

## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-2-145-152>

### Анти-CD38-антитела в монотерапии у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением множественной миеломы: реальная клиническая практика и результаты клинических исследований

**М.А. Ульянова**<sup>1</sup>, **В.И. Воробьев**<sup>1</sup>,  
**Л.А. Быченкова**<sup>2</sup>, **С.В. Семочкин**<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», пр-т Луначарского, д. 45, корп. 2А, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194291

<sup>2</sup> ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

<sup>3</sup> МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2-й Боткинский пр-д, д. 3, Москва, Российская Федерация, 125284

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

## РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ.** Оценить собственный опыт применения анти-CD38 моноклональных антител (МКА) при рецидивах и рефрактерном течении множественной миеломы (р/р ММ) в популяции пациентов, принимавших участие в международных клинических исследованиях (КИ), и больных из реальной клинической практики (РКП).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В настоящее ретроспективное исследование включено 63 пациента (43 мужчины, 20 женщин) с р/р ММ, которым в период с 2016 по 2020 г. проводилась монотерапия даратумумабом или изатуксимабом. Больные были в возрасте 44–80 лет, медиана ко времени начала оцениваемой терапии составила 65 лет. В пределах анализируемой когорты 24 пациента участвовали в международных многоцентровых КИ (даратумумаб в/в получали 14 из них, даратумумаб п/к — 5, изатуксимаб в/в — 5). В РКП использовался только даратумумаб в/в у всех 39 больных. Медиана количества линий предшествующей терапии во всей когорте составила 4 (диапазон 1–10), в группе КИ — 5 (диапазон 2–10),

## LYMPHOID TUMORS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-2-145-152>

### Anti-CD38 Antibodies in Monotherapy for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Clinical Practice and Results of Clinical Trials

**M.A. Ulyanova**<sup>1</sup>, **V.I. Vorobyev**<sup>1</sup>,  
**L.A. Bychenkova**<sup>2</sup>, **S.V. Semochkin**<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Leningrad Regional Clinical Hospital, 45 korp. 2A Lunacharskogo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 194291

<sup>2</sup> SP Botkin Moscow Multispecialty Research Clinical Center, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

<sup>3</sup> PA Gertsen Moscow Oncology Research Institute, branch of the NMRC of Radiology, 3 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

<sup>4</sup> NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova ul., Moscow, Russian Federation, 117997

## ABSTRACT

**AIM.** To assess the personal experience with the use of anti-CD38 monoclonal antibodies (mAb) for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma (R/R MM) patients enrolled in the international clinical trials (CT) as well as those treated in real-world clinical practice (RWCP).

**MATERIALS & METHODS.** The present retrospective study includes 63 R/R MM patients (43 men and 20 women) who received daratumumab or isatuximab monotherapy from 2016 to 2020. The age of patients was 44–80 years; the median time by the start of the therapy to be assessed was 65 years. The analyzed cohort included 24 patients enrolled in the international multi-center CTs (daratumumab IV was administered to 14, daratumumab SC was given to 5, and isatuximab IV was applied in 5 of them). In RWCP, all 39 patients received daratumumab IV. The median number of prior therapy lines in the total cohort was 4 (range 1–10), in the CT group it was 5 (range 2–10), and in the RWCP group it was 4 (range 1–7). Resistance to bortezomib and lenalidomide occurred essentially in all patients under this study.

в группе РКП — 4 (диапазон 1–7). Рефрактерность к бортезомибу и леналидомиду была зафиксирована практически у всех пациентов, включенных в исследование.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** При медиане наблюдения 20 мес. (диапазон 1–62 мес.) общий ответ составил 50 % в группе КИ и 29,3 % в группе РКП ( $p = 0,094$ ). Показатель 2-летней выживаемости без прогрессирования в указанных группах пациентов был 16,7 и 2,6 % соответственно ( $p = 0,052$ ). В группе КИ 2-летняя общая выживаемость документирована на уровне  $54,2 \pm 10,2$  (медиана 26,5 мес.) vs  $34,6 \pm 7,8$  % (медиана 17 мес.) в группе РКП (отношение рисков 0,47;  $p = 0,022$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты монотерапии анти-CD38 МКА у пациентов из группы РКП уступают таковым, полученным у больных в международных многоцентровых КИ. Несмотря на дальнейшее совершенствование подходов к лечению р/р ММ, за монотерапией анти-CD38 МКА сохраняется определенная ниша. Это пациенты с большим числом линий предшествующей терапии, истощенными резервами костномозгового кроветворения и накопленной органной токсичностью, когда назначение интенсивных триплетов может сопровождаться чрезмерной токсичностью. Инфузионные реакции, связанные с применением даратумумаба или изатуксимаба, возникают в основном при первом введении препарата и не превышают I–II степени тяжести. Переход с в/в формы даратумумаба на п/к позволяет сократить время введения препарата с нескольких часов до 3–5 мин и существенно снизить частоту инфузионных реакций.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** множественная миелома, даратумумаб, изатуксимаб, клинические исследования, реальная клиническая практика.

**Получено:** 14 декабря 2024 г.

**Принято в печать:** 10 марта 2025 г.

*Для переписки:* Маргарита Андреевна Ульянова, пр-т Луначарского, д. 45, корп. 2А, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194291; тел.: +7(968)654-91-96; e-mail: uyanova.rita@mail.ru

*Для цитирования:* Ульянова М.А., Воробьев В.И., Быченкова Л.А., Семочкин С.В. Анти-CD38-антитела в монотерапии у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением множественной миеломы: реальная клиническая практика и результаты клинических исследований. Клиническая онкогематология. 2025;18(2):145–52. doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-2-145-152.

