

# ИКСАЗОМИБ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Иксазомиб (Нинларо, Takeda Pharmaceutical Company Limited) – первый оральный ингибитор протеасомы, сертифицированный в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (IRd) для лечения пациентов с множественной миеломой, которые получили как минимум одну линию предшествующей терапии. Иксазомиб является селективным и обратимым ингибитором протеасомы, обладающим высокой противоопухолевой активностью и прекрасным профилем безопасности. Указанная полностью оральная комбинация была одобрена по результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 3-й фазы TOURMALINE-MM1, в котором было показано 35% улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) для схемы IRd против плацебо-Rd (HR 0,74; P = 0,012). Улучшенная медиана ВБП для пациентов высокого цитогенетического риска составила 21,4 против 9,7 мес. в контроле (HR 0,54; P = 0,021) и для стандартного риска 20,6 против 15,6 мес. (HR 0,64; P = 0,007). Добавление иксазомиба к режиму Rd сопровождалось лишь минимальной дополнительной токсичностью. Наиболее частыми нежелательными явлениями  $\geq$  3-й степени в группе иксазомиба были гастроинтестинальные нарушения, сыпь и тромбоцитопения. При культивировании нервных клеток с иксазомибом *in vitro* не отмечалось подавления протеазы HtrA2/Omi, что объясняет минимальную клиническую нейротоксичность препарата. Данный обзор посвящен вопросам использования иксазомиба у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой и перспективам планируемого расширения терапевтических показаний.

**Ключевые слова:** иксазомиб, множественная миелома, ингибитор протеасомы, клиническая эффективность, переносимость (нежелательные явления), механизм действия, фармакокинетика.

S.V. SEMOCHKIN, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, City Clinical Hospital #52, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia  
IXAZOMIB IN THE TREATMENT OF RELAPSED MULTIPLE MYELOMA

Ixazomib (NINLARO, Takeda Pharmaceutical Company Limited) is the first oral proteasome inhibitor which approved in combination with lenalidomide and dexamethasone (IRd) for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy. Ixazomib is a boron-containing selective and reversible proteasome inhibitor that have high antitumor activity with excellent safety. This combination was approved based on the results from the phase 3, double-blind, placebo-controlled TOURMALINE-MM1 study, which demonstrated a 35% improvement in progression-free survival (PFS) for IRd versus placebo-Rd: median: 20.6 vs 14.7 months; hazard ratio (HR): 0.74, P = 0.012. PFS was improved in both high-and standard-risk cytogenetics subgroups with median PFS in high-risk patients 21.4 vs 9.7 months (HR 0.54; P = 0.021) and in standard-risk patients 20.6 vs 15.6 months (HR 0.64; P = 0.007). The addition of ixazomib to Rd regimen was associated with minimal additional toxicity. Common grade  $\geq$ 3 adverse events with ixazomib include gastrointestinal adverse events, rash, and thrombocytopenia. No significant inhibition of neuronal cell survival protease HtrA2/Omi was noted in response on ixazomib treatment *in vitro* that explains its minimal clinical peripheral neuropathy. The present review addresses the current knowledge regarding the clinical use of ixazomib in relapsed myeloma patient and the prospects for further expansion of therapeutic indications.

**Keywords:** ixazomib, multiple myeloma, proteasome inhibitor, clinical efficacy, tolerability, mechanism action, pharmacokinetics.

За последние 10–15 лет произошло драматическое улучшение результатов лечения пациентов с множественной миеломой (ММ) [1]. Прогресс стал возможен прежде всего за счет открытия ингибиторов протеасомы (бортезомиб) и иммуномодулирующих агентов (талидомид, леналидомид), со временем ставших базисными классами противомиеломных препаратов. Максимальную эффективность продемонстрировали двух- и трехкомпонентные схемы, когда бортезомиб или леналидомид комбинируется с глюкокортикостероидами (дексаметазон, преднизолон), алкилирующими агентами (мелфалан, циклофосфамид, бендамустин) и моноклональными антителами (даратумумаб, элутеzumаб) [2]. Новые препараты нашли применение на всех этапах лечения ММ, включая первую линию как для пациентов, рассматриваемых в качестве кандидатов для аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), так и не являющихся таковыми; поддержива-

ющую терапию для пациентов, подвергшихся трансплантации, и для лечения рецидивирующей миеломы. Позднее появились новые поколения ингибиторов протеасомы (карфилзомиб, иксазомиб) и иммуномодуляторов (помалидомид), нашедших применение у пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной болезнью. Поиск наиболее оптимальных терапевтических стратегий продолжается, но убедительно можно сказать, что комбинации из трех препаратов в большинстве ситуаций имеют несомненное преимущество по сравнению с двойными схемами. Максимальную эффективность продемонстрировали триплеты, включающие комбинацию леналидомид и дексаметазона (Rd) с ингибиторами протеасомы (бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб) [3].

