 78 проти 72%; частота дуже хорошої часткової або кращої відповіді (\geq ДХЧВ) 48 проти 39%) при обмеженій додатковій токсичності в групі IRd [11].

Нові дані сучасних досліджень пацієнтів з ММ, які отримували іксазоміб, свідчать про те, що результати в рутинній практиці можуть бути в цілому порівнянними з тими, що спостерігалися в дослідженні TOURMALINE-MM1. Однак глобальних даних за тривалий час у великій, різноманітній і неселективній

Продовження на стор. 16.

Таблиця. Демографічні дані пацієнтів і характеристики захворювання загалом та за лініями терапії IRd					
Характеристика	Всі (n=263)	Друга лінія (n=115)	Третя лінія (n=93)	Четверта лінія (n=29)	Більше ніж четверта лінія (n=26)
Чоловіки, n (%)	146 (56)	59 (51)	48 (52)	23 (79)	16 (62)
Середній вік на початку терапії IRd, років (діапазон)	68 (40-87)	70 (41-84)	67 (40-87)	67 (45-79)	67 (52-81)
Вік на початку лікування IRd, років, n (%)					
<50	18 (7)	9 (8)	7 (8)	2 (7)	0
50-65	90 (34)	32 (28)	35 (38)	11 (38)	12 (46)
66-75	115 (44)	52 (45)	36 (39)	15 (52)	12 (46)
>75	40 (15)	22 (19)	15 (16)	1 (3)	2 (8)
Стадія за ISS на момент встановлення діагнозу, n (%)	n=216	n=105	n=65	n=21	n=25
I	73 (34)	32 (30)	24 (37)	6 (29)	11 (44)
II	67 (31)	40 (38)	19 (29)	3 (14)	5 (20)
III	76 (35)	33 (31)	22 (34)	12 (57)	9 (36)
Медіана часу від встановлення первинного діагнозу, місяці (діапазон)	n=260 35,8 (3,0-387,4)	n=115 28,3 (3,0-196,6)	n=90 43,4 (5,2-234,8)	n=29 53,7 (8,6-387,4)	n=26 83,8 (26,9-378,8)
Заклад для терапії IRd, n (%) [†]					
Академічний/університетський	225 (86)	102 (89)	79 (85)	23 (79)	21 (81)
Громадська лікарня/клініка	38 (14)	13 (11)	14 (15)	6 (21)	5 (19)
Пацієнти, які отримували IRd у клінічному дослідженні, n (%)	n=134 5 (4)	n=72 3 (4)	n=35 2 (6)	n=10 0 (0)	n=17 0 (0)
Стан за ECOG на початку року, бали, при застосуванні IRd, n (%)	n=216	n=105	n=71	n=21	n=19
0	63 (29)	24 (23)	26 (37)	9 (43)	4 (21)
1	123 (57)	60 (57)	39 (55)	11 (52)	13 (68)
2	27 (13)	18 (17)	6 (8)	1 (5)	2 (11)
3	3 (1)	3 (3)	0	0	0
Тип М-протеїну на початку терапії IRd, n (%)	n=218	n=101	n=68	n=23	n=26
IgG	150 (69)	62 (61)	49 (72)	17 (74)	22 (85)
IgA	43 (20)	26 (26)	12 (18)	3 (13)	2 (8)
Легкі ланцюги	19 (9)	11 (11)	4 (6)	2 (9)	2 (8)
Інший	6 (3)	2 (2)	3 (4)	1 (4)	0
Цитогенетичні особливості до/на початку терапії IRd, n (%) [*]					
Цитогенетичні аномалії високого ризику	19 (7)	11 (10)	4 (4)	1 (3)	3 (12)
Цитогенетичні аномалії стандартного ризику	63 (24)	32 (28)	20 (22)	6 (21)	5 (19)
Дані недоступні	181 (69)	72 (63)	69 (74)	22 (76)	18 (69)
Тип рецидиву, n (%) [§]					
Клінічний рецидив	154 (59)	77 (67)	48 (52)	11 (38)	18 (69)
Біохімічний рецидив	109 (41)	38 (33)	45 (48)	18 (62)	8 (31)
Екстрамедулярне захворювання на початку терапії IRd, n (%) [‡]	n=212 45 (21)	n=94 18 (19)	n=72 18 (25)	n=23 0	n=23 9 (39)
Лікування, отримане в будь-якій попередній лінії до IRd, n (%)					
Бортезоміб	238 (90)	100 (87)	86 (92)	27 (93)	25 (96)
Трансплантація стовбурових клітин	145 (55)	47 (41)	56 (60)	20 (69)	22 (85)
Алогенна трансплантація стовбурових клітин	2 (<1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (4)
Талідомід	121 (46)	25 (22)	57 (61)	20 (69)	19 (73)
Леналідомід	71 (27)	14 (12)	21 (23)	17 (59)	19 (73)
Карфілзоміб	24 (9)	6 (5)	8 (9)	3 (10)	7 (27)
Даратумумаб	22 (8)	4 (3)	5 (5)	5 (17)	8 (31)
Помалідомід	5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (19)
Рефрактерність до попередньої терапії, n (%) [#]					
PI	27 (10)	8 (7)	9 (10)	3 (10)	7 (27)
Леналідомід	19 (7)	2 (2)	5 (5)	6 (21)	6 (23)