**RESULTS.** With the follow-up median of 20 months (range 1–62 months), overall response was 50 % in the CT group and 29.3 % in the RWCP group ( $p = 0.094$ ). The 2-year progression-free survival in these groups of patients was 16.7 and 2.6 %, respectively ( $p = 0.052$ ). In the CT group, the 2-year overall survival was reported to be  $54.2 \pm 10.2$  % (median 26.5 months) vs.  $34.6 \pm 7.8$  % (median 17 months) in the RWCP group (hazard ratio 0.47;  $p = 0.022$ ).

**CONCLUSION.** The outcomes of anti-CD38 mAb monotherapy in the RWCP group lag behind those in patients enrolled in the international multi-center CTs. Although approaches to R/R MM treatment continue to be improved, anti-CD38 mAb monotherapy provides a certain treatment niche for heavily pretreated patients with bone marrow hematopoietic exhaustion and cumulative organ toxicity in cases when administration of intensive triplets can cause hypertoxicity. Infusion-related reactions associated with daratumumab or isatuximab mostly occur on their first administration and are not worse than grade 1/2. A switch from IV to SC daratumumab shortens the administration time from a few hours to 3–5 minutes and considerably reduces the incidence of infusion-related reactions.

**KEYWORDS:** multiple myeloma, daratumumab, isatuximab, clinical trials, real-world clinical practice.

**Received:** December 14, 2024

**Accepted:** March 10, 2025

*For correspondence:* Margarita Andreevna Ulyanova, 45 korp. 2A Lunacharskogo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 194291; Tel.: +7(968)654-91-96; e-mail: uyanova.rita@mail.ru

*For citation:* Ulyanova M.A., Vorobyev V.I., Bychenkova L.A., Semochkin S.V. Anti-CD38 Antibodies in Monotherapy for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Clinical Practice and Results of Clinical Trials. Clinical oncohematology. 2025;18(2):145–52. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-2-145-152.

## ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) — клональное заболевание, характеризующееся прогрессирующей пролиферацией опухолевых плазматических клеток с последовательным накоплением в геноме вторичных хромосомных aberrаций и точечных мутаций [1]. Заболеваемость ММ в странах Западной Европы и США колеблется в пределах 5–7 случаев на 100 000 населения в год, составляя около 1 % всех злокачественных новообразований и 10–15 % опухолей системы крови [2, 3]. В России в зависимости от региона регистрируется 1,5–3,7 нового случая ММ на 100 000 населения [4].

У абсолютного большинства пациентов, несмотря на самые современные режимы лечения ММ, неизбежно развиваются рецидивы или отмечается прогрессирование [5]. С каждой последующей линией терапии сокращается длительность ответа и теряется часть больных в результате прогрессирования опухоли, осложнений и конкурирующих заболеваний. До появления в широкой клинической практике следующих поколений ингибиторов протеасом (карфилзомиб, иксазомиб), иммуномодулирующих средств (помалидомид) и лечебных моноклональных антител (даратумумаб, изатуксимаб, элутузумаб) при развитии рефрактерности к бортезомибу и

Таблица 1. Распределения пациентов по группам терапии

Параметр	Клиническое исследование			Реальная клиническая практика
	ММУ3010	COLUMBA (ММУ3012)	SAR650984	
Препарат	Dara	Dara	Isa	Dara
Способ введения, n				
Внутривенная инфузия	7 (11 %)	7 (11 %)	5 (8 %)	39 (62 %)
Подкожное введение	0 (0 %)	5 (8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Dara — даратумумаб; Isa — изатуксимаб.

леналидомиду (двойная рефрактерность) медиана общей выживаемости пациентов с ММ не превышала 9 мес. [6]. В настоящее время исследуется большое количество новых схем противоопухолевой терапии для получения максимального контроля над заболеванием и увеличения выживаемости [7, 8]. Тактика выбора очередной линии терапии при рецидивах и/или рефрактерной ММ (р/р ММ) становится все более сложной задачей, поскольку не существует четкого понимания оптимальной последовательности реализации отдельных опций лечения. Проблема терапии у пациентов с двойной рефрактерностью по-прежнему остается достаточно острой.

Первое моноклональное антитело (МКА), направленное против антигена CD38, даратумумаб было зарегистрировано в России в 2017 г. для клинического использования в монорежиме у взрослых пациентов с р/р ММ, которые ранее получали ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты (immunomodulatory drugs, IMiD) и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания при предшествующей терапии. В последующем для даратумумаба был зарегистрирован широкий ряд терапевтических комбинаций с ингибиторами протеасом и IMiD как у пациентов с впервые диагностированной (DVMP, DRd, DVTd), так и р/р ММ (DVd, DRd, DKd, DPd) [9]. В 2020 г. в России при р/р ММ стало доступно второе анти-CD38 МКА изатуксимаб в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном (Isa-Pd) или карфилзомибом и дексаметазоном (Isa-Kd) [10]. В качестве монотерапии изатуксимаб не регистрировался.

В рамках международных многоцентровых клинических исследований (КИ) ряд клиник России участвовал в 3 протоколах по монотерапии анти-CD38 МКА у пациентов с р/р ММ: ММУ3010 — многоцентровое исследование раннего доступа к даратумумабу [11], COLUMBA (ММУ3012) — многоцентровое открытое рандомизированное исследование монотерапии даратумумабом п/к и в/в (III фаза) [12] и SAR650984 — многоцентровое открытое рандомизированное исследование изатуксимаба в монотерапии и в комбинации с дексаметазоном (II фаза) [13]. Таким образом, помимо применения анти-CD38 МКА в реальной клинической практике (РКП) в России накоплен большой опыт реализации подобной опции в рамках международных многоцентровых КИ.