Стандартом лечения ММ в настоящее время становится модель длительной терапии, преследующей целью продолжительный контроль болезни, последовательное углубление ответа и пролонгирование выживаемости. По данным

метаанализа 3 больших проспективных исследований ( $n = 1208$ ), длительная поддерживающая терапия леналидомидом у пациентов с впервые диагностированной ММ, получивших в первой линии ауто-ТГСК, имеет несомненное преимущество по сравнению с фиксированной по времени, когда поддерживающая терапия не проводится [4]. На поддерживающей терапии леналидомидом медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 52,8 мес. против 25,5 мес. в случае рандомизации в группу плацебо или наблюдения без лечения (HR 0,48; 95% ДИ 0,41–0,55). При медиане наблюдения 79,5 мес. медиана общей выживаемости (ОВ) не была достигнута против 86,0 мес. в контроле (HR 0,75; 95% ДИ 0,63–0,90). Длительная терапия бортезомибом после ауто-ТГСК, по всей видимости, имеет большое значение для пациентов группы высокого цитогенетического риска, включая  $t(4;14)$  и  $del(17p)$  [5]. По данным исследования FIRST (фаза III), у пациентов с впервые диагностированной ММ, непригодных для проведения ауто-ТГСК ( $n = 1623$ ), длительная непрерывная терапия по программе Rd (леналидомид плюс низкие дозы дексаметазона) продемонстрировала несомненное преимущество по сравнению с фиксированной по продолжительности терапией в объеме 18 циклов Rd или 12 MPT (мелфалан, преднизолон, талидомид) [6].

К сожалению, длительное непрерывное лечение доступными триплетами, включающими бортезомиб или карфилзомиб, трудно выполнимо, поскольку ассоциируется со значимой кумулятивной токсичностью. Кроме того, парентеральный способ введения диктует необходимость частых посещений клиники и повторных инъекций препарата, что неблагоприятно влияет на качество жизни и возможность проведения длительной терапии [7]. Периферическая ней-

ропатия является токсичностью, которая лимитирует длительное применение бортезомиба. В свое время риск периферической нейропатии был значительно снижен за счет подкожного способа введения бортезомиба против внутривенного, но все же остается существенным [8]. Карфилзомиб применяется в достаточно интенсивном режиме, предусматривающем до 6 внутривенных введений за один цикл, и ассоциируется с определенным риском сердечно-сосудистых (гипертензия, сердечная недостаточность) и нефрологических осложнений [9].

Иксазомиб (Нинларо, Takeda Pharmaceutical Company Limited, Япония) является новым селективным обратимым ингибитором 20S протеасомы, подобно бортезомибу являющимся производным борной кислоты [10]. В 2015 г. иксазомиб был зарегистрирован FDA как первый оральный ингибитор протеасомы, одобренный в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для лечения пациентов, которые получили по крайней мере одну линию предшествующей терапии [11]. Представленный обзор посвящен вопросам клинического использования иксазомиба у пациентов с рецидивирующей ММ и перспективам расширения терапевтических показаний.

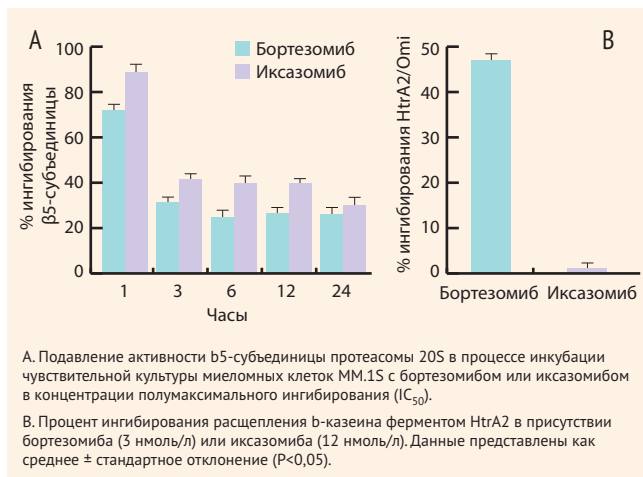
### ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ИКСАЗОМИБА В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Иксазомиб был отобран из библиотеки ингибиторов протеасомы структурных производных борной кислоты на основании ряда существенных отличий физико-химических свойств препарата от бортезомиба. Сравнительная характеристика зарегистрированных для клинического использования ингибиторов протеасомы представлена в *таблице 1*.

**Таблица 1. Сравнительная характеристика одобренных ингибиторов протеасомы**

Международное непатентованное и (торговое) название	Бортезомиб (Велкейд)	Иксазомиб (Нинларо)	Карфилзомиб (Кипролис)
Производитель	Janssen	Takeda	Amgen
Структурный класс	Производное борной кислоты	Производное борной кислоты	Производное эпоксикетонов
Связь с протеасомой и полупериод диссоциации	Обратимая, 110 мин	Обратимая, 18 мин	Необратимая
IC50 для $\beta 5/\beta 2/\beta 1$ субъединиц протеасомы 20S, нмоль	2,4–7,9/ 590–4200/ 24–74	3,4/ 3500/ 31	6/ 3600/ 2400
Способ введения	Внутривенный и подкожный	Оральный	Внутривенный
Пролекарство	Нет	Да (MLN9708 подвергается гидролизу до активного вещества MLN2238)	Нет
Частота тяжелой периферической нейропатии	Высокая (значительно снижается при п/к способе введения против в/в и при назначении из расчета одна инъекция в неделю против двух)	Низкая	Низкая
Терапевтические показания	Впервые диагностированная и рецидивирующая и/или рефрактерная ММ	Рецидивирующая и/или рефрактерная ММ	Рецидивирующая и/или рефрактерная ММ
Регистрация в России	08.2005	19.10.2017	29.03.2016