CRAB – гіперкальціємія, ниркова недостатність, анемія, ураження кісток; ECOG – Східна кооперативна онкологічна група; ISS – Міжнародна система стадіювання; PI – інгібітор протеасом.

[†]71% пацієнтів з INSIGHT-MM і 100% пацієнтів з RMG отримували лікування в академічних/університетських закладах; 29% пацієнтів з INSIGHT-MM і 0% пацієнтів з RMG отримували лікування в громадських лікарнях/клініках.

^{*}Цитогенетичні аномалії високого ризику були встановлені за допомогою флуоресцентної гібридизації in situ і визначені як del(17p), t(4;14), t(14;16), виявлені в будь-який час до лікування IRd.

Для INSIGHT-MM цитогенетичні результати оцінювали при рецидиві, тоді як для RMG їх можна було оцінювати в будь-який час.

[§]Клінічний рецидив реєструвався для пацієнтів з критеріями CRAB, екстрамедулярним захворюванням або з обома параметрами на момент початку терапії IRd; біохімічний рецидив реєструвався для пацієнтів без цих параметрів.

[‡]Екстрамедулярне захворювання вважалося будь-яким з варіантів: екстрамедулярне утворення, не пов'язане з кістками, кісткове екстрамедулярне пухлинне утворення або обидва.

[#]Рефрактерність визначалася як прогресування під час або протягом 60 днів після припинення режиму, що містить PI (бортезоміб або карфілзоміб) чи леналідомід.

Іксазоміб + леналідомід + дексаметазон у рутинній клінічній практиці: ефективність при рецидивній/рефрактерній множинній мієломі

За результатами дослідження INSIGHT-RMG

Продовження. Початок на стор. 15.

популяції пацієнтів недостатньо. Тому було проведено об'єднаний аналіз дослідження INSIGHT-MM та Чеського реєстру моноклональних гаммапатій (RMG), щоб оцінити ефективність та безпеку IRd у пацієнтів з р/рММ у рутинній клінічній практиці.

Методи

Дизайн дослідження та популяція пацієнтів

Це був об'єднаний аналіз даних пацієнтів з р/рММ, які отримували IRd у проспективному дослідженні INSIGHT-MM, та RMG [17, 18]. Проаналізовані дані дослідження INSIGHT-MM з 1 липня 2016 по вересень

2019 року для і Чеського RMG з 1 травня 2007 по 5 лютого 2020 року. Для цього аналізу були відібрані дорослі пацієнти з р/рММ, у яких застосували ≥ 1 попередню лінію терапії та які отримували IRd.

