ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

# Качество жизни пациентов и эффективность лечения рецидивов/рефрактерной множественной миеломы по трехкомпонентной схеме IxaRd: результаты многоцентрового пилотного исследования в условиях реальной клинической практики

*Т.И. Ионова[1,2], О.Ю. Виноградова[3,4,5], Ю.Б. Кочкарева[3], Е.Е. Маркова[3], К.Д. Капланов[6], М.Н. Широкова[6,7], Т.В. Шелехова[8], А.Н. Леванов[8], А.В. Копылова[9], О.Ю. Ли[10], Т.А. Митина[11], О.А. Рукавицын[12], П.И. Симашова[12], Л.В. Анчукова[13], Е.Н. Бабич[14], С.А. Волкова[15], Д.Б. Дашеева[16], М.В. Демченкова[17], С.К. Дубов[18], Т.В. Есенина[19], Л.Е. Иванова[17], Т.Л. Кравчук[20], Е.В. Римашевская[21], М.Т. Савинова[22], Н.О. Сараева[23], Н.М. Порфирьева[1], Т.П. Никитина[1,2], В.В. Птушкин[3]*

[1] РОО «Межнациональный центр исследования качества жизни», ул. Артиллерийская, д. 1, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191014

[2] Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», наб. р. Фонтанки, д. 154, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 198103

[3] Московский городской гематологический центр, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ, 2-й Боткинский проезд, 5, Москва, Российская Федерация, 125284

[4] ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

[5] ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

[6] ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ, 2-й Боткинский проезд, 5, Москва, Российская Федерация, 125284

[7] ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», ул. Землячки, д. 78, Волгоград, Российская Федерация, 400138

[8] ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ул. Большая Казачья, д. 112, Саратов, Российская Федерация, 410012

[9] ГУЗ «Липецкая городская больница № 3 “Свободный сокол”», ул. Ушинского, д. 10, Липецк, Российская Федерация, 398007

[10] ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница», пр-т Мира, д. 430, Южно-Сахалинск, Российская Федерация, 693004

[11] ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, д. 61/2, Москва, Российская Федерация, 129110

[12] ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Госпитальная пл., д. 3, Москва, Российская Федерация, 105094

# Quality of Life and Efficacy of Triplet IxaRd Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Results of a Multi-Center Pilot Real-World Study

*TI Ionova[1,2], OYu Vinogradova[3,4,5], YuB Kochkareva[3], EE Markova[3], KD Kaplanov[6], MN Shirokova[6,7], TV Shelekhova[8], AN Levanov[8], AV Kopylova[9], OYu Li[10], TA Mitina[11], OA Rukavitsyn[12], PI Simashova[12], LV Anchukova[13], EN Babich[14], SA Volkova[15], DB Dasheeva[16], MV Demchenkova[17], SK Dubov[18], TV Esenina[19], LE Ivanova[17], TL Kravchuk[20], EV Rimashevskaya[21], MT Savinova[22], NO Saraeva[23], NM Porfirieva[1], TP Nikitina[1,2], VV Ptushkin[3]*

[1] Multinational Center for Quality of Life Research, 1 Artilleriiskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191014

[2] Saint Petersburg State University Hospital, 154 Fontanki nab., Saint Petersburg, Russian Federation, 198103

[3] Moscow Municipal Center for Hematology, SP Botkin City Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

[4] NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova ul., Moscow, Russian Federation, 117997

[5] Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1 Samory Mashela ul., Moscow, Russian Federation, 117997

[6] SP Botkin City Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

[7] Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, 78 Zemlyachki ul., Volgograd, Russian Federation, 400138

[8] VI Razumovskii Saratov State Medical University, 112 Bolshaya Kazach’ya ul., Saratov, Russian Federation, 410012

[9] Lipetsk Municipal Hospital No. 3 “Svobodnyi sokol”, 10 Ushinskogo ul., Lipetsk, Russian Federation, 398007

[10] Sakhalin Regional Clinical Hospital, 430 Mira pr-t, Yuzhno-Sakhalinsk, Russian Federation, 693004

[11] MF Vladimirskii Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkina ul., Moscow, Russian Federation, 129110

[12] NN Burdenko Main Military Clinical Hospital, 3 Gospital’naya pl., Moscow, Russian Federation, 105094

[13] Vologda Regional Clinical Hospital, 17 Lechebnaya ul., Vologda, Russian Federation, 160002

[14] Yugry District Clinical Hospital, 40 Kalinina ul., Khanty-Mansiisk, Russian Federation, 628011



© 2022 практическая медицина

[13] БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница», ул. Лечебная, д. 17, Вологда, Российская Федерация, 160002

[14] БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», ул. Калинина, д. 40, Ханты-Мансийск, Российская Федерация, 628011

[15] ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603005

[16] ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», ул. Ленинградская, д. 104, Чита, Российская Федерация, 672027

[17] ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», ул. Фрунзе, д. 32, Иркутск, Российская Федерация, 664035

[18] ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», ул. Русская, д. 55, Владивосток, Российская Федерация, 690105

[19] ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница», ул. Воронкова, д. 26, Благовещенск, Российская Федерация, 675000

[20] ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр», Кооперативный пер., д. 5, Томск, Российская Федерация, 634009

[21] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Смольная, д. 38, Москва, Российская Федерация, 125445

[22] ГАУЗ «Городская клиническая больница № 16», ул. Гагарина, д. 121, Казань, Республика Татарстан, Российская Федерация, 420039

[23] ГБУЗ «Иркутская ордена “Знак Почета” областная клиническая больница», Юбилейный микрорайон, д. 100, Иркутск, Российская Федерация, 664079

[15] Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minina i Pozharskogo pl., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005

[16] Zabaikalsky Krai Oncology Dispensary, 104 Leningradskaya ul., Chita, Russian Federation, 672027

[17] Irkutsk Regional Cancer Center, 32 Frunze ul., Irkutsk, Russian Federation, 664035

[18] Krai Clinical Hospital No. 2, 55 Russkaya ul., Vladivostok, Russian Federation, 690105

[19] Amurskaya Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova ul., Blagoveshchensk, Russian Federation, 675000

[20] Tomsk National Research Medical Center, 5 Kooperativnyi per., Tomsk, Russian Federation, 634009

[21] Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 38 Smolnaya ul., Moscow, Russian Federation, 125445

[22] Municipal Clinical Hospital No. 16, 121 Gagarina ul., Kazan, Russian Federation, 420039

[23] Irkutsk Regional Clinical Hospital, 100 Yubileinyi mikroraion, Irkutsk, Russian Federation, 664049

## РЕФЕРАТ

**Цель.** Изучить показатели качества жизни (КЖ) и спектр симптомов, а также удовлетворенность лечением у пациентов с рецидивами/рефрактерной множественной миеломой (р/р ММ) на фоне трехкомпонентного режима терапии иксазомибом в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (IxaRd). Оценить эффективность и безопасность терапии по схеме IxaRd в условиях реальной клинической практики.

**Материалы и методы.** В исследование включено 40 пациентов старше 18 лет из 18 ЛПУ РФ с подтвержденным диагнозом р/р ММ, которые получили как минимум одну линию предшествующей терапии и которым показано лечение по схеме IxaRd. Оценку клинических показателей, КЖ по опроснику RAND SF-36 и симптомов по опроснику ESAS-R проводили до начала терапии IxaRd и через 1, 3, 6, 9, 12, 15 и 18 мес. после ее начала. Кроме того, заполнялась анкета удовлетворенности пациента лечением во всех точках исследования после начала терапии. Анализ клинической эффективности IxaRd включал оценку ответа на лечение согласно IMWG-2011, а также длительности ответа, общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Анализ безопасности режима IxaRd включал регистрацию нежелательных явлений (НЯ), в т. ч. серьезных (СНЯ). Для анализа изменений КЖ и симптомов в процессе наблюдения применяли метод обобщенных уравнений оценки (GEE). Для определения клинически значимых изменений рассчитывали величину эффекта (ES).

**Результаты.** В исследование включено 40 пациентов с р/р ММ (средний возраст 63 ± 9 лет, 65 % женщин). Медиана длительности заболевания до начала терапии IxaRd составила 55 мес. (диапазон 2–99 мес.). У 60 % больных была IIIA–IIIB стадия р/р ММ по Durie—Salmon. При медиане длительности терапии IxaRd 7,5 мес. ответ на лечение

## ABSTRACT

**Aim.** To study quality of life (QoL) indicators and symptom profile as well as treatment satisfaction of patients with relapsed/refractory multiple myeloma (r/r MM) on triplet therapy based on ixazomib combined with lenalidomide and dexamethasone (IxaRd); to assess efficacy and safety of IxaRd protocol in real-world clinical practice.

**Materials & Methods.** The study enrolled 40 patients with confirmed r/r MM diagnosis, aged > 18 years, at 18 Russian health care institutions. They received at least one line of prior therapy and were IxaRd-eligible. Clinical and QoL indicators were assessed according to the RAND SF-36, and symptoms were evaluated using the ESAS-R questionnaire prior to IxaRd therapy and in 1, 3, 6, 9, 12, 15, and 18 months after its start. Besides, patients filled out checklists for assessment of treatment satisfaction at all time-points after therapy onset. The analysis of clinical IxaRd efficacy included assessment of treatment response by IMWG 2011 criteria, as well as response duration, overall survival (OS), and progression-free survival (PFS). The analysis of IxaRd safety was based on reporting adverse events (AEs), including severe ones (SAEs). To analyze patient-reported QoL and symptom changes during follow-up, GEE was used. To determine clinically meaningful changes, an effect size was calculated.