Исходя из сказанного выше, **цель данной работы** заключается в анализе собственного опыта применения анти-CD38 МКА (даратумумаб, изатуксимаб) в монорежиме у пациентов с р/р ММ, принимавших участие в международных КИ и из РКП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее ретроспективное исследование включено 63 пациента (43 мужчины, 20 женщин) с р/р ММ, которым в период с 17.06.2016 по 29.06.2020 г. нами была инициирована монотерапия анти-CD38 МКА (даратумумаб — 58, изатуксимаб — 5).

Все пациенты имели подтвержденный диагноз ММ в соответствии с критериями Международной рабочей группы по множественной миеломе (International Myeloma Working Group, IMWG) [14]. Ключевым критерием участия больных в обсуждаемых КИ было наличие в анамнезе не менее 3 линий предшествующего лечения, включавших ингибиторы протеасом и IMiD, или рефрактерность к обоим препаратам. Пациенты ранее не получали анти-CD38 МКА. Во всех наблюдениях ко времени начала терапии были констатированы рецидивы или прогрессирование ММ. Распределение пациентов по протоколам лечения представлено в табл. 1.

Даратумумаб назначали в дозе 1800 мг в виде п/к инъекции или 16 мг/кг в/в еженедельно (циклы 1–2), каждые 2 нед. (циклы 3–6) и каждые 4 нед. на всем протяжении последующего лечения (циклы 7+). Изатуксимаб вводили в дозе 20 мг/кг в/в в 1, 8, 15 и 22-й день (цикл 1), далее — в той же дозе в 1-й и 15-й дни во всех последующих циклах (циклы 2+). Длительность цикла — 28 дней. Терапия проводилась до прогрессирования ММ, отзыва информированного согласия или развития неприемлемой токсичности.

Для предупреждения инфузионных реакций за 1–3 ч до введения даратумумаба назначали метилпреднизолон в дозе 100 мг, парацетамол 650–1000 мг и дифенгидрамин 25–50 мг. С целью профилактики развития отсроченных реакций на следующий день после введения даратумумаба проводилась постмедикация метилпреднизолоном в дозе 20–100 мг, если этого требовала клиническая ситуация. В исследовании SAR650984 профилактику инфузионных реакций проводили за 15–30 мин до инфузии изатуксимаба. Стандартная премедикация включала метилпреднизолон 100 мг, дифенгидрамин 25–50 мг, ранитидин 50 мг и парацетамол 650–1000 мг. Пациентам с высоким риском инфузионных реакций, в т. ч. отсроченных, за 24 и 1 ч до введения препарата в отдельных случаях дополнительно назначался антагонист лейкотриеновых рецепторов монтелукаст в дозе 4 мг.

Первичным критерием эффективности настоящего анализа выбрана выживаемость без прогрессирования (ВБП). В качестве вторичных контрольных точек рассматривались частота ответов, безопасность, частота инфузионных реакций и показатель общей выжива-

**Таблица 2.** Характеристика пациентов с рецидивами и рефрактерным течением множественной миеломы

Показатель	КИ (n = 24)	РКП (n = 39)
Медиана (диапазон) возраста, лет	62 (44–80)	66 (49–79)
Возраст, n		
< 65 лет	14 (58,3 %)	17 (43,6 %)
65–74 года	8 (33,3 %)	18 (46,2 %)
≥ 75 лет	2 (8,4 %)	4 (10,2 %)
Пол, n		
Мужчины	7 (29,2 %)	13 (33,3 %)
Женщины	17 (70,8 %)	26 (66,7 %)
Статус по шкале ECOG ≥ 3 баллов, n	0 (0 %)	6 (15,4 %)
Иммунохимический вариант множественной миеломы, n		
IgG	17 (70,8 %)	29 (74,4 %)
IgA	6 (25,0 %)	5 (12,8 %)
Только секреция СЛЦ	1 (4,2 %)	5 (12,8 %)
Стадия по ISS, n		
I	1 (4,2 %)	0 (0 %)
II	1 (4,2 %)	4 (10,3 %)
III	3 (12,5 %)	8 (20,5 %)
Не известна	19 (79,1 %)	27 (69,2 %)
Медиана (Q25; Q75) ЛДГ, ед./л	183 (152; 225)	242 (171; 323)
Медиана (Q25; Q75) гемоглобина, г/л	116 (98; 124)	109 (81; 122)
Медиана (Q25; Q75) нейтрофилов, ×10 <sup>9</sup> /л	1,78 (1,24; 3,08)	2,67 (1,55; 4,27)
Медиана (Q25; Q75) тромбоцитов, ×10 <sup>9</sup> /л	174 (132; 235)	179 (133; 211)
Медиана (диапазон) количества линий предшествующей терапии	5 (2–10)	4 (1–7)
Препараты и ранее реализованные опции терапии, n		
ВДХТ/аутоТГСК	4 (16,7 %)	12 (30,8 %)
Бортезомиб	24 (100 %)	39 (100 %)
Карфилзомиб	3 (12,5 %)	5 (12,8 %)
Леналидомид	24 (100 %)	36 (92,3 %)
Помалидомид	2 (8,3 %)	8 (20,5 %)
Мелфалан (внутри)	12 (50,0 %)	16 (41,0 %)
Бендамустин	1 (4,2 %)	1 (2,6 %)
Двойная рефрактерность, n	24 (100 %)	36 (92,3 %)

ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; ISS — Международная система стадирования; Q25/Q75 — 25-й/75-й квартиль; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; КИ — клиническое исследование; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; РКП — реальная клиническая практика; СЛЦ — свободные легкие цепи иммуноглобулинов.