**Рисунок 1. Активность иксазомиба (MLN2238) в исследованиях *in vitro* (цитируется по [10])**



Иксазомиб является сильным, селективным и обратимым ингибитором протеасомы 20S, который подобно бортезомибу и карфилзомибу связывается преимущественно с его  $\beta 5$ -субъединицей, обладающей химотрипсиноподобной активностью (рис. 1А) [10]. В миеломных клетках иксазомиб ингибирует протеасомную активность с концентрацией полумаксимального ингибирования ( $IC_{50}$ ), равной 3,4 нмоль. Связь с  $\beta 1$ - и  $\beta 2$ -субъединицами происходит при концентрациях, многократно превышающих терапевтическую, и поэтому не имеет практического значения. Иксазомиб быстро абсорбируется после приема через рот с достижением максимальной концентрации в плазме через 1 час. Сам лекарственный препарат представляет собой стабильный эфир лимонной кислоты (MLN9708, иксазомиба цитрат), который, попадая в физиологическое состояние плазмы крови, быстро подвергается гидролизу с высвобождением активного соединения (MLN2238, иксазомиб). Абсолютная биодоступность одной принятой капсулы составляет 58% [12]. Короткий период диссоциации иксазомиба от протеасомы (18 мин против 110 мин для бортезомиба) обеспечивает лучшее распределение в тканях. Для иксазомиба не требуется коррекция дозы препарата у пациентов с умеренной почечной или печеночной недостаточностью [11]. У пациентов с тяжелой и диализ-зависимой почечной недостаточностью разовая доза иксазомиба должна быть снижена с 4 до 3 мг [13].

**Представляется крайне важным, что применение иксазомиба не оказывало никакого значимого ингибирования HtrA2/Omi в нервных клетках**

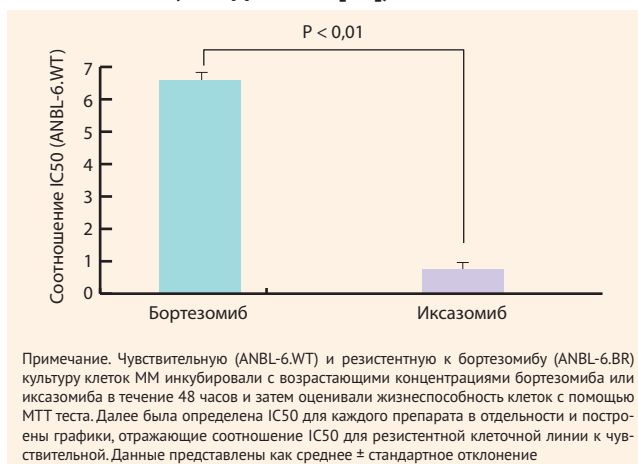
Основным механизмом клиренса иксазомиба является метаболизм ферментами цитохрома P450 (CYP3A – 42%) и некоторыми другими дополнительными путями [14]. Иксазомиб (Нинларо) коммерчески доступен в форме капсул по 2,3; 3 и 4 мг для орального применения.

В исследованиях *in vitro* было показано, что иксазомиб запускает апоптоз миеломных клеток как по внутреннему (каспаса-9), так и внешнему (каспаса-8) сигнальным путям через активацию проапоптотических белковых систем p53-p21, p53-NOXA-PUMA и Rb-E2F; индуцирует стресс эндоплазматического ретикулума в ответ на нарушение фолдинга белков, а также ингибирует ядерный фактор каппа В (NF- $\kappa$ B) [10]. Подобно другим ингибиторам протеасомы, иксазомиб ингибирует остеокластогенез и опухолевую резорбцию костной ткани за счет блокирования RANKL (цитокин семейства факторов некроза опухоли), являющегося ключевым фактором дифференцировки и активации остеокластов, дезинтеграции F-актина и снижения экспрессии интегрин  $\alpha V\beta 3$  [15].

**Иксазомиб является сильным, селективным и обратимым ингибитором протеасомы 20S, который подобно бортезомибу и карфилзомибу связывается преимущественно с его  $\beta 5$ -субъединицей, обладающей химотрипсиноподобной активностью**

Периферическая нейропатия является самым значимым проявлением дозолимитирующей токсичности бортезомиба. Эффективная стратегия лечения данного осложнения не разработана. Ранее было показано, что периферическая нейропатия не является прямым следствием ингибирования 20S протеасомы, а скорее, объясняется блокированием белка HtrA2/Omi (фермент семейства олигомерных сериновых протеаз) в нервных клетках вне связи с основным эффектом [16]. Таким образом, нейротоксичность является скорее индивидуальной проблемой бортезомиба, нежели ингибиторов протеасомы как класса в целом. Представляется крайне важным, что применение иксазомиба не оказывало никакого значимого ингибирования HtrA2/Omi в нервных клетках (рис. 1В) [10]. Этот результат коррелирует с клиническим опытом, показывающим лучшую невроло-

**Рисунок 2. Антимиеломная активность бортезомиба и иксазомиба (цитируется по [10])**



гическую безопасность иксазомиба в сравнении с бортезомибом.

В некоторых доклинических работах было показано, что иксазомиб сохранял противоопухолевую активность в клеточных линиях, полученных от пациентов с резистентностью к бортезомибу, леналидомиду и дексаметазону [10]. При культивировании бортезомиб-чувствительной (ANBL-6.WT) и резистентной (ANBL-6.BR) миеломных клеточных линий с иксазомибом в стандартных терапевтических концентрациях было показано, что препарат потенциально способен преодолевать резистентность к бортезомибу (рис. 2) [10].

### ОПТИМАЛЬНЫЙ ДОЗОВРЕМЕННОЙ РЕЖИМ ПРИМЕНЕНИЯ ИКСАЗОМИБА ПО ДАННЫМ РАННИХ ФАЗ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В параллельных исследованиях I фазы было протестировано две альтернативные модели применения иксазомиба. Препарат назначали в монорежиме с эскалацией дозы в группах по 3 пациента, планируя выполнить 12 циклов терапии [17, 18].