**Results.** The study included 40 r/r MM patients (mean age 63 ± 9 years, 65 % women). Median disease duration before IxaRd therapy onset was 55 months (range 2–99 months). 60 % of patients had IIIA/IIIB Durie-Salmon stage. With the median IxaRd duration of 7.5 months, clinical benefit rate was 71.8 %. Complete response was reported in 7.7 % of patients, stringent complete response in 2.6 % of patients, very good partial response in 5.1 % of patients, partial response in 30.8 % of patients, and minor response was achieved in 25.6 % of patients. Stable disease was reported in 15.4 % of patients, and disease progression was identified in 10.3 %

получен у 71,8 % пациентов. Полный ответ составил 7,7 %, строгий полный ответ — 2,6 %, очень хороший частичный ответ — 5,1 %, частичный ответ — 30,8 %, малый ответ — 25,6 %. Стабилизация заболевания зарегистрирована у 15,4 % больных, прогрессирование болезни — у 10,3 %, включая иммунохимический рецидив у 1 пациента. Медиана длительности ответа составила 16,3 мес. (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 15,4–17,3 мес.), медиана ВБП — 10,6 мес. (95% ДИ 6,3–16,3 мес.). Медиана ОВ не достигнута; 1-летняя ОВ при расчете длительности жизни от начала терапии IxaRd составила 85,2 % (95% ДИ 71–99 %). НЯ на фоне терапии IxaRd зарегистрированы у 55 % пациентов, СНЯ — у 3 (7,5 %). Констатирована положительная динамика КЖ в процессе терапии IxaRd. Улучшение КЖ было значимым по шкалам физического функционирования, ролевого физического функционирования, общего здоровья, жизнеспособности и психического здоровья по сравнению с исходными показателями. Кроме того, выявлено существенное уменьшение выраженности боли, усталости и тошноты. В целом 87,5 % пациентов удовлетворены трехкомпонентным режимом терапии IxaRd.

**Заключение.** Результаты настоящего пилотного исследования позволили продемонстрировать эффективность и безопасность трехкомпонентного режима терапии IxaRd (все препараты для приема внутрь) в реальной клинической практике при р/р ММ с точки зрения пациентов и врачей. Наши данные свидетельствуют о важности учета мнения пациента при оценке эффективности проводимого лечения.

**Ключевые слова:** множественная миелома, рецидивы, рефрактерное течение, иксазомиб, качество жизни, реальная клиническая практика.

patients, including immunochemical relapse in 1 patient. The median response duration was 16.3 months (95% confidence interval [95% CI] 15.4–17.3 months), the median PFS was 10.6 months (95% CI 6.3–16.3 months). The median OS was not reached; the 1-year OS after IxaRd therapy onset was 85.2 % (95% CI 71–99 %). AEs on IxaRd therapy were reported in 55 % of patients, SAEs were reported in 3 (7.5 %) patients. Positive QoL changes were observed on IxaRd therapy. QoL improvement was meaningful in terms of physical functioning, role-physical functioning, general health, vitality, and mental health, compared to baseline. Moreover, a considerable decrease of pain, fatigue, and nausea was revealed. On the whole, 87.5 % of patients were satisfied with the triplet IxaRd therapy.

**Conclusion.** The results of the present pilot study demonstrate efficacy and safety of the triplet IxaRd therapy (all per os) in real-world clinical practice from r/r MM patients' and physicians' perspective. Our data testify to the importance of patients' feedback in the evaluation of therapy efficacy.

**Keywords:** multiple myeloma, relapsed/refractory, ixazomib, quality of life, real-world clinical practice.

**Получено:** 16 марта 2022 г.
**Принято в печать:** 6 июня 2022 г.

**Received:** March 16, 2022
**Accepted:** June 6, 2022

*Для переписки:* Татьяна Павловна Никитина, канд. мед. наук, ул. Артиллерийская, д. 1, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191014; тел.: +7(962)710-17-12; e-mail: qolife@mail.ru

*For correspondence:* Tatyana Pavlovna Nikitina, MD, PhD, 1 Artilleriiskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191014; Tel.: +7(962)710-17-12; e-mail: qolife@mail.ru

*Для цитирования:* Ионова Т.И., Виноградова О.Ю., Кочкарева Ю.Б. и др. Качество жизни пациентов и эффективность лечения рецидивов/рефрактерной множественной миеломы по трехкомпонентной схеме IxaRd: результаты многоцентрового пилотного исследования в условиях реальной клинической практики. Клиническая онкогематология. 2022;15(3):240–52.

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-240-252

*For citation:* Ionova TI, Vinogradova OYu, Kochkareva YuB, et al. Quality of Life and Efficacy of Triplet IxaRd Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Results of a Multi-Center Pilot Real-World Study. Clinical oncohematology. 2022;15(3):240–52. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-240-252

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия достигнут существенный прогресс в лечении множественной миеломы (ММ), как результат данное заболевание перешло из разряда фатальных неизлечимых злокачественных опухолей в категорию хронического заболевания с возможностью его эффективного контроля и существенного увеличения продолжительности жизни пациентов [1–3]. Однако у преобладающего большинства больных ММ развиваются рецидивы или отмечается лекарственная устойчивость. В этой связи разработка новых эффективных подходов лечения пациентов с рецидивами и/или рефрактерной ММ (р/р ММ), в т. ч. раннее использование современных методов терапии для достижения глубоких и длительных ответов, входит в перечень наиболее важных задач у пациентов данного профиля [1, 2, 4]. Следует отметить, что в качестве устоявшейся модели на всех этапах лечения ММ сегодня рассматривается стратегия длительной непрерывной терапии [1, 2]. Основные задачи лечения больных р/р ММ заключаются в достижении качественного ответа и длительного контроля над

заболеванием при сохранении/улучшении качества жизни пациентов [2, 4]. Помимо непосредственной клинической эффективности необходимо принимать во внимание переносимость лечения, качество жизни и мнение пациентов относительно его целесообразности, удобства и экономического бремени. При р/р ММ вопросы качества жизни чрезвычайно актуальны, т. к. эти пациенты, как правило, испытывают множество симптомов, связанных с заболеванием и лечением, имеют выраженное снижение физической активности, нарушения в психоэмоциональной сфере и существенные ограничения социального функционирования. В последние 10 лет вопросы качества жизни и неудовлетворенных потребностей у пациентов с ММ актуализированы в ряде публикаций [5–9].

Современная лекарственная терапия предполагает новые подходы к лечению рецидивов даже у пациентов, перенесших множество линий предшествующего противоопухолевого воздействия. Они включают многокомпонентные схемы лечения [1, 2, 10–14]. В настоящее время одним из перспективных методов лечения больных р/р ММ является трехкомпонентный пероральный режим терапии иксазомибом в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (IxaRd). Иксазомиб — селективный ингибитор протеасомы 2-го поколения для приема внутрь, представляющий собой структурное производное борной кислоты с существенными физико-химическими отличиями от бортезомиба [15–18]. Согласно результатам крупного международного рандомизированного исследования TOURMALINE-MM1, комбинация IxaRd эффективна и хорошо переносима, в т. ч. у пациентов с высоким цитогенетическим риском, наличием сопутствующей патологии и у лиц пожилого возраста [15]. Кроме того, по данным этого исследования, на фоне терапии IxaRd у больных отмечалась стабилизация показателей качества жизни. Сходные результаты при р/р ММ продемонстрированы в Германии у пациентов, получавших трехкомпонентный режим IxaRd [19]. Удобная форма и режим приема препаратов (внутрь, 1 раз в неделю) создают условия для непрерывной терапии с возможностью достичь успешных отдаленных результатов, что особенно важно для больных, имеющих ограничения в передвижении [16, 17]. Данные отечественных исследований свидетельствуют о большей экономической привлекательности триплета с иксазомибом в лечении пациентов с р/р ММ. IxaRd характеризуется наименьшими затратами в сравнении с трехкомпонентными режимами на основе других таргетных препаратов и моноклональных антител [20].

Следует отметить, что в последнее время при принятии решений относительно оптимальной стратегии лечения той или иной категории пациентов помимо результатов клинических исследований важное значение имеют данные реальной клинической практики, полученные в рамках наблюдательных программ. К настоящему времени эффективность и безопасность IxaRd в условиях реальной клинической практики продемонстрированы в ряде стран, в т. ч. в США, Китае, Венгрии, Чехии [21–25].

Отметим, что чрезвычайно важно получить информацию об эффективности данного трехкомпонентного режима терапии р/р ММ, его преимуществах и рисках в реальной клинической практике, в т. ч. на основании оценок, предоставленных пациентами, о качестве жизни, симптомах и удовлетворенности лечением. В настоящее время информация о качестве жизни больных р/р ММ, получающих терапию IxaRd в условиях реальной клинической практики, крайне ограничена. Данные об изменениях качества жизни и спектра симптомов в отдаленные сроки лечения, а также удовлетворенности пациентов проводимым лечением в отечественной гематологии отсутствуют.

**Цель данного исследования** — изучить показатели качества жизни и спектр симптомов, а также удовлетворенность лечением у пациентов с р/р ММ на фоне трехкомпонентного режима терапии иксазомибом в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (IxaRd). Кроме того, оценить эффективность и безопасность терапии по схеме IxaRd в условиях реальной клинической практики.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с руководством Международного общества фармакоэпидемиологии по надлежащей фармакоэпидемиологической практике (GPP), а также с надлежащей клинической практикой (GCP) согласно Международной конференции по гармонизации (ICH) и этическим принципам Хельсинкской декларации (версия 2000 г., русская версия — 20 сентября 2002 г.). В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с подтвержденной р/р ММ и предполагаемой продолжительностью жизни не менее 6 мес., которые получили как минимум одну линию предшествующей противоопухолевой терапии и которым показано лечение по схеме IxaRd. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Включение пациентов в исследование проводилось в 18 ЛПУ РФ.