емости (ОВ). Эффективность терапии оценивалась с использованием критериев IMWG [15]. Оценка безопасности терапии проводилась на основании учета нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений (CTCAEv5.0) [16].

### Статистический анализ

Кривые выживаемости построены по методу Каплана—Мейера. Сравнение показателей выживаемости между группами проводилось с помощью логрангового теста. Для построения кривых ОВ продолжительность жизни рассчитывали от даты начала терапии до даты смерти или последнего контакта с больным. Для построения кривых ВБП продолжительность

жизни рассчитывали от даты начала терапии до даты прогрессирования, смерти или последнего контакта с больным. Для статистического анализа использовалось программное обеспечение SPSS 26 (IBM Ltd, США). Порог статистической значимости *p* принят равным 0,05. Срез данных выполнен по состоянию на 10.02.2022 г.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Медиана возраста больных ко времени начала оцениваемой терапии составила 65 лет (диапазон 44–80 лет). 6 (9,5 %) пациентов были в возрасте 75 лет и старше. В пределах анализируемой когорты 24 пациента участвовали в 1 из 3 международных многоцентровых проспективных клинических исследований (группа КИ). В рамках реальной клинической практики (группа РКП) даратумумаб получали 39 больных. Указанные группы ко времени включения в исследование были вполне сопоставимыми по демографическим показателям, иммунохимическому варианту ММ, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке и гематологическим показателям. В соответствии с иммунохимическим вариантом у 46 (73 %) пациентов ММ протекала с секрецией моноклонального IgG, у 11 (17,5 %) — IgA и у 6 (9,5 %) — свободных легких цепей иммуноглобулинов. Исходная клиническая стадия по Международной системе стадирования (ISS) не была известна у подавляющего числа пациентов (*n* = 46; 73 %). В группе РКП было 6 (15,4 %) пациентов с соматическим статусом, соответствовавшим ECOG ≥ 3 баллов. Медиана концентрации гемоглобина ко времени начала терапии анти-CD38 МКА составила 110 г/л (диапазон 62–145 г/л), абсолютного количества нейтрофилов — 2,17 × 10<sup>9</sup>/л (диапазон 0,69–11,4 × 10<sup>9</sup>/л), тромбоцитов — 172 × 10<sup>9</sup>/л (диапазон 15–396 × 10<sup>9</sup>/л). Активность ЛДГ превышала референсные значения у 18 (28 %) пациентов.

Медиана количества линий предшествующей терапии во всей когорте пациентов составила 4 (диапазон 1–10), в группе КИ — 5 (диапазон 2–10), в группе РКП — 4 (диапазон 1–7). Все 63 (100 %) пациента ранее получали бортезомиб. Зарегистрирована рефрактерность к препарату, либо дальнейшее его использование было невозможно из-за нежелательных явлений. Рефрактерность к леналидомиду имела место у 60 (95,2 %) пациентов. Опции на основе мелфалана (схемы MP и VMP) были реализованы у 28 (44,5 %) больных, помалидомида — у 10 (25,6 %), карфилзомиба — у 8 (12,7 %), элутузумаба — у 3 (4,8 %) и иксазомиба — у 3 (4,8 %). Режимы, включавшие комплексные соединения платины, использовались у 3 (4,8 %) больных. Высокодозная терапия мелфаланом с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток проведена 14 (22 %) пациентам, в т. ч. у 6 в виде тандемной трансплантации.

Ответ оценен у 58 (92,1 %) пациентов. В группе РКП необходимые диагностические исследования для оценки ответа не выполнены у 5 пациентов (срок наблюдения 8–21 мес.). При медиане наблюдения 20 мес. (диапазон 1–62 мес.) общий ответ (ОО) составил 37,9 % (полный — 3,4 %, очень хороший частичный [охЧО] —

**Таблица 3.** Лучший ответ на терапию даратумумабом/изатуксимабом в монорежиме (критерии IMWG, 2016)

Параметр	КИ (n = 24)	РКП (n = 35)	p
Общий ответ, n	11 (50,0 %)	10 (29,3 %)	0,094
ПО	1 (4,2 %)	1 (3,4 %)	
охЧО	6 (25,0 %)	3 (8,8 %)	
ЧО	5 (20,8 %)	6 (17,6 %)	
Минимальный ответ, n	1 (4,2 %)	3 (8,8 %)	
Стабилизация, n	8 (33,3 %)	6 (17,6 %)	
Прогрессирование, n	3 (12,5 %)	10 (29,3 %)	

КИ — клиническое исследование; охЧО — очень хороший частичный ответ; ПО — полный ответ; РКП — реальная клиническая практика; ЧО — частичный ответ.

15,5 %, частичный — 19 %). ОО у пациентов из группы КИ был выше, чем в группе РКП (50 vs 29,3 %; отношение шансов 0,42; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,14–1,24;  $p = 0,094$ ), однако различия оказались статистически незначимыми (табл. 3).

Ко времени окончательного анализа (10.02.2022 г.) терапия МКА была завершена по причине прогрессирования ММ, проявления токсичности или летального исхода у 59 (93,7 %) пациентов. Лечение продолжалось у 4 больных (изатуксимаб в/в — 2, даратумумаб в/в — 1 и п/к — 1) с общей длительностью монотерапии анти-CD38 МКА 26–54 мес.