Збір даних і кінцеві точки

Були зібрані індивідуальні дані пацієнтів з р/рММ (демографічні показники, характеристики захворювання, історія лікування, його ефективність і безпека), які отримали IRd. Ефективність оцінювалася за найкращою відповіддю на терапію, тривалістю терапії (DOT), часом до наступного лікування (TTNT), ВБП і загальною виживаністю (ЗВ). Відповідь і ВБП визначали на основі критеріїв Міжнародної робочої групи з мієломи за оцінкою лікуючого лікаря або місцевого дослідника [19]. Безпеку оцінювали шляхом реєстрації випадків зниження дози та відміни іксазомібу або леналідоміду, а також причин цих подій протягом періоду дослідження.

Статистичний аналіз

Кінцеві точки часу до події для DOT, ВБП і ЗВ оцінювали за допомогою методології Каплана – Меєра. TTNT визначали за допомогою методу кумулятивної частоти (конкуруючого ризику). Аналіз був переважно описовим і статистичні порівняння між групами не проводилися. Початкові характеристики пацієнтів і результати були проаналізовані для всіх пацієнтів та за лініями терапії IRd. Також виконано аналіз ВБП для пацієнтів, які отримували IRd у другій лінії порівняно з більше ніж другою лінією, та для пацієнтів, котрі застосовували IRd у другій і третій лініях порівняно з більш ніж третьою лінією. Аналіз проводився за допомогою програми SASR v9.4.

Результати

Популяція пацієнтів

На момент відсікання даних до аналізу було включено 263 пацієнти з 13 країн, які застосовували IRd, з них

132 пацієнти з INSIGHT-MM і 131 пацієнт із Чеського RMG. Пацієнти отримували в середньому дві попередні лінії лікування (діапазон від 1 до 9). Загалом 44% (n=115) пацієнтів призначали IRd у другій лінії, 35% (n=93) у третій, 11% (n=29) у четвертій і 10% (n=26) у більше ніж четвертій лінії.

Початкові характеристики пацієнтів і характеристики захворювання наведені в таблиці. Середній вік пацієнтів на початку терапії IRd становив 68 років (діапазон від 40 до 87 років), 15% пацієнтів – понад 75 років; 56% учасників були чоловіками. На початку терапії IRd найпоширенішим типом М-протеїну був імуноглобулін G (69%), а 21% пацієнтів мали екстремедулярне захворювання. Медіана часу від встановлення первинного діагнозу до початку лікування IRd становила 35,8 (діапазон 3,0-387,4) міс.

Відповідь на лікування IRd та результати

Для всіх пацієнтів комбінований показник ЗЧВ становив 73%, включаючи 37% пацієнтів, які досягли \geq ДХЧВ (рис. 1). Середня тривалість спостереження для всіх пацієнтів досягла 14,8 міс. Медіана DOT дорівнювала 11,8 міс (рис. 2А) і була довшою у пацієнтів, які отримували IRd у другій або третій лінії, ніж у четвертій або більше лінії терапії. Серед усіх пацієнтів медіана TTNT становила 33,0 міс (рис. 2Б) і була довшою у пацієнтів, які отримували IRd у раніших лініях терапії порівняно з пізнішими. Загальна медіана ВБП становила 21,2 міс (рис. 2В). Медіана ВБП була значно довшою у пацієнтів, які отримували IRd у другій лінії порівняно з більше ніж другою лінією, а також у другій і третій лініях порівняно з більше ніж третьою лінією. Медіана ЗВ для всіх пацієнтів і для тих, хто отримував IRd у другій, третій і четвертій лініях, не була досягнута; медіана ЗВ у більше ніж четвертій лінії становила 9,8 міс (рис. 2Г).

Подальше лікування

Дев'яносто один пацієнт мав повні записи про подальше лікування одразу після терапії IRd. Серед цих пацієнтів 26% згодом отримували даратумумаб, 24% – помалідомід, 20% – бортезоміб, 19% – леналідомід, 14% – карфілзоміб, 9% – талідомід, 3% – трансплантацію стовбурових клітин і 12% – інші види терапії.

Безпека

Зниження дози іксазомібу та леналідоміду потребували відповідно 17 та 36% пацієнтів, які отримували лікування IRd; 10% пацієнтів було необхідне зниження дози іксазомібу через задокументовані небажані явища (НЯ), а 23% – зниження дози леналідоміду через задокументовані НЯ. Про відміну іксазомібу та леналідоміду повідомлялося у 50% пацієнтів; 32% потребували відміни іксазомібу через задокументовані НЯ, а 30% – припинення прийому леналідоміду через задокументовані НЯ.