В соответствии с протоколом исследования максимальный срок наблюдения пациентов составлял 18 мес. Участие пациента в исследовании завершалось в случае прекращения терапии IxaRd вследствие прогрессирования заболевания или токсичности лечения, в случае летального исхода, а также при отказе больного от продолжения участия в исследовании. В рамках исследования оценку клинических показателей, качества жизни и симптомов проводили до начала терапии IxaRd и через 1, 3, 6, 9, 12, 15 и 18 мес. после ее начала. Кроме того, после начала терапии IxaRd пациенты на всех сроках исследования оценивали удовлетворенность лечением.

Верификация диагноза проводилась в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ММ 2018 г. [26]. Стадирование заболевания осуществлялось по критериям классификации B. Durie и S. Salmon [27], Международной системы стадирования (International Staging System, ISS) [28]. Противоопухолевый эффект оценивали в соответствии с критериями ответа на лечение Международной рабочей группы по ММ (IMWG, 2011) [29]. Длительность объективного от-

вета (ОО) определяли как период времени от даты его регистрации у пациента на терапию IxaRd до подтвержденного прогрессирования болезни или летального исхода по любой причине. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) рассчитывали от начала терапии IxaRd до констатации прогрессирования болезни или летального исхода по любой причине. Для построения кривой общей выживаемости (ОВ) сроки жизни определяли от даты начала лечения по схеме IxaRd до смерти по любой причине или до даты последнего визита больного. Анализ безопасности терапии IxaRd включал регистрацию нежелательных явлений (НЯ), в т. ч. серьезных (СНЯ). Оценку НЯ проводили согласно общим терминологическим критериям нежелательных явлений Национального института рака США, версия 4.0 (NCI CTCAE v. 4.0) [30]. Для определения индекса коморбидности (Charlson comorbidity index, CCI) врач-исследователь заполнял карту сопутствующей патологии до начала терапии IxaRd [31].

В рамках исследования пациенты заполняли следующие инструменты: общий опросник оценки качества жизни (RAND SF-36), опросник «Эдмонтонская система оценки симптомов» (ESAS-R), цифровая оценочная шкала (ЦОШ) для оценки покалывания кистей/стоп, а также анкета удовлетворенности пациента лечением.

### Общий опросник оценки качества жизни (RAND SF-36)

RAND SF-36 является широко распространенным общим опросником оценки качества жизни, который может использоваться как у здоровых людей, так и у пациентов с хроническими заболеваниями, в т. ч. у онкологических больных [32]. Опросник RAND SF-36 широко применяется в исследованиях у пациентов онкогематологического профиля, в т. ч. с ММ [5, 9]. Инструмент предназначен для респондентов в возрасте старше 14 лет и состоит из 36 вопросов, которые формируют 8 шкал: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование, психическое здоровье. После проведения шкалирования (перевода необработанных данных в баллы качества жизни) результаты исследования выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из восьми шкал. Чем выше балл по шкале опросника SF-36, тем лучше качество жизни. На основе шкал опросника RAND SF-36 методом интегральных профилей вычисляли интегральный показатель (ИП) качества жизни [33]. Степень снижения ИП качества жизни у каждого пациента оценивали путем сравнения его с показателем популяционной нормы, соответствующим данному больному по полу и возрасту. Существенным считали снижение ИП качества жизни на 50 % и более в сравнении с соответствующим показателем популяционной нормы.

### Опросник «Эдмонтонская система оценки симптомов» (ESAS-R)

Опросник ESAS предназначен для оценки общих симптомов у больных с распространенными формами рака [34]. Обновленная версия опросника (Edmonton Symptom Assessment Scale-Revised, ESAS-R) позволяет оценить интенсивность симптомов, испытываемых онкологическим больным на момент работы с инструментом. К этим симптомам относятся боль, усталость, сонливость, тошнота, снижение аппетита, одышка, депрессия, тревога, а также плохое самочувствие [35]. Опросник содержит дополнительную (десятую) шкалу, которую пациент может заполнить при наличии у него симптома, связанного с заболеванием и не указанного в опроснике. Выраженность каждого симптома оценивается в баллах ЦОШ: 0 — нет симптома; 10 — симптом настолько сильный, насколько можно себе представить. Кроме того, у каждого пациента можно определить общую оценку выраженности симптомов, представляющую собой сумму баллов по всем симптомам.

### Цифровая оценочная шкала (ЦОШ) для оценки покалывания кистей/стоп

Для оценки покалывания кистей/стоп, испытываемого пациентом на момент проведения опроса, использовали ЦОШ. Выраженность покалывания оценивали в баллах: 0 — нет покалывания кистей/стоп; 10 — покалывание кистей/стоп настолько сильное, насколько можно себе представить.

### Анкета удовлетворенности пациента лечением

Анкета удовлетворенности пациента лечением разработана на основе соответствующего опросника (Patient Treatment Satisfaction Questionnaire) [36]. Она позволяет оценить удовлетворенность эффектом, удобство и общую удовлетворенность проводимым лечением. Ответы на каждый вопрос представляют собой шкалы Ликерта из 7 пунктов (1 — полная неудовлетворенность/полное неудобство; 7 — максимальная удовлетворенность/максимальное удобство). Анализ удовлетворенности лечением в процессе терапии IxaRd включал изучение доли больных, удовлетворенных/не удовлетворенных лечением в целом.

### Статистический анализ

Описательная статистика для непрерывных данных представлена в виде средних арифметических значений, стандартных отклонений, медиан, межквартильных интервалов и диапазонов; для категориальных переменных — в виде частот, процентных долей и 95%-х доверительных интервалов (95% ДИ). Показатели ВБП и ОВ, а также длительность ответа определяли с помощью метода Каплана—Мейера. Для анализа изменений качества жизни и симптомов в процессе наблюдения применяли метод обобщенных уравнений оценки (Generalized Estimating Equations, GEE) с учетом факторов, которые могли оказывать влияние на изучаемые показатели. В этот вид анализа включали пациентов, у которых имелись данные опросников до начала лечения и по крайней мере в один из сроков наблюдения в процессе терапии. Для определения клинически значимых различий рассчитывали величину эффекта (effect size, ES) по формуле Коэна для повторных наблюдений [37]. Изменения считали клинически значимыми при величине коэффициента Коэна (d rm) более 0,3 [38, 39].

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с рецидивами/рефрактерной ММ (*n* = 40)

| Показатель | Число пациентов, *n* (%) |
|---|---|
| Стадия по Durie—Salmon | |
| IIA–IIB | 16 (40,0) |
| IIIA–IIIB | 24 (60,0) |
| Стадия по ISS | |
| I | 12 (30,0) |
| II | 7 (17,5) |
| III | 13 (32,5) |
| Нет данных | 8 (20,0) |
| Иммунохимический вариант | |
| IgG* | 23 (57,5) |
| IgA* | 12 (30,0) |
| IgE | 1 (2,5) |
| Протеинурия Бенс-Джонса | 3 (7,5) |
| Несекретирующая форма | 1 (2,5) |
| Статус заболевания на момент включения в исследование | |
| Рецидив | 10 (25,0) |
| Рефрактерность | 6 (15,0) |
| Рефрактерность и рецидив | 20 (50,0) |
| Первичная рефрактерность | 2 (5,0) |
| Нет данных | 2 (5,0) |
| Экстрамедуллярные поражения | |
| Нет | 28 (70,0) |
| Есть | 12 (30,0) |

* Белок Бенс-Джонса выявлен у 8 пациентов с вариантом IgG и у 4 — с вариантом IgA.

Все тесты являются двусторонними, за уровень статистической значимости принято значение $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен с помощью пакетов прикладных программ SPSS 23.0 и MedCalc.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика пациентов

В исследование включено 40 больных р/р ММ. Клиническая характеристика выборки представлена в табл. 1.

Средний возраст пациентов составил 63 ± 9 лет (медиана 64 года), 65 % — женщины. Медиана длительности заболевания до начала терапии IxaRd равна 55 мес. (диапазон 2–99 мес.). Стадии IIIA–IIIB по Durie—Salmon подтверждены у 60 % пациентов. Протеинурия Бенс-Джонса зарегистрирована у 15 больных, из которых 8 имели IgG-вариант М-белка, а 4 — IgA-вариант. Осложнения заболевания выявлены у 23 (57,5 %) пациентов в виде компрессионных патологических переломов тел позвонков, переломов ребер, шейки бедренной кости (*n* = 7), хронического болевого синдрома (*n* = 5), полинейропатии (*n* = 4), нефропатии (*n* = 3), анемии (*n* = 2), иммунодефицита (*n* = 2), остеомиелита (*n* = 1).

Медиана количества линий предшествующей терапии равна 3 (диапазон 1–7). Лучевая терапия ранее проводилась у 7 (17,5 %) больных, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток — у 6 (15 %).

У 30 % пациентов общесоматический статус соответствовал ECOG 2–3 балла. Поражение костей имели 95 % больных, остеопороз — 72,5 %.