В исследовании, представленном Richardson и колл., иксазомиб назначали подобно бортезомибу в 1, 4, 8 и 11-й день 3-недельного цикла. Было включено 60 пациентов с рецидивирующей миеломой [17]. Медиана линий предшествующей терапии была равна 4, ранее 88% пациентов уже получали бортезомиб и 27% были к нему резистентными. Максимально переносимая доза (МПД) иксазомиба была определена как 2 мг/м<sup>2</sup>, что соответствует фиксированной дозе 3,7 мг. Дозолимитирующей токсичностью была тромбоцитопения (тромбоциты <10 × 10<sup>9</sup>/л не менее 7 дней подряд). В целом самой частой токсичностью ≥ 3-й степени была тромбоцитопения (37%), нейтропения (17%), кожные и подкожные нарушения (8%) и общая слабость (7%).

Во втором исследовании (n = 60), опубликованном Китаг и колл., иксазомиб назначали еженедельно в дни 1, 8 и 15 соответственно 28-дневного цикла [18]. Медиана линий предшествующей терапии также была равна 4, большинство пациентов получали бортезомиб – 85 и 18% были рефрактерными к нему. Дозолимитирующей токсичностью были гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота и диарея) и кожная сыпь (мультиформная эритема). МПД при еженедельном приеме иксазомиба составила 2,97 мг/м<sup>2</sup>. Самыми частыми нежелательными явлениями ≥ 3-й степени были тромбоцитопения (33%), диарея (17%), тошнота (7%) и общая слабость (8%).

В целом еженедельный прием иксазомиба переносится лучше. Самой частой токсичностью, в основном в пределах 1–2-й степени, были гастроинтестинальные симптомы и тромбоцитопения. Периферическая нейропатия наблюдалась у 20% пациентов, также 1–2-й степени. Данные по эффективности этих двух протоколов показали при МПД общую частоту ответов – 15 и 27% соответственно. Следует принимать во внимание большую исходную предлеченность и рефрактерность данной когорты пациентов для объяснения ограниченной пользы монотерапии иксазомибом.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ИКСАЗОМИБА С ДЕКСАМЕТАЗОНОМ

Дексаметазон потенцирует эффект большинства противомиеломных агентов, индуцируя апоптоз опухолевых клеток, действуя посредством факторов транскрипции NF-κB и активирующего белка AP-1, и поэтому входит почти во все схемы терапии ММ [19].

Комбинация иксазомиба с дексаметазоном (Id) была исследована в проспективном исследовании II фазы [20]. Больных рандомизировали на две группы по 35 человек на терапию иксазомибом в дозе 4 или 5,5 мг, который назначали в дни 1, 8 и 15 в сочетании с дексаметазоном 20 мг в дни 1–2, 8–9 и 15–16 (28-дневные циклы). Медиана линий предшествующей терапии составила 4, ранее получали леналидомид – 79%, помалидомид – 14% и бортезомиб – 30% больных. Рефрактерными к леналидомиду были 46%. Рефрактерность к бортезомибу не допускалась для целей лучшего понимания возможного ответа. Частота общего ответа была выше в когорте 5,5 мг (54%), чем в группе 4 мг (31%), однако медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) между группами не различалась: 7,8 (4,5–12,8) мес. и 8,4 (95% ДИ 4,6–11,9) мес. соответственно. Медиана БСВ была лучше у пациентов, не получавших в прошлом бортезомиб (11,0 мес. против 5,7 мес.). Важно, что нежелательные явления 3–4-й степени, связанные с иксазомибом, почти в 2 раза чаще имели место в группе 5,5 мг (60%), чем 4 мг (32%). Как следствие, в когорте 5,5 мг чаще требовалось снижение дозы иксазомиба (16 против 10 случаев).

**В исследованиях *in vitro* было показано, что иксазомиб запускает апоптоз миеломных клеток как по внутреннему (каспаза-9), так и внешнему (каспаза-8) сигнальным путям через активацию проапоптотических белковых систем p53-p21, p53-NOXA-PUMA и Rb-E2F; индуцирует стресс эндоплазматического ретикулаума в ответ на нарушение фолдинга белков, а также ингибирует ядерный фактор каппа В (NF-κB)**

Общий вывод данного исследования заключался в том, что доза еженедельно по 4 мг является оптимальной в отношении как эффективности, так и безопасности.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ИКСАЗОМИБА, ЛЕНАЛИДОМИДА И ДЕКСАМЕТАЗОНА (IRD) ПО ДАННЫМ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ TOURMALINE-MM1

В регистрационном двойном слепом сравнительном исследовании III фазы TOURMALINE-MM1 было рандомизировано 722 пациента с рецидивирующей ММ получать в сочетании со стандартной схемой Rd (леналидомид 25 мг/день в дни 1–21, дексаметазон 40 мг еженедельно) иксазомиб в дозе 4 мг в дни 1, 8 и 15 или плацебо в те же



**Таблица 2. Основные результаты исследования TOURMALINE-MM1**

Параметры	IRd (n = 360)	Плацебо-Rd (n = 362)	P
Общая частота ответов, %	78	72	0,04
Наилучший ответ:			
Полная ремиссия (ПР)/строгая ПР, %	12	7	0,02
Очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР), %	36	32	–
Частичная ремиссия (ЧР), %	31	33	–
Медиана времени до ответа, мес.	1,1	1,9	0,009
Медиана длительности ответа, мес.	20,3	15,0	–
Медиана времени до прогрессии, мес.	21,4	15,7	0,007
Оценка выживаемости:			
Медиана ВБП, мес.	20,6	14,7	0,01
Случаи смерти за 23 мес. наблюдения	81	90	

дни в виде 28-дневных циклов [11]. По условиям протокола включались пациенты с 1–3-й линиями предшествующего лечения (медиана 1-й линии), которые в ряде случаев ранее получали бортезомиб (69%) и леналидомид (12%), но не были к ним рефрактерными. Первичной целью исследования была оценка ВБП.