При медиане наблюдения 26 мес. (диапазон 20–62 мес.) показатель 2-летней ВБП во всей когорте

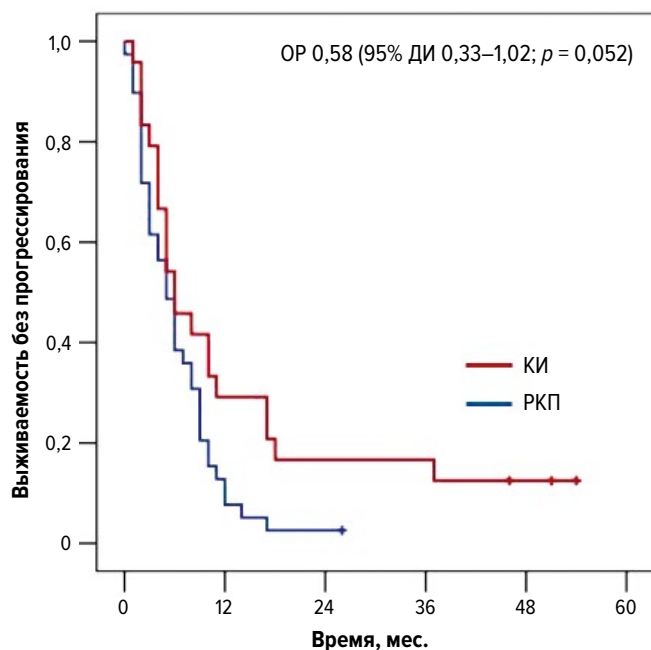
больных составил  $7,9 \pm 3,4$  % ( $n = 63$ ; 58 событий). В группах КИ и РКП медиана ВБП не различалась (5 и 5 мес. соответственно). Показатель 2-летней ВБП по группам документирован на уровне  $16,7 \pm 7,6$  и  $2,6 \pm 2,5$  % без статистически значимых различий между ними (отношение рисков [ОР] 58; 95% ДИ 0,33–1,02;  $p = 0,052$ ) (рис. 1).

Показатель 2-летней ОВ в общей когорте больных ( $n = 63$ ) составил  $42,2 \pm 6,3$  % (остаются под наблюдением 27). В первые 4 мес. терапии (ранняя летальность) умер 1 (4,2 %) пациент в группе КИ и 7 (17,9 %) — в группе РКП ( $p = 0,087$ ). Показатель 2-летней ОВ в группе КИ составил  $54,2 \pm 10,2$  (медиана 26,5 мес.) vs  $34,6 \pm 7,8$  % (медиана 17 мес.) в группе РКП (ОР 0,47; 95% ДИ 0,24–0,92;  $p = 0,022$ ) (рис. 2).

Сравнительный анализ результатов монотерапии даратумумабом для в/в введения в группах КИ и РКП представлен в табл. 4.

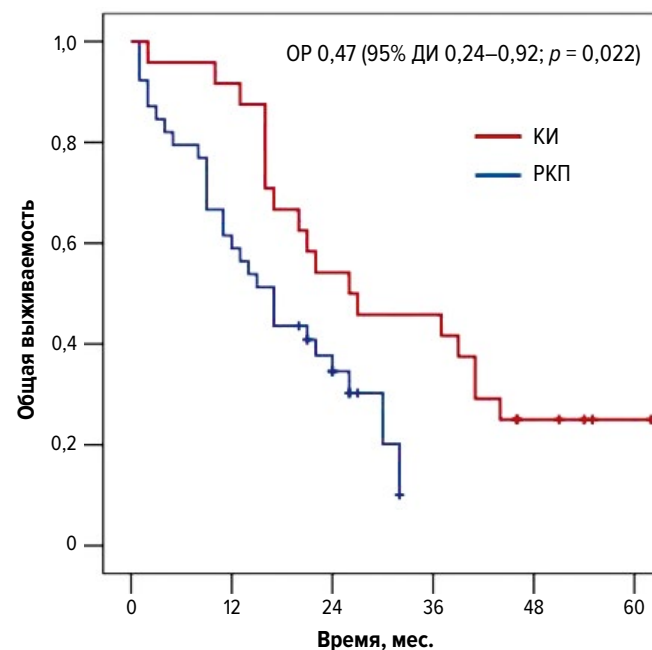
Пациенты, получавшие даратумумаб п/к ( $n = 5$ ) и изатуксимаб ( $n = 5$ ), из данного субанализа исключены. В целом в выделенной популяции больных сохранилась общая тенденция к более высокой частоте ответов и лучшей медиане ОВ в группе участников международных КИ по сравнению с таковыми, получавшими даратумумаб в РКП.

Частота инфузионных реакций оценена у 40 пациентов, получавших даратумумаб в/в. У большинства больных инфузионные реакции были в пределах I степени тяжести. В 3 (7,5 %) наблюдениях при



**Рис. 1.** Выживаемость без прогрессирования у пациентов с р/р ММ, получавших даратумумаб/изатуксимаб в монорежиме в рамках международных многоцентровых клинических исследований и реальной клинической практики  
95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; КИ — клиническое исследование; ОР — отношение рисков; РКП — реальная клиническая практика.

**Fig. 1.** Progression-free survival of R/R MM patients treated with daratumumab/isatuximab monotherapy under international multi-center clinical trials and in real-world clinical practice  
95% ДИ — 95% confidence interval; КИ — clinical trial; ОР — hazard ratio; РКП — real-world clinical practice.