Из общего числа пациентов, включенных в исследование, 26 (65 %) имели сопутствующие заболевания. Распределение пациентов согласно индексу коморбидности было следующим: у 2 (5 %) — 0 баллов, у 5 (12,5 %) — 1 балл, у 15 (37,5 %) — 2 балла, у 9 (22,5 %) — 3 балла, у 6 (15 %) — 4 балла, у 3 (7,5 %) — 5 баллов. Медиана индекса коморбидности — 2 (диапазон 0–5; нижний — верхний квартиль 2–3). В группе с сопутствующей патологией у 10 (38,5 %) пациентов отмечалась артериальная гипертензия или гипертоническая болезнь. Кроме того, зарегистрированы следующие сопутствующие заболевания: сахарный диабет (*n* = 4), почечная патология (*n* = 4), гепатит (*n* = 3), хроническая обструктивная болезнь легких (*n* = 2).

### Результаты лечения

Медиана длительности терапии IxaRd составила 7,5 мес. (межквартильный интервал 3,9–18 мес.). Из общего числа пациентов (*n* = 40) 11 больных продолжали терапию IxaRd в течение более 18 мес. Завершили терапию 29 пациентов по следующим причинам: достижение эффекта (*n* = 2), летальный исход (*n* = 5; у 3 пациентов из-за заболевания, у 2 — из-за COVID-19), прогрессирование болезни (*n* = 16), недопустимая токсичность (*n* = 1), отказ от участия в исследовании (*n* = 2), потеря частичного ответа (*n* = 2), другое (*n* = 1).

В связи с тем, что 1 пациентка отказалась от участия в исследовании на раннем сроке (через 4,5 мес.), анализ исходов проведен в группе из 39 пациентов. Полный ответ (ПО) получен у 3 (7,7 %) пациентов, строгий полный ответ (сПО) — у 1 (2,6 %), очень хороший частичный ответ (охЧО) — у 2 (5,1 %), частичный ответ (ЧО) — у 12 (30,8 %), малый ответ (МО) — у 10 (25,6 %), стабилизация заболевания (СЗ) констатирована у 6 (15,4 %) пациентов, прогрессирование болезни — у 3 (7,7 %), иммунохимический рецидив развился у 1 (2,6 %) больного. У всех пациентов с СЗ отмечено прогрессирование болезни. У 1 пациента ответ не оценивался из-за летального исхода через 3 мес. после начала лечения.

ОО, включавший сПО + ПО + охЧО + ЧО, составил 46,2 % (95% ДИ 30,6–61,8 %). Частота ОО, включавшего малый ответ (сПО + ПО + охЧО + ЧО + МО), — 71,8 % (95% ДИ 57,7–85,9 %).

Медиана длительности ОО у пациентов, у которых получен сПО + ПО + охЧО + ЧО + МО (*n* = 28), составила 16,3 мес. (95% ДИ 15,4–17,3 мес.). В группе пациентов, у которых получен сПО + ПО + охЧО + ЧО (*n* = 18), ОО сохранялся более чем у половины в течение периода наблюдения (медиана длительности ОО не была достигнута). В течение 18 мес. наблюдения у половины пациентов (*n* = 20) прогрессирования болезни не отмечено.

На рис. 1 представлена кривая ВБП. Медиана ВБП составила 10,6 мес. (95% ДИ 6,3–16,3 мес.); 1-летняя ВБП — 47,6 % (95% ДИ 32–63 %). ВБП через 3, 6, 9 и 18 мес. — 87,2 (95% ДИ 77–98 %), 71,8 (95% ДИ 58–86 %), 50,4 (95% ДИ 35–66 %) и 42 % (95% ДИ 260–58 %) соответственно.

На рис. 2 представлена кривая ОВ. Медиана ОВ не достигнута. 1-летняя ОВ составила 85,2 % (95% ДИ

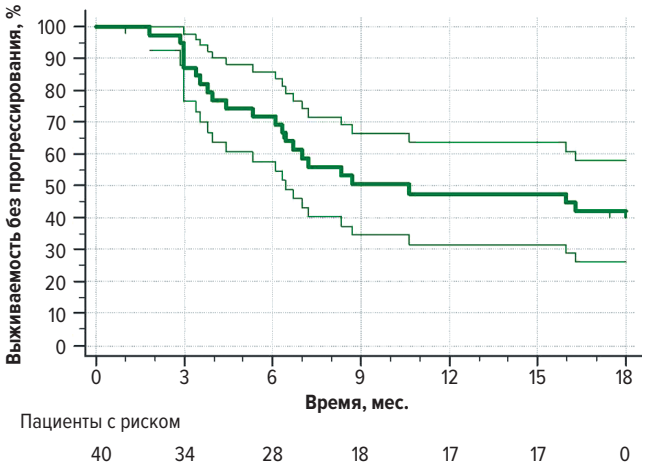


**Рис. 1.** Кривая выживаемости без прогрессирования у пациентов с р/р ММ, получавших лечение по трехкомпонентной схеме IxaRd (*n* = 40)

**Fig. 1.** Progression-free survival curve in r/r MM patients treated with triplet IxaRd (*n* = 40)

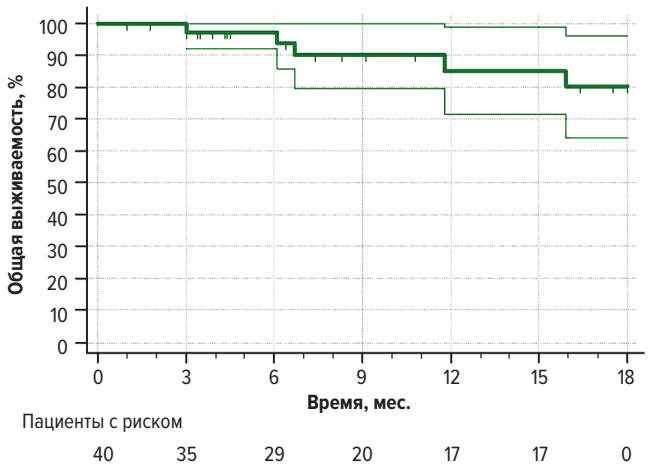


**Рис. 2.** Кривая общей выживаемости у пациентов с р/р ММ, получавших лечение по трехкомпонентной схеме IxaRd (*n* = 40)

**Fig. 2.** Overall survival curve in r/r MM patients treated with triplet IxaRd (*n* = 40)

71–99 %). ОВ через 3, 6, 9 и 18 мес. — 97,4 (95% ДИ 92–100 %), 97,4 (95% ДИ 92–100 %), 90,3 (95% ДИ 80–100 %) и 80,2 % (95% ДИ 64–96 %) соответственно.

### Безопасность лечения

В табл. 2 представлена информация о частоте НЯ в разные сроки терапии IxaRd согласно степени токсичности по шкале CTCAE v 4.0. Частота всех НЯ составила 55 %. Хотя бы одно НЯ/СНЯ, связанное с терапией IxaRd, имелось у 22 пациентов.

Наиболее часто встречающимися НЯ были следующие: анемия (27,5 %), усталость (25 %), тошнота (22,5 %), диарея (20 %), боль в спине (15 %), тромбоцитопения (12,5 %).

НЯ I–II степени по шкале CTCAE v 4.0 зафиксированы у 15 (37,5 %) пациентов, хотя бы одно НЯ III степени — у 4 (10 %), хотя бы одно НЯ IV степени — у 3 (7,5 %). Доля больных, имевших НЯ III–IV степени, составила 17,5 % от общего их числа.

СНЯ, связанные с IxaRd, выявлены у 3 (7,5 %) пациентов: диарея и сердечная недостаточность III степени — у 1 (терапия отменена, СНЯ разрешилось), энцефалопатия II степени — у 1 (терапия отменена), желудочное кровотечение II степени — у 1 (терапия отменена).

### Показатели качества жизни, симптомы и удовлетворенность лечением

Анализ изменений качества жизни и симптомов в разные сроки терапии IxaRd проводили в сравнении с исходными показателями. Изменения показателей качества жизни определяли с учетом возможного влияния пола, возраста и исходного качества жизни до начала лечения. Скорректированные с учетом влияния указанных выше факторов средние показатели шкал опросника SF-36 до начала терапии IxaRd и в разные сроки наблюдения представлены на рис. 3.

В целом у пациентов, которые продолжали участие в исследовании и получали терапию IxaRd, имела место выраженная положительная динамика качества жизни по сравнению с исходными пока-

**Таблица 2.** Нежелательные явления в процессе терапии IxaRd у пациентов с рецидивами/рефрактерной ММ (*n* = 40)

| Нежелательное явление | Все, *n* (%) | I–II степени, *n* (%) | III–IV степени, *n* (%) |
|---|---|---|---|
| Анемия | 11 (27,5) | 7 (17,5) | 4 (10,0) |
| Усталость | 10 (25,0) | 9 (22,5) | 1 (2,5) |
| Тошнота | 9 (22,5) | 8 (20,0) | 1 (2,5) |
| Диарея | 8 (20,0) | 7 (17,5) | 1* (2,5) |
| Боль в спине | 6 (15,0) | 4 (10,0) | 2 (5,0) |
| Тромбоцитопения | 5 (12,5) | 3 (7,5) | 2 (5,0) |
| Нейтропения | 4 (10,0) | 3 (7,5) | 1 (2,5) |
| Бессонница | 4 (10,0) | 4 (10,0) | — |
| Периферическая нейропатия | 4 (10,0) | 4 (10,0) | — |
| Кожная сыпь | 4 (10,0) | 4 (10,0) | — |
| Инфекция верхних дыхательных путей | 4 (10,0) | 4 (10,0) | — |
| Мышечные спазмы | 3 (7,5) | 3 (7,5) | — |
| Гипотензия | 3 (7,5) | 2 (5,0) | 1 (2,5) |
| Запор | 3 (7,5) | 2 (5,0) | 1 (2,5) |
| Нарушения ритма сердца | 2 (5,0) | 1 (2,5) | 1 (2,5) |
| Сердечная недостаточность | 1* (2,5) | — | 1* (2,5) |
| Интерстициальное поражение легких | 1 (2,5) | 1 (2,5) | — |
| Периферические отеки | 1 (2,5) | 1 (2,5) | — |
| Энцефалопатия | 1* (2,5) | 1* (2,5) | — |
| Другое | | | |
| Сонливость | 1 (2,5) | 1 (2,5) | — |
| Тревожно-депрессивное состояние | 1 (2,5) | 1 (2,5) | — |
| Пневмония | 1 (2,5) | 1 (2,5) | — |
| Желудочное кровотечение | 1* (2,5) | 1* (2,5) | — |
| Окклюзия артерии сетчатки глаза | 1 (2,5) | 1 (2,5) | — |
| Гидроторакс, гидроперикард по данным КТ | 1 (2,5) | 1 (2,5) | — |

* Серьезное нежелательное явление.