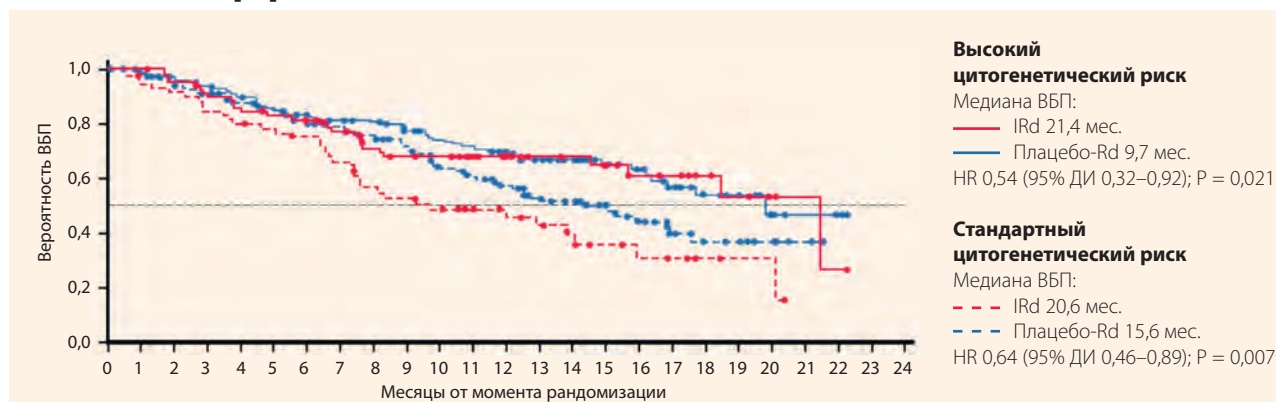
Основные результаты исследования TOURMALINE-MM1 представлены в таблице 2. Общая частота ответов составила 78,3% в группе IRd и 71,5% в группе плацебо-Rd ( $P = 0,04$ ). Полной ремиссии (ПР) достигли 12 и 7% пациентов соответственно. Медиана ВБП составила 20,6 против 14,7 мес. ( $HR\ 0,74$ ;  $P = 0,01$ ) при медиане времени наблюдения 14,8 и 14,6 мес. соответственно. Преимущество по ВБП получено во всех группах пациентов, включая высокий цитогенетический риск, низкий клиренс креатинина, стадию III по ISS и возраст  $> 75$  лет. Позитивное значение схемы IRd было особенно глубоко-

ким у пациентов с двумя или тремя линиями предшествующей терапии ( $HR\ 0,88$ ). Преимущество в ВБП в группе иксазомиба наблюдалось в группе как наивных к бортезомибу пациентов, так и получавших его и точно так же у наивных и получавших леналидомид. Медиана ОВ не была достигнута, и при текущем периоде наблюдения 23 мес. по группам было зарегистрировано 81 и 90 смертельных исходов. В отношении безопасности пациенты в группах IRd и плацебо-Rd имели сходную частоту серьезных нежелательных явлений (47 и 49%) и отмены терапии вследствие токсичности (17 и 14% случаев).

### ПАЦИЕНТЫ ГРУППЫ ВЫСОКОГО ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА

В исследовании TOURMALINE-MM1 признаки высокого цитогенетического риска  $del(17p)$ ,  $t(4; 14)$  и  $t(14; 16)$  были обнаружены у 137 (25%) из 522 оцененных с помощью FISH пациентов и были хорошо сбалансированными между группами [21]. Среди пациентов высокого цитогенетического риска общего ответа в группе IRd достигли 79 и 60% в группе плацебо-Rd ( $\geq ЧР$ ); 45 и 21% ( $\geq ОХЧР$ ) и 12 и 2% ( $\geq ПР$ ) соответственно. Улучшение частоты и глубины ответа в случае применения иксазомиба также четко прослеживается отдельно для  $del(17p)$  – 39 и 15% и для  $t(4; 14)$  – 53 и 28% ( $\geq ОХЧР$ ).

Высокая частота ответов транслировалась в лучшие показатели ВБП (рис. 3). Медиана ВБП по группе пациентов высокого цитогенетического риска была выше в группе IRd по сравнению с плацебо-Rd (21,4 против 9,7 мес.;  $P = 0,02$ ). Фактически медиана ВБП (21,4 мес.) была сходной с 20,6 мес. в группе стандартного цитогенетического риска. Таким образом, добавление иксазомиба к Rd преодолевает значимость неблагоприятной цитогенетики у пациентов с рецидивирующей ММ. Терапия по программе IRd приблизительно на 1 год пролонгирует медиану ВБП пациентам как с  $t(4; 14)$ , так и  $del(17p)$ . Эти результаты продемонстрировали несомненное преимущество тройной комбинации IRd у пациентов высокого цитогенетического риска.