**Рис. 2.** Общая выживаемость у пациентов с р/р ММ, получавших даратумумаб/изатуксимаб в монорежиме в рамках международных многоцентровых клинических исследований и реальной клинической практики  
95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; КИ — клиническое исследование; ОР — отношение рисков; РКП — реальная клиническая практика.

**Fig. 2.** Overall survival of R/R MM patients treated with daratumumab/isatuximab monotherapy under international multi-center clinical trials and in real-world clinical practice  
95% ДИ — 95% confidence interval; КИ — clinical trial; ОР — hazard ratio; РКП — real-world clinical practice.

**Таблица 4.** Результаты монотерапии даратумумабом (форма для в/в введения) у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением множественной миеломы

Показатель	КИ (n = 14)	РКП (n = 39)	p
Общий ответ	42,9 %	29,4 %	0,284
≥ охЧО	29,2 %	14,7 %	0,156
Медиана (95% ДИ) ВБП, мес.	5,0 (2,6–7,4)	5,0 (3,2–6,7)	0,160
Медиана (95% ДИ) ОВ, мес.	22 (5,5–38,5)	17 (12,1–21,9)	0,157

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ВБП — выживаемость без прогрессирования; КИ — клиническое исследование; ОВ — общая выживаемость; охЧО — очень хороший частичный ответ; РКП — реальная клиническая практика.

первом введении возникли инфузионные реакции II степени тяжести, потребовавшие назначения дополнительной терапии, но не приведшие к отмене даратумумаба. У 1 (2,5 %) пациента зафиксирована угрожающая жизни инфузионная реакция IV степени (бронхоспазм), потребовавшая проведения реанимационных мероприятий. Этот пациент был исключен из исследования ММУ3010 и в дальнейшем терапию анти-CD38 МКА никогда более не получал. Тяжесть инфузионной реакции была обусловлена также наличием морфологически верифицированной плазмцитомы трахеи, усугубившей проявления бронхоспазма.

Местные реакции после п/к инъекции даратумумаба в виде небольшой эритемы в пределах I степени тяжести имели место у 1 больного. В группе даратумумаба п/к инфузионная реакция II степени (отек век, аллергический ринит, конъюнктивит) зафиксирована также у 1 пациента после первой инъекции препарата. Местных и инфузионных реакций III–IV степени тяжести не отмечалось. Модификации доз даратумумаба или отмены по причине нежелательных явлений не потребовалось ни у одного пациента.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа собственного опыта применения анти-CD38 МКА в целом оказались сопоставимыми с данными международных КИ (табл. 5).

Так, согласно объединенным данным исследований GEN501 (n = 48; I–II фаза) и SIRIUS (n = 106; II фаза), у пациентов с р/р ММ, получавших даратумумаб в дозе 16 мг/кг в виде в/в инфузии, ОО составил 30,4 %, включая 14 % наблюдений с охЧО или более глубоким ответом [17]. При медиане наблюдения 36,6 мес. медиана ВБП и ОВ составила 4 (95% ДИ 2,8–5,6 мес.) и 20,5 мес. (95% ДИ 16,6–28,1 мес.) соответственно. Инфузионные реакции наблюдались у 48 % пациентов, преимущественно в первом цикле терапии (95,8 %) [18]. По своим клиническим характеристикам данная популяция пациентов (медиана — 5 линий предшествующей терапии и 86,5 % случаев двойной рефрактерности) была вполне сопоставима с нашим исследованием.

В международном многоцентровом исследовании раннего доступа к даратумумабу ММУ3010 (n = 293) ОО составил 33,1 %, включая 12,3 % наблюдений с охЧО или более глубоким ответом [11]. При медиане наблюдения 6,3 мес. медиана ВБП составила 4,6 мес. (95% ДИ 3,8–5,8 мес.). Инфузионные реакции описаны у 45,1 % больных. Набор в исследование проводился в соответствии с показаниями к назначению даратумумаба, описанными в официальной инструкции к препарату.

В исследовании SAR650984 (II фаза) монотерапию изатуксимабом получали 109 пациентов с р/р ММ [13]. ОО составил 23,9 %, медиана ВБП и ОВ — 4,9 и 18,9 мес. соответственно. Инфузионные реакции имели место у 40,4 % пациентов, включая 4,6 % случаев III–IV степени тяжести.

В многоцентровом исследовании COLUMBA (III фаза) было рандомизировано 522 пациента с р/р ММ в группы терапии даратумумабом в форме для в/в или п/к введения [12]. ОО составил 41 % в группе п/к введения и 37 % в группе в/в введения (p > 0,05). По показателям выживаемости между группами различий также не было. Частота инфузионных реакций была значительно ниже в группе даратумумаба с п/к введением (13 vs 34 %; ОР 0,28; p < 0,0001). Большинство инфузионных реакций было при первом введении препарата и не превышало I–II степени тяжести.