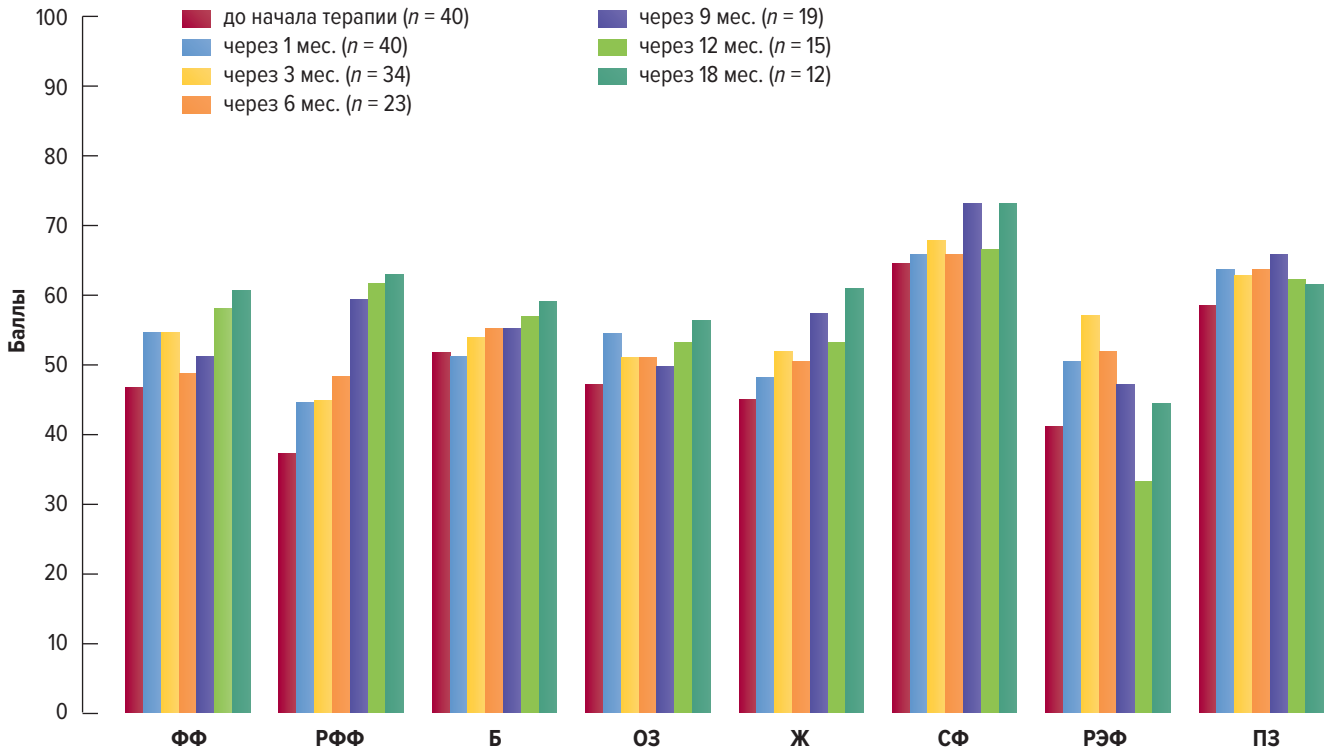


**Рис. 3.** Скорректированные средние показатели качества жизни (по шкалам опросника SF-36) у пациентов с р/р ММ до начала терапии IxaRd и в разные сроки наблюдения

Б — боль; Ж — жизнеспособность; ОЗ — общее здоровье; ПЗ — психическое здоровье; РФФ — ролевое физическое функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; СФ — социальное функционирование; ФФ — физическое функционирование.

**Fig. 3.** Adjusted mean quality-of-life scores (by SF-36) in r/r MM patients prior to IxaRd therapy and at different follow-up time-points

Б — pain; Ж — vitality; ОЗ — general health; ПЗ — mental health; РФФ — role-physical functioning; РЭФ — role-emotional functioning; СФ — social functioning; ФФ — physical functioning.

зателями по большинству шкал опросника SF-36. Статистически значимое улучшение физического функционирования наблюдали через 1 ($p$ = 0,038) и 12 мес. ($p$ = 0,015), а также через 18 мес. после начала терапии ($p$ < 0,001); ролевого физического функционирования — через 9 ($p$ = 0,007), 12 ($p$ = 0,004) и 18 мес. ($p$ = 0,008); общего здоровья — через 1 мес. ($p$ < 0,001); жизнеспособности — через 9 ($p$ < 0,001), 12 ($p$ = 0,048) и 18 мес. ($p$ = 0,001); психического здоровья — через 1 ($p$ = 0,036) и 9 мес. ($p$ = 0,032) соответственно. ИП качества жизни значимо увеличился через 1 мес. после начала терапии — 0,315 *vs* 0,271 балла ($p$ = 0,033). Кроме того, он был существенно выше через 9 и 18 мес., чем до начала терапии, — 0,376 и 0,475 *vs* 0,271 балла ($p$ = 0,035 и $p$ = 0,026 соответственно).

Как видно на рис. 3, улучшение показателей по шкалам физического функционирования, общего здоровья и психического здоровья отмечалось уже через 1 мес. после начала лечения. В дальнейшем у пациентов, которые продолжали участие в исследовании, не обнаружено существенного снижения ни одного показателя качества жизни по сравнению с исходными значениями. У пациентов, которых наблюдали в течение 18 мес. после начала лечения ($n$ = 12), улучшение качества жизни было статистически значимым по шкалам физического функционирования ($p$ < 0,001), ролевого физического функционирования ($p$ = 0,008) и жизнеспособности ($p$ = 0,001). Существенное улучшение отмечалось по шкалам ролевого физического функционирования и жизнеспособности (разница между значениями через 18 мес. терапии по сравнению с исходными составила 26 и 17 баллов соответственно). Изменения ролевого эмоционального и социального функционирования, а также уровня боли в процессе терапии IxaRd не были статистически значимыми ($p$ = 0,756, $p$ = 0,209 и $p$ = 0,402 соответственно). В то же время при анализе клинически значимых изменений, т. е. существенных для пациента, установлено, что снижение уровня боли по сравнению с исходным значением было клинически значимым через 6, 9, 12 и 18 мес. после начала терапии IxaRd (d rm: 0,33, 0,41, 0,33, 0,48); улучшение социального функционирования — через 3, 6, 9, 12 и 18 мес. (d rm: 0,31, 0,5, 0,75, 0,32, 0,47), а ролевого эмоционального функционирования — через 6 и 9 мес. (d rm: 0,63, 0,33).

Анализ профиля симптомов у пациентов с р/р ММ проводили на основании оценки частоты и выраженности симптомов по опроснику ESAS-R и ЦОШ покалывания кистей/стоп до начала и в разные сроки терапии IxaRd. На рис. 4 представлено распределение пациентов согласно наличию и выраженности симптомов до начала терапии IxaRd по данным опросника ESAS-R и ЦОШ покалывания кистей/стоп.

До начала терапии IxaRd все пациенты испытывали симптомы. Следует отметить, что у большинства больных (85 %) встречалось 5 и более из 9 анализируемых симптомов. У 85 % пациентов имелись симптомы с выраженностью 4 балла и более (существенно выраженные симптомы). Все симптомы (9/9) наблюдались у 30 % больных. Наиболее часто встреча-

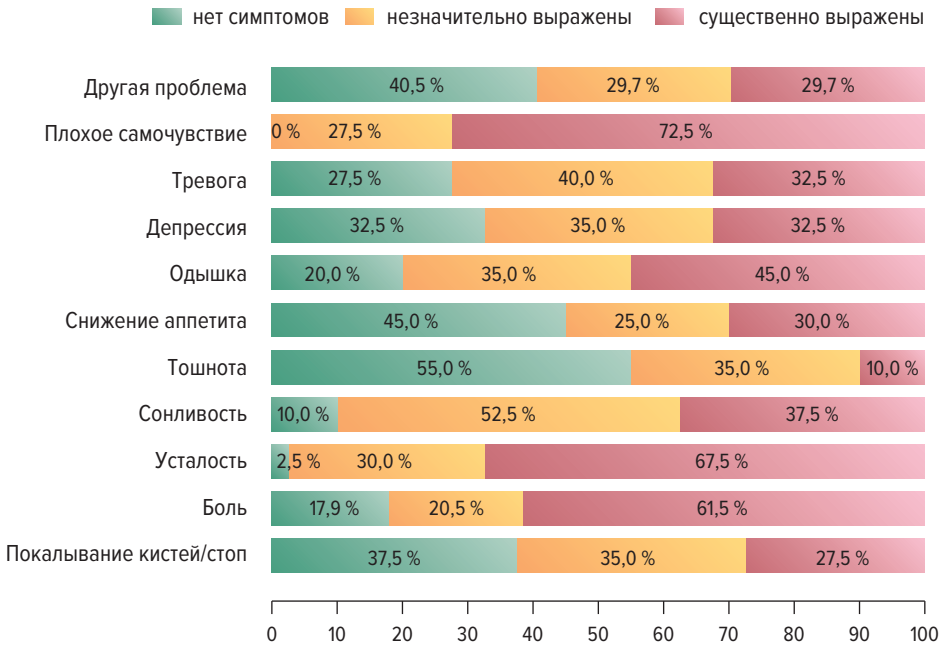


**Рис. 4.** Распределение пациентов с р/р ММ в соответствии с наличием и выраженностью симптомов до начала терапии IxaRd (по опроснику ESAS-R и ЦОШ покалывания кистей/стоп)