**Рисунок 3. Вероятность ВБП в зависимости от терапии и цитогенетического статуса. Данные исследования TOURMALINE-MM1 [22]**

**Таблица 3. Наиболее частые нежелательные явления по данным исследования TOURMALINE-MM1, представляющие клиническую значимость**

Нежелательные явления, %	IRd (n = 360)		Плацебо-Rd (n = 362)	
	Все степени	3–4 ст.	Все степени	3–4 ст.
Нейтропения	33	23	31	24
Тромбоцитопения	31	19	16	9
Анемия	29	9	27	13
Диарея	45	6	39	3
Кожная сыпь	36	5	23	2
Запоры	35	<1	26	<1
Утомляемость	29	4	28	3
Тошнота	29	2	22	0
Периферические отеки	28	2	20	1
Периферическая нейропатия	27	2	22	2
Рвота	23	1	12	<1

В другом исследовании III фазы ASPIRE в группе высокого цитогенетического риска медиана ВБП на терапии KRd (карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон) оказалась на 9 мес. лучше в сравнении с Rd (HR 0,70; P = 0,08), однако выживаемость все равно была хуже, чем в группе стандартного риска, т.е. не смогла полностью нивелировать значимость неблагоприятной цитогенетики [22].

### НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, АССОЦИИРУЕМЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИКСАЗОМИБА

Схема IRd является первой полностью оральной тройной комбинацией, включающей ингибитор протеасомы и иммуномодулятор. Схема обладает благоприятным профилем токсичности, позволяющим проводить длительную терапию пациентов с рецидивирующей MM. В исследовании TOURMALINE MM1 клинически значимой токсичностью, которая наблюдалась чаще в группе иксазомиба, были гастроинтестинальные жалобы (тошнота, рвота, диарея и запоры), кожная сыпь и тромбоцитопения (табл. 3). За исключением тромбоцитопении, токсичность в основном была в пределах 1–2-й степени. Кардиологические осложнения были не характерными [11].

#### Гастроинтестинальная токсичность

Монотерапия иксазомибом сопровождается гастроинтестинальными жалобами (тошнота, диарея) почти у 60% пациентов (все степени) [17, 18]. Частота тошноты (29% против 23%) и рвоты (22% против 12%) была выше в группе IRd, чем плацебо-Rd. Случаев диареи и запоров

также было немного больше на рукаве IRd. Гастроинтестинальные симптомы в целом были умеренными (1–2-я степень) и не приводили к прекращению терапии [11].

#### Кожная сыпь

Появление кожной сыпи является характерным нежелательным явлением, связанным с применением как иксазомиба, так и леналидомида. В исследованиях I–II фазы возникновение кожной сыпи на монотерапии иксазомибом регистрировалось приблизительно в 15% случаев [17, 18]. В исследовании TOURMALINE MM1 частота кожной сыпи составила 36% на терапии IRd и 23% в контрольной группе Rd [11]. В большей части случаев сыпь была представлена в виде ограниченного эритематоза, макуло- и/или папулезных высыпаний, в основном на туловище и конечностях в пределах 1–2-й степени. Лечебная тактика при возникновении кожной сыпи на терапии IRd не отличается от таковой у пациентов, получающих Rd или только леналидомид. При умеренной сыпи симптомы обычно купировались на антигистаминных препаратах и/или местных глюкокортикостероидах. При средней тяжести поражения кожи противоопухолевую терапию временно останавливают и назначают короткие курсы оральных глюкокортикостероидов. Возобновление терапии после разрешения симптомов в уменьшенных дозировках в части случаев не приводит к рецидивам кожной сыпи и позволяет продолжить лечение. При тяжелом поражении кожи назначают парентеральные глюкокортикостероиды, а лечение препаратом, вызвавшим поражение кожи, не возобновляют.

**В исследовании TOURMALINE MM1 клинически значимой токсичностью, которая наблюдалась чаще в группе иксазомиба, были гастроинтестинальные жалобы (тошнота, рвота, диарея и запоры), кожная сыпь и тромбоцитопения**

#### Тромбоцитопения

Монотерапия иксазомибом в исследованиях I–II фазы сопровождалась развитием тромбоцитопении 3–4-й степени приблизительно в половине случаев [17, 18, 20]. На терапии IRd частота трансфузий тромбоконцентрата, геморрагических событий и прекращения терапии была сходной с таковой в контрольной группе Rd, хотя частота тромбоцитопении 3–4-й степени была выше в группе иксазомиба (19% против 9%) [23]. На протяжении терапии IRd уровень тромбоцитов циклически снижался после каждой дозы иксазомиба. Надир наблюдался на 3-й неделе и возвращался к исходному уровню к началу следующего цикла.

#### Периферическая нейропатия

Периферическая нейропатия – основная клинически значимая токсичность, которая наблюдается у пациентов, получающих бортезомиб, и которая требует

снижения дозировок или прекращения лечения. В исследовании TOURMALINE-MM1 общая частота периферической нейропатии была 27% в группе IRd и 22% в плацебо-Rd. Симптомы в основном были 1–2-й степени, и лишь по 2% пациентов в каждой группе развили нейропатию 3-й степени [11]. Следует учитывать, что 26% пациентов перед включением в исследование уже имели периферическую нейропатию, и главное, что не происходило увеличение тяжести этого осложнения. В целом частота периферической нейропатии на терапии иксазомибом существенно ниже, чем на бортезомибе, и не является ограничением для проведения длительной терапии.