Висновки

Об'єднаний аналіз даних дослідження INSIGHT-MM та Чеського RMG показав, що ефективність схеми IRd у рутинній клінічній практиці може бути порівнянною з отриманою в реєстраційному клінічному дослідженні III фази TOURMALINE-MM1. Незважаючи на те що пацієнти в повсякденній практиці мали несприятливіші характеристики захворювання та анамнез лікування порівняно з учасниками клінічного дослідження, ЗЧВ і ВБП були подібними в обох популяціях.

Отримані дані також свідчать про те, що найбільшу користь від застосування IRd пацієнти здобувають у раніших (другій або третій) лініях терапії порівняно з тими, хто лікується за цією схемою на пізніших етапах. Профіль безпеки IRd в рутинній практиці відповідав такому в клінічному дослідженні, при цьому не було виявлено нових повідомлень щодо безпеки. Схема добре переносилася пацієнтами, в тому числі особами старшого віку та з супутніми захворюваннями.

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами Hajek R., Minarik J., Straub J. et al. Ixazomib-lenalidomide-dexamethasone in routine clinical practice: effectiveness in relapsed/refractory multiple myeloma. *Future Oncol.* 2021 Jul; 17(19): 2499-2512. DOI: 10.2217/fo-2020-1225.

Підготувала Анна Сочнева

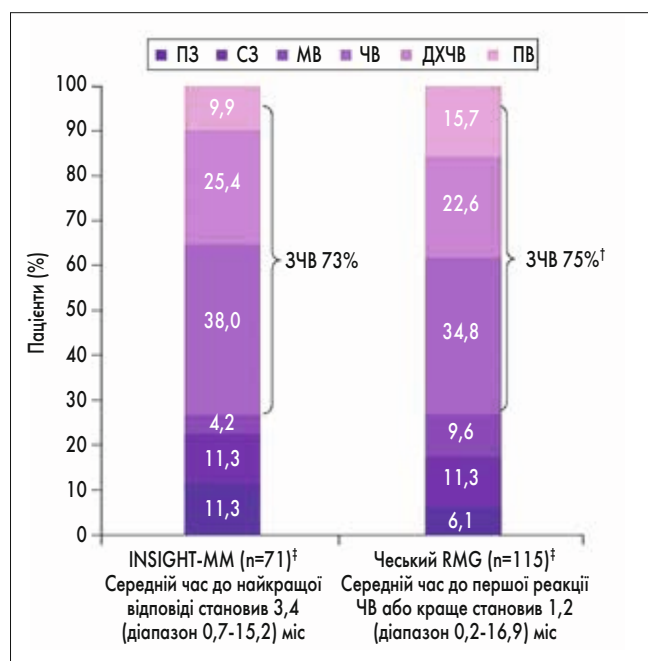


Рис. 1. Найкраща відповідь (дослідження INSIGHT-MM та Чеського RMG) і час до найкращої відповіді (дослідження INSIGHT-MM) або першої (Чеський RMG) відповіді на IRd

ПВ – повна відповідь; МВ – мінімальна відповідь; ПЗ – прогресування захворювання; ЧВ – часткова відповідь; СЗ – стабілізація захворювання.
[†]Для даних RMG через заокруглення сума ПВ, ДХЧВ та ПЗ не дорівнює точному значенню ЗЧВ.
[‡]Дані про відповідь були відсутні для 61 пацієнта з INSIGHT-MM та 16 пацієнтів із Чеського RMG.