**Fig. 4.** Distribution of r/r MM patients according to the presence and severity of symptoms prior to IxaRd therapy (by ESAS-R and NRS for tingling in hands and feet)

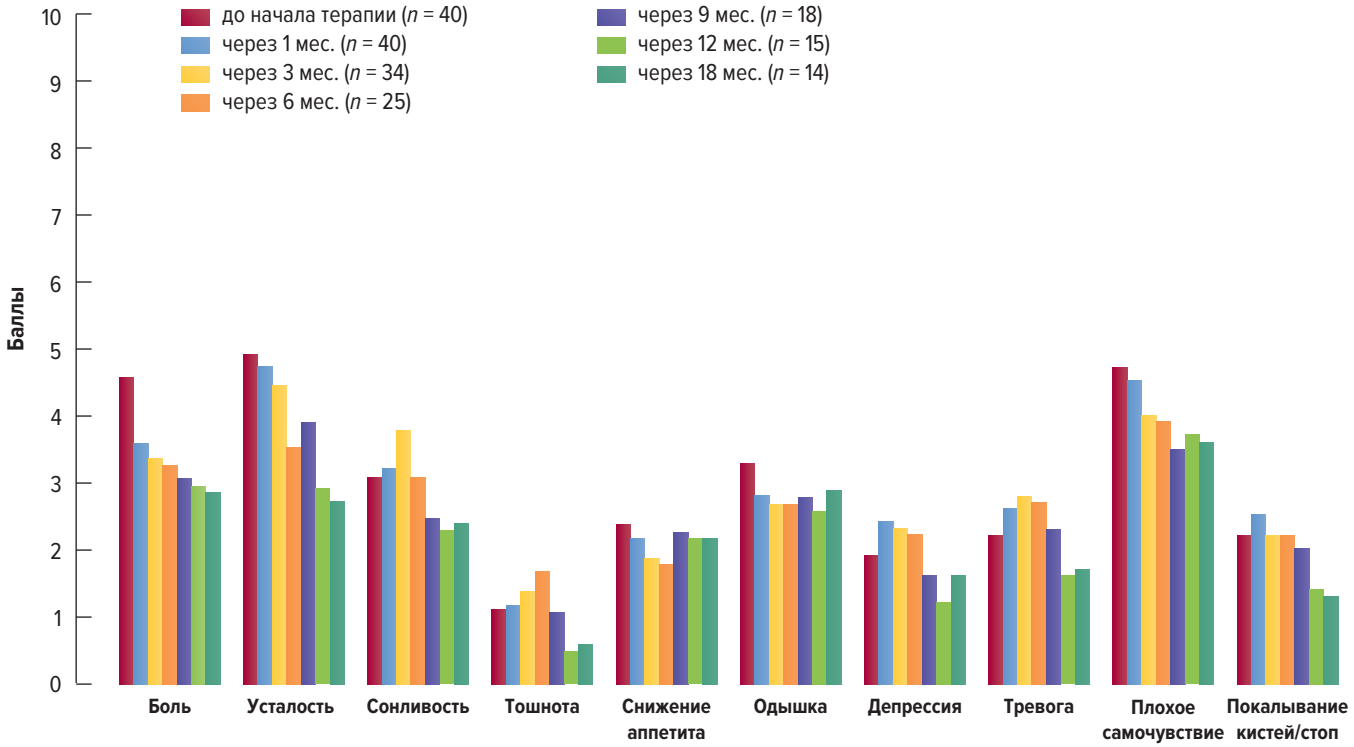


**Рис. 5.** Скорректированные средние показатели выраженности симптомов по опроснику ESAS-R и покалывания кистей/стоп по ЦОШ у пациентов с р/р ММ до и в разные сроки терапии IxaRd

**Fig. 5.** Adjusted mean symptom severity scores by ESAS-R and NRS for tingling in hands and feet in r/r MM patients prior to IxaRd therapy and at different on-therapy time-points

ющимися симптомами до начала лечения IxaRd были следующие: усталость (97,5 %), сонливость (90 %), боль (82 %), одышка (80 %). Все больные сообщали о плохом самочувствии. Из дополнительных проблем, на которые указывали пациенты с симптомами, отмечались запор ($n$ = 5), судороги ($n$ = 2), диарея ($n$ = 2), одышка ($n$ = 1), нарушение сердечного ритма ($n$ = 1), головная боль ($n$ = 1), боль в костях ($n$ = 1).

Наиболее выраженными были следующие симптомы: усталость (5,0 ± 2,4 балла), плохое самочувствие (4,7 ± 2,0 балла), боль (4,1 ± 2,6 балла), одышка (3,4 ± 3,0 балла), сонливость (3,1 ± 2,1 балла). Общий балл выраженности симптомов по опроснику ESAS-R до начала терапии IxaRd в среднем составил 31,1 ± 16,4 балла.

Анализ изменения выраженности симптомов в разные сроки терапии IxaRd в сравнении с показателями до начала лечения проводили с учетом возможного влияния пола, возраста и исходной выраженности симптомов. Скорректированные с учетом указанных

**Таблица 3.** Доля пациентов с рецидивами/рефрактерной ММ, у которых уменьшилась выраженность актуальных симптомов в разные сроки терапии по схеме IxaRd

| Симптом | Число пациентов, *n* (%) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Через 1 мес. | Через 3 мес. | Через 6 мес. | Через 9 мес. | Через 12 мес. | Через 18 мес. |
| Боль | 13 (35,1) | 15 (44,1) | 11 (52,4) | 10 (58,8) | 9 (69,2) | 8 (72,7) |
| Усталость | 15 (37,5) | 17 (48,6) | 13 (59,1) | 9 (50,0) | 9 (64,3) | 9 (75,0) |
| Сонливость | 14 (35,9) | 16 (45,7) | 9 (40,9) | 7 (41,2) | 7 (50,0) | 7 (58,3) |
| Одышка | 16 (40,0) | 17 (48,6) | 10 (45,5) | 7 (38,9) | 5 (35,7) | 5 (41,7) |

факторов средние для выраженности симптомов по опроснику ESAS-R и ЦОШ покалывания кистей/стоп до и в разные сроки терапии IxaRd представлены на рис. 5.

В целом у пациентов, которые получали терапию IxaRd и продолжали участие в исследовании, отмечалось существенное уменьшение выраженности боли на всех сроках терапии (через 1 мес., $p = 0{,}022$; через 3 мес., $p = 0{,}024$; через 6 мес., $p = 0{,}020$; через 9 мес., $p = 0{,}002$; через 12 мес., $p = 0{,}001$; через 18 мес., $p = 0{,}004$), усталости (через 6 мес., $p = 0{,}001$; через 12 мес., $p = 0{,}003$; через 18 мес., $p = 0{,}007$) и тошноты (через 12 мес., $p = 0{,}029$) по сравнению с исходными значениями. Выраженность такой проблемы, как плохое самочувствие, была статистически значимо ниже через 6 ($p = 0{,}031$), 9 ($p = 0{,}002$), 12 ($p = 0{,}003$) и 18 мес. ($p = 0{,}001$) после начала лечения по сравнению с исходным уровнем. Показатели сонливости, снижения аппетита, одышки, депрессии, тревоги и покалывания кистей/стоп оставались без существенных изменений. Общий балл по ESAS-R был значимо ниже через 9, 12 и 18 мес. после начала лечения, чем до его начала (24,2 балла через 9 мес. *vs* 31,1 балла до начала лечения, $p = 0{,}011$; через 12 и 18 мес. — 21,6 и 20,5 *vs* 31,1 балла, $p = 0{,}002$).

Дополнительно оценивали долю пациентов, у которых наблюдалось уменьшение выраженности актуальных до начала терапии IxaRd симптомов в разные сроки лечения по сравнению с исходным их уровнем (табл. 3). Согласно данным по опроснику ESAS-R, до начала терапии IxaRd актуальными, т. е. наиболее часто встречающимися и выраженными симптомами, были боль, усталость, сонливость и одышка.

Как видно из данных табл. 3, уже через 1 мес. терапии IxaRd более чем у $^1/_3$ пациентов уменьшилась выраженность боли, усталости и сонливости. В дальнейшем в процессе лечения происходило заметное увеличение доли пациентов, у которых снижался уровень выраженности этих симптомов. Что касается одышки, степень ее выраженности снизилась через 1 мес. лечения у 40 % пациентов. То же самое наблюдалось через 18 мес. лечения.

Кроме того, изучали распределение пациентов согласно степени удовлетворенности лечением в целом в разные сроки терапии по схеме IxaRd — через 1, 3, 6, 9, 12 и 18 мес. (рис. 6).