### НОВЫЕ ДАННЫЕ И ПРОДОЛЖАЮЩИЕСЯ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИКСАЗОМИБА

Особого внимания заслуживают данные, касающиеся применения иксазомиба у пациентов с впервые диагностированной ММ. В одном из исследований (I/II фаза) больные получали стандартную 28-дневную схему IRd (иксазомиб в дни 1, 8 и 15, леналидомид 25 мг/день в дни 1–21 и дексаметазон 40 мг еженедельно) [24]. В две фазы этого исследования было включено 15 и 65 пациентов соответственно. По данным I фазы для дальнейшей оценки была предложена разовая доза иксазомиба 2,23 мг/м<sup>2</sup>, согласно данным фармакокинетики соответствующая фиксированной дозе 4 мг. Самыми частыми нежелательными явлениями 3–4-й степени были кожные и подкожные поражения (17%), нейтропения (12%) и слабость (9%). В соответствии с индивидуальным подходом каждого центра пациенты могли получать ауто-ТГСК после 6 циклов IRd. За исключением этих пациентов, общая частота ответов на терапии IRd составила 88%, включая 24% полных ремиссий. Эти обнадеживающие результаты сопоставимы с другими схемами первой линии, например, программы VRD (бортезомиб, леналидомид и дексаметазон). Основываясь на этих данных, в настоящее время иксазомиб активно изучается у пациентов с впервые диагностированной ММ.

**Иксазомиб – это первый оральный ИП, предложенный для лечения ММ. Препарат одобрен в Российской Федерации для применения в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (схема IRd) для лечения пациентов с ММ, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии**

В дополнение к исследованию TOURMALINE-MM1 проводятся еще три других исследования III фазы. В исследовании TOURMALINE-MM2 (NCT01850524) сравнивается схема IRd против плацебо-Rd у пациентов с впервые диагностированной ММ, не рассматриваемых в качестве кандидатов для ауто-ТГСК. Подобно протоколу TOURMALINE-MM1, в этом исследовании также тестирует-

ся идея длительной непрерывной терапии вплоть до прогрессии или появления неприемлемой токсичности. После первых 18 циклов инициальной терапии дексаметазон отменяется, а иксазомиб и леналидомид пациенты продолжают принимать в сниженных дозировках максимально долго вплоть до прогрессии [25].

**В исследовании III фазы TOURMALINE MM1 схема IRd показала значительное преимущество по ВБП по сравнению с комбинацией Rd во всех клинических ситуациях, включая пациентов высокого цитогенетического риска, получавших ранее ингибиторы протеасомы и/или иммуномодуляторы**

Исследования TOURMALINE-MM3 (NCT02181413) и TOURMALINE-MM4 (NCT02312258) призваны оценить эффективность поддерживающей терапии иксазомибом в сравнении с плацебо. Ответившие на индукционную терапию пациенты с впервые диагностированной ММ после выполнения ауто-ТГСК могут участвовать в протоколе TOURMALINE-MM3, а неответившие и не получившие ауто-ТГСК будут участвовать в проекте TOURMALINE-MM4. В обоих исследованиях пациенты получают фиксированную дозу иксазомиба 3 мг на протяжении первых 4 циклов, а затем при хорошей переносимости доза может быть повышена до 4 мг [25].

Для пациентов с рецидивирующей ММ проводятся исследования комбинации Id с циклофосфамидом (NCT02461888), помалидомидом (NCT02119468) и панобиносатом (NCT02057640). На сегодняшний день нет клинических данных, что иксазомиб может преодолеть резистентность к другим ингибиторам протеасомы (бортезомиб, карфилзомиб). Недавно Berenson и колл. показали предварительные результаты исследования I фазы, оценивающие эффективность иксазомиба у пациентов с ММ, которые были рефрактерны к бортезомиб- или карфилзомиб-содержащим схемам. В этом исследовании ни один пациент (n = 40) не достиг даже частичного ответа, хотя выборка, конечно, мала [26].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иксазомиб – это первый оральный ИП, предложенный для лечения ММ. Препарат одобрен в Российской Федерации для применения в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (схема IRd) для лечения пациентов с ММ, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии. В исследовании III фазы TOURMALINE MM1 схема IRd показала значительное преимущество по ВБП по сравнению с комбинацией Rd во всех клинических ситуациях, включая пациентов высокого цитогенетического риска, получавших ранее ингибиторы протеасомы и/или иммуномодуляторы. С формальных позиций регистрационное показание для этой схемы включает пациентов, которые ранее могли получать как ингибиторы протеасомы, так и

иммуномодуляторы. Однако отсутствуют доказательства для того, чтобы рекомендовать комбинацию IRd пациентам с рефрактерностью к леналидомиду или ингибиторам протеасомы, поскольку такие пациенты исключались из исследования.