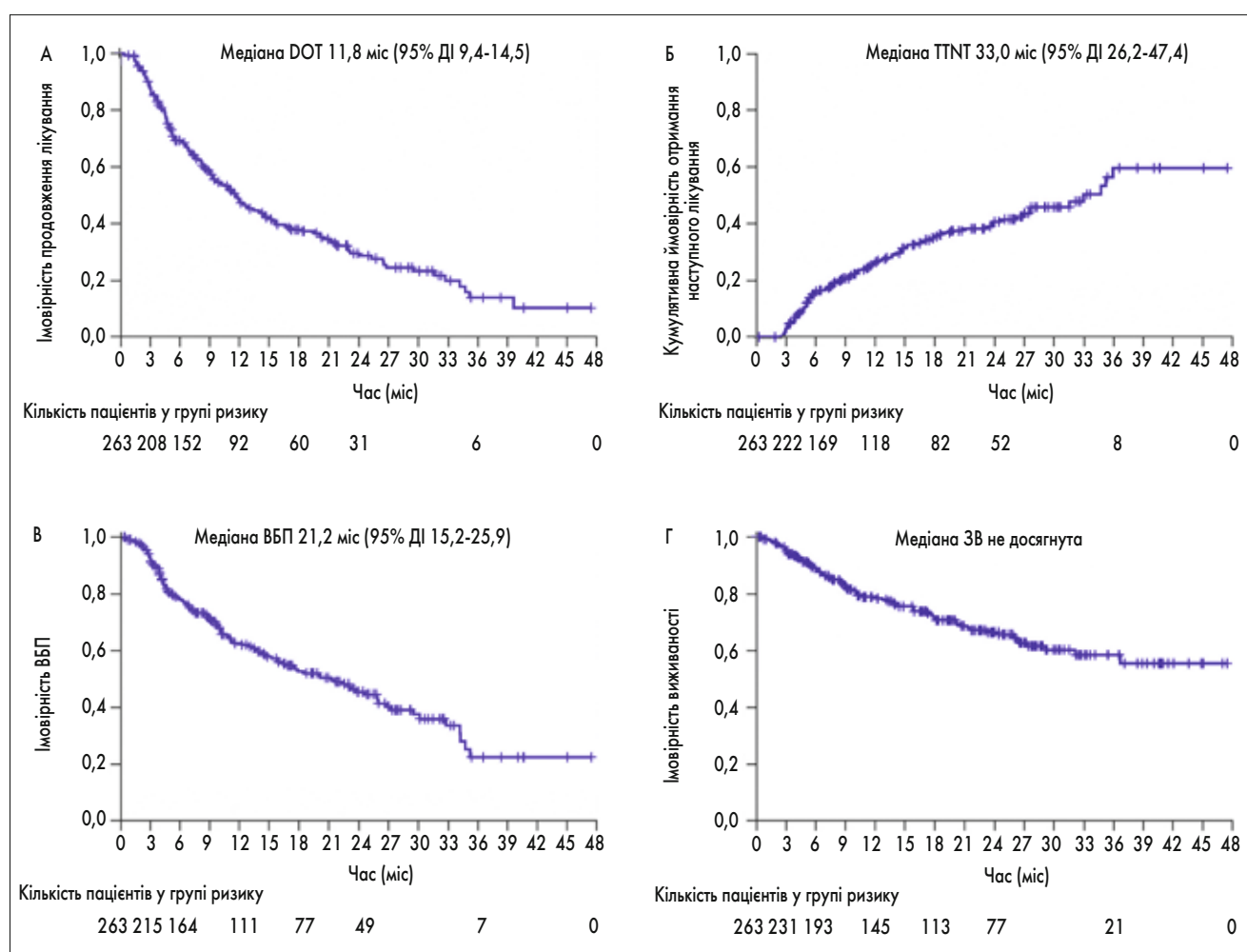


Рис. 2. Кінцеві точки часу до події при застосуванні IRd для загальної популяції пацієнтів (n=263). А – DOT; Б – TTNT; В – ВБП та Г – ЗВ

DOT, ВБП і ЗВ аналізували за допомогою методології Каплана – Меєра, TTNT визначали за допомогою аналізу кумулятивної частоти.



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

© ТОВ «Такеда Україна» травень 2024. Всі права захищені.

«ТАКЕДА» та  є зареєстрованими торговельними марками компанії «Takeda Pharmaceutical Company Limited».



VV-MEDMAT-105311
На правах реклами