Подавляющее большинство пациентов (87,5 %) подтвердили, что удовлетворены лечением в целом. У всех пациентов, которые отметили, что в целом не удовлетворены лечением ($n = 5$; 12,5 %), были зарегистрированы побочные эффекты терапии разной степени тяжести, а также зафиксировано прогрессирование болезни в первые 3 мес. лечения IxaRd.

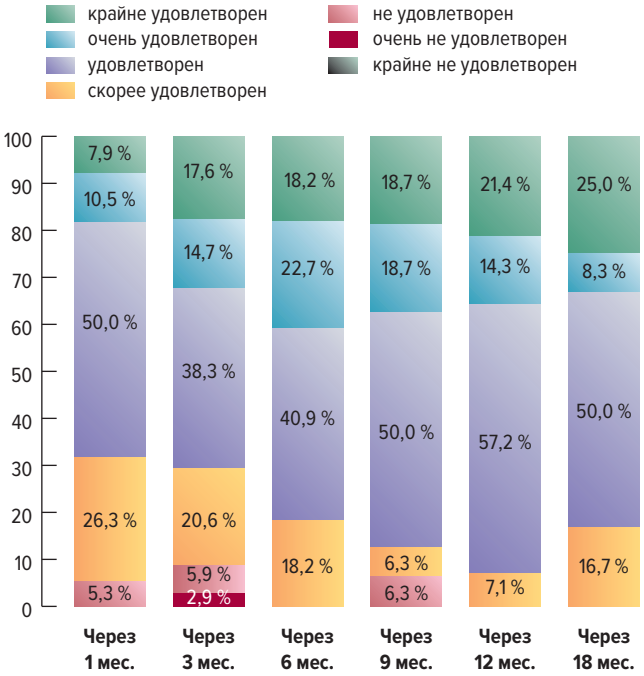


**Рис. 6.** Распределение пациентов согласно удовлетворенности лечением в целом в разные сроки терапии по схеме IxaRd

**Fig. 6.** Distribution of patients according to general treatment satisfaction at different time-points of IxaRd treatment

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время за счет появления новых современных подходов к терапии р/р ММ удается достичь существенного прорыва в достижении контроля над заболеванием с увеличением продолжительности жизни у этой сложной категории пациентов [4, 10–14]. Современные диагностика и терапия ММ в реальной клинической практике привели к значительному снижению смертности от данного заболевания, в т. ч. в Российской Федерации [40]. Лечение р/р ММ — жизненно важный аспект ведения пациентов в целом и критическая область биологических и клинических исследований [2, 3, 41]. Постулируется, что длительная непрерывная терапия р/р ММ до прогрессирования опухоли представляет собой новую стратегию оптимального лечения, направленную на эрадикацию минимальной остаточной болезни и достижение глубокого продолжительного ответа с конечной целью улучшить показатели ВБП и ОВ [4, 41, 42]. Трехкомпонентный режим пероральной терапии иксазомибом в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (IxaRd) является одним из вариантов

лечения р/р ММ с доказанной эффективностью и удовлетворительной переносимостью [16–18]. Эти данные также подтверждены результатами исследований в условиях реальной клинической практики, выполненных в ряде стран [21–25].

Следует отметить, что в настоящее время при оценке эффективности и безопасности нового метода лечения целесообразным представляется также учет мнения пациента, что в полной мере позволяет использовать метод оценки качества жизни. Информация об эффективности и безопасности терапии IxaRd с учетом данных, полученных напрямую от пациентов, в условиях клинической практики является ценным дополнением к результатам клинических исследований и обеспечивает достижение пациент-ориентированных результатов [4, 25, 42, 43].

В результате настоящего пилотного исследования, выполненного в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации, проведена комплексная оценка эффективности и безопасности терапии IxaRd в качестве второй и последующих линий у пациентов с р/р ММ. Впервые осуществлен полноформатный анализ результатов лечения IxaRd у больных р/р ММ на основании как клинических данных, так и информации, полученной напрямую от пациентов. При анализе данных клинического ответа на терапию IxaRd установлено, что при медиане длительности лечения 7,5 мес. ОО, включающий сПО + ПО + охЧО + ЧО, составил 46,2 % (95% ДИ 30,6–61,8 %). Частота ОО, включающего малый ответ (сПО + ПО + охЧО + ЧО + МО), — 71,8 % (95% ДИ 57,7–85,9 %), медиана длительности ответа — 16,3 мес. (95% ДИ 15,4–17,3 мес.). Медиана ВБП составила 10,6 мес. (95% ДИ 6,3–16,3 мес.), 1-летняя ВБП — 47,6 % (95% ДИ 32–63 %). Медиана ОВ не достигнута; 1-летняя ОВ от начала терапии IxaRd составила 85,2 % (95% ДИ 71–99 %). Полученные результаты соответствуют опубликованным ранее данным исследований, выполненных в Венгрии [25] и Китае [23] в условиях реальной клинической практики, и свидетельствуют о достаточно высокой эффективности терапии IxaRd у больных р/р ММ.

В ходе данного исследования, приближенного к условиям реальной клинической практики, различные НЯ на фоне терапии IxaRd зарегистрированы у 55 % пациентов. Самыми частыми НЯ были анемия, усталость, тошнота, диарея, боль в спине, тромбоцитопения. НЯ III–IV степени зарегистрированы у 17,5 % пациентов; СНЯ, связанные с терапией IxaRd, — у 3 (7,5 %). В целом полученные результаты характеризуют удовлетворительный профиль безопасности терапии IxaRd в условиях реальной практики и сопоставимы с опубликованными данными наблюдательных исследований в других странах [23, 25].

Важным преимуществом настоящего исследования, обусловливающим научную и практическую ценность результатов, является использование информации, полученной напрямую от пациентов. Впервые в условиях отечественной клинической практики проведен полноформатный анализ результатов лечения р/р ММ на основании не только клинических данных, но и с учетом информации о качестве жизни больных. Продемонстрировано улучшение качества жизни и уменьшение выраженности актуальных симптомов у больных р/р ММ в процессе терапии IxaRd. В течение 18 мес. лечения установлена выраженная положительная динамика физического функционирования и жизнеспособности, а также существенное уменьшение выраженности боли, усталости и тошноты. Следует отдельно отметить, что большинство пациентов (87,5 %) в целом были удовлетворены трехкомпонентным режимом терапии IxaRd.

Среди перспективных направлений дальнейших исследований отметим анализ клинической эффективности и качества жизни больных р/р ММ, получающих терапию IxaRd, в зависимости от количества линий предшествующей терапии, наличия цитогенетических аномалий и других факторов, а также определение предикторов эффективного контроля над заболеванием и оценку периода времени с удовлетворительным качеством жизни в процессе лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные об объективном ответе и его длительности, а также показатели ОВ и ВБП свидетельствуют о достаточно высокой эффективности терапии IxaRd у пациентов с р/р ММ в условиях реальной клинической практики. Профиль безопасности терапии IxaRd у больных р/р ММ оказался приемлемым и сопоставимым с результатами клинических исследований, а также данными, полученными в условиях реальной клинической практики в других странах. НЯ/СНЯ разной степени тяжести выявлены у 55 % пациентов. Доля больных, имеющих НЯ III–IV степени, составила 17,5 %.

Продемонстрировано положительное влияние терапии IxaRd на разные аспекты качества жизни больных р/р ММ. В большей степени положительные изменения касались ролевого физического функционирования и жизнеспособности, в процессе терапии IxaRd также существенно уменьшилась выраженность таких актуальных симптомов при р/р ММ, как боль и усталость. Большинство пациентов отметили удовлетворенность трехкомпонентным режимом терапии IxaRd.

В целом результаты данного пилотного исследования позволили продемонстрировать эффективность и безопасность трехкомпонентного перорального режима терапии IxaRd у пациентов с р/р ММ с точки зрения пациентов и врачей. Полученные данные об изменении качества жизни и спектра симптомов на фоне IxaRd в реальной клинической практике свидетельствуют о важности учета мнения пациента при оценке эффективности проводимого лечения р/р ММ.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено Межнациональным центром исследования качества жизни (спонсор иссле-

дования) при финансовой поддержке компании ООО «Такеда Фармасьютикалс».

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** Т.И. Ионова, Т.П. Никитина.
**Сбор и обработка данных:** Ю.Б. Кочкарева, М.Н. Широкова, А.Н. Леванов, А.В. Копылова, О.Ю. Ли, Т.А. Митина, П.И. Симашова, Л.В. Анчукова, Е.Н. Бабич, С.А. Волкова, Д.Б. Дашеева, С.К. Дубов, Т.В. Есенина, Л.Е. Иванова, Т.Л. Кравчук, Е.В. Римашевская, М.Т. Савинова, Н.О. Сараева.
**Предоставление материалов исследования:** О.Ю. Виноградова, К.Д. Капланов, Т.В. Шелехова, О.А. Рукавицын, М.В. Демченкова, В.В. Птушкин.
**Анализ и интерпретация данных:** Т.И. Ионова, Т.П. Никитина, Н.М. Порфирьева.
**Подготовка рукописи:** все авторы.
**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


**1.** Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. и др. Множественная миелома. Современная онкология. 2020;22(4):6–28. doi: 10.26442/18151434.2020.4.200457.

[Mendeleeva LP, Votiakova OM, Rekhtina IG., et al. Multiple myeloma. Journal of Modern Oncology. 2020;22(4):6–28. doi: 10.26442/18151434.2020.4.200457. (In Russ)]

**2.** Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(3):309–22. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014.