В ближайшем будущем ожидаются результаты клинических исследований иксазомиба у пациентов с впервые диагностированной ММ в качестве режима индукционной и поддерживающей терапии у пациентов, пригодных и непригодных для ауто-ТГСК. В случае рецидивирующей

ММ в текущих клинических исследованиях оцениваются возможности комбинации схемы Id (иксазомиб, дексаметазон) с другими препаратами (циклофосфамид, помалидомид, панобиностав). Таким образом, в ближайшем будущем ожидается существенное расширение показаний для применения иксазомиба на разных этапах лечения ММ.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лучинин А.С., Семочкин С.В., Минаева Н.В., Поздеев Н.М., Парамонов И.В. Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области. *Онкогематология*, 2017, 12(2): 43-49. /Luchinin AS, Semochkin SV, Minaeva NV, Pozdееv NM, Paramonov IV. Epidemiology of multiple myeloma according to the analysis of the population register of the Kirov region. *Onkogematologiya*, 2017, 12 (2): 43-49.
2. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Руководство для врачей. Под ред. С.С. Бессмельцева, К.М. Абдулкадырова. М.: Специальное издательство медицинских книг МК, 2016. 504 с. / Bessmeltsev SS, Abdulkadyrov KM. Multiple myeloma. A guide for practitioners. Edited by Bessmeltseva SS, Abdulkadyrov KM. M.: MK Special medical book publisher, 2016. 504 p.
3. Offidani M, Corvatta L, Gentili S. Triplet vs. doublet drug regimens for managing multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(2): 137-149.
4. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*, 2017, 35(29): 3279-3289.
5. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*, 2016, 127(24): 2955-2962.
6. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*, 2018, 131(3): 301-310.
7. Baz R, Lin HM, Hui AM, Harvey RD, Colson K, Gallop K, et al. Development of a conceptual model to illustrate the impact of multiple myeloma and its treatment on health-related quality of life. *Support Care Cancer*, 2015, 23(9): 2789-2797.
8. Goldschmidt H, Moreau P, Ludwig H, Niesvizky R, Chng WJ, Joshua D, et al. Carfilzomib-dexamethasone versus subcutaneous or intravenous bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: secondary analysis of the phase 3 ENDEAVOR study. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(6): 1364-1374.
9. Dimopoulos M, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger W, Mateos MV, et al. Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE study. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 49.
10. Chauhan D, Tian Z, Zhou B, Kuhn D, Orlowski R, Raje N, et al. In vitro and in vivo selective anti-tumor activity of a novel orally bioavailable proteasome inhibitor MLN9708 against multiple myeloma cells. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(16): 5311-5321.
11. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2016, 374(17): 1621-1634.
12. Gupta N, Diderichsen PM, Hanley MJ, Berg D, van de Velde H, Harvey RD, Venkatakrishnan K. Population Pharmacokinetic Analysis of Ixazomib, an Oral Proteasome Inhibitor, Including Data from the Phase III TOURMALINE-MM1 Study to Inform Labelling. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(11): 1355-1368.
13. Gupta N, Hanley MJ, Harvey RD, Badros A, Lipe B, Kukreti V, et al. A pharmacokinetics and safety phase 1/1b study of oral ixazomib in patients with multiple myeloma and severe renal impairment or end-stage renal disease requiring haemodialysis. *Br J Haematol*, 2016, 174(5): 748-759.
14. Gupta N, Hanley MJ, Venkatakrishnan K, Bessudo A, Rasco DW, Sharma S, et al. Effects of Strong CYP3A Inhibition and Induction on the Pharmacokinetics of Ixazomib, an Oral Proteasome Inhibitor: Results of Drug-Drug Interaction Studies in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma and a Physiologically Based Pharmacokinetic Analysis. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(2): 180-192.
15. Garcia-Gomez A, Quwaider D, Canavese M, Ocio EM, Tian Z, Blanco JF, et al. Preclinical activity of the oral proteasome inhibitor MLN9708 in Myeloma bone disease. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(6): 1542-1554.
16. Arastu-Kapur S, Anderl JL, Kraus M, Parlati F, Shenk KD, Lee SJ, et al. Nonproteasomal targets of the proteasome inhibitors bortezomib and carfilzomib: a link to clinical adverse events. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(9): 2734-2743.
17. Richardson PG, Baz R, Wang M, Jakubowiak AJ, Laubach JP, Harvey RD, et al. Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Blood*, 2014, 124(7): 1038-1046.
18. Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM, Reeder CB, Berenson JR, Berg D, et al. Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*, 2014, 124(7): 1047-1055.
19. Семочкин С.В. Дексаметазон в терапии множественной миеломы. Эффективная фармакотерапия. *Онкология, гематология и радиология*, 2015, 52(4): 8-14. / Semochkin SV. Dexamethasone therapy for multiple myeloma. Effective pharmacotherapy. *Onkologiya, Gematologiya i Radiologiya*, 2015, 52 (4): 8-14.
20. Kumar SK, LaPlant BR, Reeder CB, Roy V, Halvorson AE, Buadi F, et al. Randomized phase 2 trial of ixazomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib. *Blood*, 2016, 128(20): 2415-2422.
21. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, Masszi T, Viterbo L, Pour L, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood*, 2017, 130(24): 2610-2618.
22. Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D, Dimopoulos MA, Špička I, Masszi T, et al. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. *Blood*, 2016, 128(9): 1174-1180.
23. Kumar S, Moreau P, Hari P, Mateos MV, Ludwig H, Shustik C, et al. Management of adverse events associated with ixazomib plus lenalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2017, 178(4): 571-582.
24. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, Lonial S, Laubach JP, Hamadani M, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol*, 2014, 15(13): 1503-1512.
25. Richardson PG, Kumar S, Laubach JP, Paba-Prada C, Gupta N, Berg D, et al. New developments in the management of relapsed/refractory multiple myeloma – the role of ixazomib. *J Blood Med*, 2017, 8: 107-121.
26. Berenson JR, Cohen A, Spektor TM, Bitran JD, Chen GQ, Moezi MM, et al. Replacement of ixazomib for relapsed/refractory multiple myeloma patients refractory to a bortezomib or carfilzomib-containing combination therapy. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15\_suppl): 8013-8013.