**Таблица 5.** Результаты базовых международных многоцентровых клинических исследований по применению даратумумаба и изатуксимаба в монорежиме при рецидивах и рефрактерном течении множественной миеломы

Показатель	Клиническое исследование				
	GEN501 SIRIUS (n = 148) [17, 18]	ММУ3010 (n = 293) [11]	COLUMBA (ММУ3012) [12]		SAR650984 (n = 109) [13]
			в/в (n = 259)	п/к (n = 263)	
Препарат	Dara	Dara	Dara	Dara	Isa
Медиана (диапазон) числа линий предшествующей терапии	5 (2–14)	≥ 3	4 (1–15)	4 (2–12)	4 (2–10)
Двойная рефрактерность, %	86,0	—	51,4	47,5	69,7
ОО, %	30,4	33,1	37,1	41,1	23,9
≥ охЧО, %	14,0	12,3	17,0	19,0	9,2
Медиана (95% ДИ) ВБП, мес.	4,0 (2,8–5,6)	4,63 (3,75–5,75)	6,1 (4,7–7,5)	5,6 (4,7–7,5)	4,9 (3,9–7,7)
Медиана (95% ДИ) ОВ, мес.	20,5 (16,6–28,1)	—	25,6 (22,1–НД)	28,2 (22,8–НД)	18,9 (13,6–23,1)
Инфузионные реакции, %	48,0	45,1	34,5	12,7	40,4
III–IV степени, %	2,7	3,4	5,4	1,5	4,6
Медиана наблюдения, мес.	36,6	6,3	29,3		12,9

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; Dara — даратумумаб; Isa — изатуксимаб; ВБП — выживаемость без прогрессирования; НД — не достигнуто; ОВ — общая выживаемость; ОО — общий ответ; охЧО — очень хороший частичный ответ.

Реакции III степени наблюдались в 2 и 5 % случаев соответственно. Авторы доказали одинаковую клиническую эффективность двух лекарственных форм даратумумаба и улучшенный профиль безопасности п/к инъекции.

При анализе данных нашего ретроспективного исследования обращает на себя внимание преимущество, достигнутое у пациентов, участвовавших в международных КИ, по сравнению с таковыми из группы РКП. Так, медиана ОВ в группе КИ составила 26,5 vs 17 мес. у больных из группы РКП (ОР 0,47;  $p = 0,022$ ). Указанные различия можно объяснить строгими критериями включения и исключения в КИ, что способствует отбору пациентов с сохранным соматическим статусом и менее агрессивным течением болезни, позволяющими выполнить все процедуры предварительного скрининга, длящиеся по времени до 1 мес. Как правило, у данной категории пациентов при последующем прогрессировании ММ остается больше терапевтических возможностей при сохранном соматическом статусе.

В одной из работ, посвященных сравнению результатов РКП с данными КИ, на аналитическом этапе был выполнен анализ условий, предусмотренных в 24 проспективных исследовательских протоколах. Показано, что наибольшими препятствиями для включения в исследования по р/р ММ являются отсутствие измеряемого заболевания, плохое соматическое состояние пациента (ECOG 3 или 4 балла), наличие периферической нейропатии выше II степени тяжести, анамнестические указания на миелодиспластический синдром, другие гематологические злокачественные новообразования или солидные опухоли, даже в состоянии длительной ремиссии [19]. Авторы показали, что в РКП до 40 % больных с р/р ММ по своим характеристикам никогда не могут быть включены в КИ. При этом 3-летняя ОВ у пациентов из группы РКП, которые могли бы участвовать в КИ, составила 80 vs 59 % ( $p < 0,001$ ) у тех, кто не соответствовал критериям включения и исключения. Здесь следует отметить, что в нашем исследовании как минимум 15,4 % пациентов РКП не соответствовали критериям включения в КИ по своему соматическому статусу (ECOG 3–4 балла).

В современных условиях эффективная терапия р/р ММ, как правило, предусматривает использование 3-компонентных лекарственных комбинаций, включающих МКА, ингибиторы протеасом и IMiD новых генераций [20]. При этом следует учитывать, что у части пациентов с большим объемом предшествующего лечения, истощенными резервами костномозгового кроветворения и накопленной органной токсичностью применение интенсивных триплетов может сопровождаться чрезмерной токсичностью. Таким образом, ограниченно токсичная опция монотерапии даратумумабом, несомненно, сохраняет за собой определенную нишу.

Первоначально даратумумаб был одобрен в дозе 16 мг/кг в форме в/в инфузии в течение нескольких часов для того, чтобы избежать острых инфузионных реакций, которые представляют собой наиболее распространенные побочные эффекты терапии МКА. В среднем первая и последующие инфузии даратуму-

маба занимают 7 и 3–4 ч соответственно. Подкожная форма даратумумаба (Darzalex Faspro, Janssen Research & Development, LLC) была разработана с целью сократить продолжительность инфузии и связанные с ней инфузионные реакции. МКА, конъюгированное с рекомбинантной человеческой гиалуронидазой (гHuPH20), вводится в фиксированной дозе 1800 мг в течение приблизительно 3–5 мин. Сокращение времени введения должно привести к улучшению качества жизни пациентов и экономии ресурсов здравоохранения.

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МКА, направленные против антигена CD38 (даратумумаб, изатуксимаб), демонстрируют высокую противоопухолевую активность в монотерапии у пациентов с р/р ММ независимо от количества линий и объема предшествующего противоопухолевого лечения. Результаты монотерапии анти-CD38 МКА у пациентов из реальной клинической практики уступают таковым, полученным у больных, включенных в международные многоцентровые клинические исследования (2-летняя ОВ 34,6 vs 54,2 %;  $p = 0,022$ ). Это связано с отсутствием ограничительных факторов, препятствующих включению в исследования пациентов с соматическим статусом по ECOG 3–4 балла, неизмеряемой болезнью и некоторыми вариантами сопутствующей патологии. Инфузионные реакции, связанные с применением анти-CD38 МКА, возникают в основном при первом введении препарата и не превышают I–II степени тяжести. Переход с в/в формы даратумумаба на п/к позволяет сократить время введения препарата с нескольких часов до 3–5 мин и существенно снизить частоту инфузионных реакций.

---

## УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

### ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

С.В. Семочкин, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовал в рецензировании рукописи. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**DISCLOSURE.** S.V. Semochkin, member of the Editorial Board of *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice*, did not participate in reviewing the manuscript. Other authors declare no conflicts of interest.

**ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**FUNDING.** This study received no external financial support.

**ВКЛАД АВТОРОВ.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

**Концепция и дизайн:** В.И. Воробьев, М.А. Ульянова.

**Сбор и обработка данных:** М.А. Ульянова, Л.А. Быченкова.

**Анализ и интерпретация данных:** М.А. Ульянова, С.В. Семочкин.

**Подготовка рукописи:** М.А. Ульянова, С.В. Семочкин.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

**AUTHOR CONTRIBUTION.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

**Conception and design:** V.I. Vorobyev, M.A. Ulyanova.

**Data collection and processing:** M.A. Ulyanova, L.A. Bychenkova.

**Data analysis and interpretation:** M.A. Ulyanova, S.V. Semochkin.

**Manuscript writing:** M.A. Ulyanova, S.V. Semochkin.

**Final approval of manuscript:** all authors.

**СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ.** Не требуется.

**CONSENT FOR PUBLICATION.** Not required.

**ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ.** Не требуется.

**ETHICS APPROVAL.** Not required.

## ORCID

М.А. Ульянова — <https://orcid.org/0000-0003-4977-1482>

В.И. Воробьев — <https://orcid.org/0000-0002-2692-8961>

С.В. Семочкин — <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hassan H, Szalat R. Genetic Predictors of Mortality in Patients with Multiple Myeloma. *Appl Clin Genet.* 2021;14:241–54. doi: 10.2147/TACG.S262866.

2. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, et al. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(27–28):470–6. doi: 10.3238/arztebl.2016.0470.

3. Huang J, Chan SC, Lok V, et al. The epidemiological landscape of multiple myeloma: a global cancer registry estimate of disease burden, risk factors, and temporal trends. *Lancet Haematol.* 2022;9(9):e670–e677. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00165-X.

4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., Лисичникова И.В. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O., Lisichnikova I.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2022 godu (zabolevaemost i smertnost). (Malignant neoplasms in Russia in 2022 (incidence and mortality.) Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITs radiologii" Publ.; 2023. 275 p. (In Russ)]

5. LeBlanc MR, Zhou X, Baggett CD, et al. Second Line Therapy in Multiple Myeloma: A SEER Medicare Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2024;24(9):611–20. doi: 10.1016/j.clml.2024.04.005.

6. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia.* 2012;26(1):149–57. doi: 10.1038/leu.2011.196.

7. 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 S.V. 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)]

8. Durer C, Durer S, Lee S, et al. Treatment of relapsed multiple myeloma: Evidence-based recommendations. *Blood Rev.* 2020;39:100616. doi: 10.1016/j.bre.2019.100616.

9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дарзалекс (электронный документ). Доступно по: [https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/ЛП-008138/Instrlmg\\_2022\\_05\\_18\\_1481515/8ec176e2-6248-49cf-bc77-d51ef2151bcf.pdf](https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/ЛП-008138/Instrlmg_2022_05_18_1481515/8ec176e2-6248-49cf-bc77-d51ef2151bcf.pdf). Ссылка активна на 12.12.2024. [Darzalex: Package insert (Internet). Available from: [https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/ЛП-008138/Instrlmg\\_2022\\_05\\_18\\_1481515/8ec176e2-6248-49cf-bc77-d51ef2151bcf.pdf](https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/ЛП-008138/Instrlmg_2022_05_18_1481515/8ec176e2-6248-49cf-bc77-d51ef2151bcf.pdf). Accessed 12.12.2024. (In Russ)]

10. Инструкция по медицинскому применению препарата Сарклиза (электронный документ). Доступно по: [https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/ЛП-006430/Instrlmg\\_2021\\_10\\_05\\_1473975/7aefc86c-4287-4e4f-8931-c1f0af43fd9e.pdf](https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/ЛП-006430/Instrlmg_2021_10_05_1473975/7aefc86c-4287-4e4f-8931-c1f0af43fd9e.pdf). Ссылка активна на 12.12.2024. [Sarclisa: Package Insert (Internet). Available from: [https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/ЛП-006430/Instrlmg\\_2021\\_10\\_05\\_1473975/7aefc86c-4287-4e4f-8931-c1f0af43fd9e.pdf](https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/ЛП-006430/Instrlmg_2021_10_05_1473975/7aefc86c-4287-4e4f-8931-c1f0af43fd9e.pdf). Accessed 12.12.2024. (In Russ)]

11. Cook G, Corso A, Streetly M, et al. Daratumumab Monotherapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Results of an Early Access Treatment Protocol in Europe and Russia. *Oncol Ther.* 2021;9(1):139–51. doi: 10.1007/s40487-020-00137-x.

12. Mateos MV, Nahi H, Legiec W, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7(5):e370–e380. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30070-3.

13. Dimopoulos M, Brinchen S, Anttila P, et al. Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood.* 2021;137(9):1154–65. doi: 10.1182/blood.202008209.

14. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–e548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.

15. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328–e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.

16. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf) (accessed 12.12.2024).

17. Usmani SZ, Nahi H, Plesner T, et al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e447–e455. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30081-8.

18. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(1):37–44. doi: 10.1182/blood-2016-03-705210.

19. Shah JJ, Abonour R, Gasparetto C, et al. Analysis of Common Eligibility Criteria of Randomized Controlled Trials in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients and Extrapolating Outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(9):575–83.e2. doi: 10.1016/j.clml.2017.06.013.

20. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2024;99(9):1802–24. doi: 10.1002/ajh.27422.