**3.** Costa LJ, Omel J, Brown EE. Recent Trends in Multiple Myeloma Incidence and Survival By Age, Race and Ethnicity in the US. Blood. 2016;128(22):4774. doi: 10.1182/blood.V128.22.4774.4774.

**4.** Bazarbachi AH, Al Hamed R, Malard F, et al. Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview. Leukemia. 2019;33:2343–57. doi: 10.1038/s41375-019-0561-2.

**5.** Novik A, Salek S, Ionova T (eds). Guidelines. Patient-reported outcomes in hematology. Genoa: Forum service editore; 2012. 203 p.

**6.** Sonneveld P, Verelst SG, Lewis P, et al. Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. Leukemia. 2013;27(10):1959–69. doi: 10.1038/leu.2013.185.

**7.** Kvam AK, Waage A. Health-related quality of life in patients with multiple myeloma – does it matter? Haematologica. 2015;100(6):704–5. doi: 10.3324/haematol.2015.127860.

**8.** Nielsen LK, Jarden M, Andersen CL, et al. A systematic review of health-related quality of life in longitudinal studies of myeloma patients. Eur J Haematol. 2017;99(1):3–17. doi: 10.1111/ejh.12882.

**9.** Galinsky J, Richard S. Patient Reported Outcome Measures (PROMs) in myeloma: are they fit for the future? 2018. Myeloma UK; 2018.

**10.** Sonneveld P, De Witb E, Moreau P. How have evolutions in strategies for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma translated into improved outcomes for patients? Cri Rev Oncol Hematol. 2017;112:153–70. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.02.007.

**11.** Cook G, Zweegman S, Mateos MV, et al. A question of class: treatment options for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Crit Rev Oncol Hematol. 2018;121:74–89. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.11.016.

**12.** Tabayashi T. Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient. Rinsho Ketsueki. 2019;60(9):1257–64. doi: 10.11406/rinketsu.60.1257.

**13.** Рехтина И.Г., Менделеева Л.П. Эффективность помалидомидсодержащих программ у больных множественной миеломой при рефрактерности к леналидомиду. Онкогематология. 2019;14(1):8–13. doi: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-8-13.

[Rekhtina IG, Mendeleeva LP. Efficiency of pomalidomide therapy in patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide. Oncohematology 2019;14(1):8–13. doi: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-8-13. (In Russ)]

**14.** Жеребцова В.А., Воробьев В.И., Гемджян Э.Г. и др. Карфилзомиб, леналидомид и дексаметазон в терапии рецидивов и рефрактерного течения множественной миеломы в реальной клинической практике. Терапевтический архив. 2021;93(7):785–92. doi: 10.26442/00403660.2021.07.200956.

[Zherebtsova VA, Vorobyev VI, Gemdzhian EG, et al. Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients: the real-life experience. Terapevticheskii arkhiv. 2021;93(7):785–92. doi: 10.26442/00403660.2021.07.200956. (In Russ)]

**15.** Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016;374(17):1621–34. doi: 10.1056/NEJMoa1516282.

**16.** Brayer J, Baz R. The potential of ixazomib, a second generation proteasome inhibitor, in the treatment of multiple myeloma. Ther Adv Hematol. 2017;8(7):209–20. doi: 10.1177/2040620717710171.

**17.** Richardson PG, Kumar S, Laubach JP, et al. New developments in the management of relapsed/refractory multiple myeloma – the role of ixazomib. J Blood Med. 2017;8:107–21. doi: 10.2147/jbm.s102328.

**18.** Семочкин С.В. Иксазомиб в лечении рецидивирующей множественной миеломы. Медицинский совет. 2018;10:84–91. doi: 10.21518/2079-701X-2018-10-84-91.

[Semochkin SV. Ixazomib in the treatment of relapsed multiple myeloma. Meditsinskiy sovet. 2018;10:84–91. doi: 10.21518/2079-701X-2018-10-84-91. (In Russ)]

**19.** Ludwig H, Ponisch W, Knop S, et al. Quality of life in patients with relapsed/refractory multiple myeloma during ixazomib-thalidomide-dexamethasone induction and ixazomib maintenance therapy and comparison to the general population. Leuk Lymphoma. 2020;61(2):377–86. doi: 10.1080/10428194.2019.1666381.

**20.** Пядушкина Е.А., Деркач Е.В., Игнатьева В.И. и др. Организационно-экономические аспекты применения триплетов в терапии рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы в условиях российского здравоохранения. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021;14(2):136–50. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.098.

[Pyadushkina EA, Derkach EV, Ignatyeva VI, et al. Organizational and economic aspects of triplet therapy of relapsed/refractory multiple myeloma in the Russian healthcare setting. FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2021;14(2):136–50. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.098. (In Russ)]

**21.** Davies F, Rifkin R, Costello C, et al. Real-world comparative effectiveness of triplets containing bortezomib (B), carfilzomib (C), daratumumab (D), or ixazomib (I) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) in the US Ann Hematol. 2021;100:2325–37. doi: 10.1007/s00277-021-04534-8.

**22.** Terpos E, Ramasamy K, Maouche N, et al. Real-world effectiveness and safety of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Ann Hematol. 2020;99(5):1049–61. doi: 10.1007/s00277-020-03981-z.

**23.** Yang Y, Xia ZJ, Zhang WH, et al. The efficacy and safety profile of ixazomib/lenalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: a multicenter real-world study in China. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2021;42(8):628–34. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.08.003.

**24.** Hajek R, Minarik J, Straub J, et al. Ixazomib-lenalidomide-dexamethasone in routine clinical practice: effectiveness in relapsed/refractory multiple myeloma. Future Oncol. 2021;17(19):2499–512. doi: 10.2217/fon-2020-1225.

**25.** Varga G, Nagy Z, Demeter J, et al. Real World Efficacy and Safety Results of Ixazomib Lenalidomide and Dexamethasone Combination in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Data Collected from the Hungarian Ixazomib Named Patient Program. Pathol Oncol Res. 2019;25(4):1615–20. doi: 10.1007/s12253-019-00607-2.

**26.** Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Гематология и трансфузиология. 2016;61(1, прил. 2):1–24. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-S2-1-24.

[Mendeleeva LP, Votyakova OM, Pokrovskaya OS, et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of multiple myeloma. Gematologiya i transfuziologiya. 2016;61(1, Suppl 2):1–24. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-S2-1-24. (In Russ)]

**27.** Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measure myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer. 1975;36(3):842–54. doi: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cncr2820360303>3.0.co;2-u.

**28.** Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2005;23(15):3412–20. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242.

**29.** Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood. 2011;117(18):4691–5. doi: 10.1182/blood-2010-10-299487.

**30.** Common Terminology Criteria for Adverse Evens (CTCAE 4) Version 4.0. Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE4.032010-06-14QuickReference5x7.pdf (accessed 28.03.2022).

**31.** Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373–83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.

**32.** Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. User's manual for medical outcomes study (MOS) core measures of health-related quality of life. RAND Corporation, 1995; MR-162-RC. Available from: www.rand.org (accessed 28.03.2022).

**33.** Novik AA, Ionova TI, Kishtovich AV, et al. Stratification of patients using QoL parameters by the method of integral profiles. Quality Life Res. 2003;12(7):770.

**34.** Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, et al. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method of the assessment of palliative care patients. J Palliat Care. 1991;7:6–9.

**35.** Watanabe SM, Nekolaichuk C, Beaumont C, et al. A multi-centre comparison of two numerical versions of the Edmonton Symptom Assessment System in palliative care patients. J Pain Symptom Manage. 2011;41(2):456–68. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.04.020.

**36.** Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. Health Qual Life Outcomes. 2004;2:12. doi: 10.1186/1477-7525-2-12.

**37.** Morris SB, DeShon RP. Combining effect size estimates in meta-analysis with repeated measures and independent-groups designs. Psychol Methods. 2002;7(1):105–25. doi: 10.1037/1082-989x.7.1.105.

**38.** Angst F, Aeschlimanna A, Angst J. The minimal clinically important difference raised the significance of outcome effects above the statistical level, with methodological implications for future studies. J Clin Epidemiol. 2017;82:128–36. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.11.016.

**39.** Revicki D, Hays RD, Cella DE, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. J Clin Epidemiol. 2008;61(2):102–9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.03.012.

**40.** Виноградова О.Ю., Птушкин В.В., Черников М.В. и др. Эпидемиология множественной миеломы в городе Москва. Терапевтический архив. 2019;91(7):83–92. doi: 10.26442/00403660.2019.07.000305.

[Vinogradova OYu, Ptushkin VV, Chernikov MV, et al. Epidemiology of multiple myeloma in city Moscow. Terapevticheskii arkhiv. 2019;91(7):83–92. doi: 10.26442/00403660.2019.07.000305. (In Russ)]

**41.** Семочкин С.В. Длительная непрерывная терапия как новая стратегия лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы. Онкогематология. 2020;15(2):29–41. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-29-41.

[Semochkin SV. Long-term continuous treatment as a new strategy for relapsed or refractory multiple myeloma. Oncohematology. 2020;15(2):29–41. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-29-41. (In Russ)]

**42.** Семочкин С.В. Новые ингибиторы протеасомы в терапии множественной миеломы. Онкогематология. 2019;14(2):29–40. doi: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40.

[Semochkin SV. New proteasome inhibitors in the management of multiple myeloma. Oncohematology. 2019;14(2):29–40. doi: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40. (In Russ)]

**43.** Pozzi S, Bari A, Pecherstorfer M, Vallet S. Management of Adverse Events and Supportive Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Cancers. 2021;13(19):4978. doi: 10.3390/cancers13194978.