

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL TRIALS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-2-119-130>

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-2-119-130>

Результаты двойного слепого проспективного сравнительного рандомизированного клинического исследования III фазы эффективности и безопасности препаратов BCD-264 и Дарзалекс в монотерапии у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой (BCD-264-2/DARVIVA)

Results of a Double-Blind Prospective Comparative Randomized Phase 3 Clinical Trial of the Efficacy and Safety of BCD-264 and Darzalex as Monotherapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (BCD-264-2/DARVIVA)

Т.В. Шелехова¹, Дж. Кумар², Ш.Д. Апте³, Ю.С. Осипов⁴, Е.Н. Мисюрин⁵, В.А. Доронин⁶, Т.С. Константинова⁷, Б.А. Бакиров⁸, А.В. Пройдаков⁹, А.Л. Усс¹⁰, М. Кумар¹¹, Е.В. Мартынова¹², Н.Г. Чернова¹³, М.А. Хохар¹⁴, А.Д. Гарифуллин¹⁵, С.Р. Росс¹⁶, С.Л. Кириак¹⁷, С.В. Волошин¹⁸, М.А. Ульянова¹⁸, Н.А. Фалалеева¹⁹, Н.А. Катин²⁰, Д.В. Киртбая²¹, М.О. Киселева²², Е.Ю. Комарцева²³, А.А. Мясников²⁴, Д.К. Новик²⁵, М. Шаббир-Мусаджи²⁶, С.В. Самарина²⁷, В.В. Денисова²⁸, Г.Н. Хусаинова²⁹, Т.К. Долай³⁰, Б. Багчи³¹, И.С. Зюзгин³², И.С. Моисеев³³, Т.И. Поспелова³⁴, А.А. Семенова³⁵, М.А. Новикова³⁶, И.Л. Давыдкин³⁷, М.В. Косинова³⁸, А.М. Павлова³⁹, Н. Сидхарthan⁴⁰, Х. Мукхопадхьяй⁴¹, А. Вахид⁴², К.М. Буттар⁴³, Ю.Н. Линькова⁴⁴, А.В. Зинкина-Орихан⁴⁴, С.В. Нечаев⁴⁴, А.С. Шадрина⁴⁴, А.А. Луцкий⁴⁴, Д.О. Ляпцева⁴⁴

T.V. Shelekhova¹, J. Kumar², S.J. Apte³, Iu.S. Osipov⁴, E.N. Misyurina⁵, V.A. Doronin⁶, T.S. Konstantinova⁷, B.A. Bakirov⁸, A.V. Proidakov⁹, A.L. Uss¹⁰, M. Kumar¹¹, E.V. Martynova¹², N.G. Chernova¹³, M.A. Khokhar¹⁴, A.D. Garifullin¹⁵, C.R. Ross¹⁶, S.L. Cyriac¹⁷, S.V. Voloshin¹⁸, M.A. Ulyanova¹⁸, N.A. Falaleeva¹⁹, N.A. Katin²⁰, D.V. Kirtbayeva²¹, M.O. Kiseleva²², E.Yu. Komarceva²³, A.A. Myasnikov²⁴, D.K. Novik²⁵, M. Shabbir-Moosajee²⁶, S.V. Samarina²⁷, V.V. Denisova²⁸, G.N. Khusainova²⁹, T.K. Dolai³⁰, B. Bagchi³¹, I.S. Zyuzgin³², I.S. Moiseev³³, T.I. Pospelova³⁴, A.A. Semenova³⁵, M.A. Novikova³⁶, I.L. Davydkin³⁷, M.V. Kosinova³⁸, A.M. Pavlova³⁹, N. Sidharthan⁴⁰, H. Mukhopadhyay⁴¹, A. Wahid⁴², Q.M. Buttar⁴³, Yu.N. Linkova⁴⁴, A.V. Zinkina-Orikhan⁴⁴, S.V. Nechaev⁴⁴, A.S. Shadrina⁴⁴, A.A. Lutskii⁴⁴, D.O. Liaptseva⁴⁴

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ул. Большая Казачья, д. 112, Саратов, Российская Федерация, 410012

¹ VI Razumovskii Saratov State Medical University, 112 Bolshaya Kazachya ul., Saratov, Russian Federation, 410012

² Медицинский центр Тата, 14 MAR (E-W), Новый Город, Раджарат, Калькутта, Западная Бенгалия, Республика Индия, 700160

² Tata Medical Centre, 14 MAR (E-W), New Town, Rajarhat, Kolkata, West Bengal, Republic of India, 700160

³ Специализированный госпиталь Сахьярди, ул. Карве, д. 30С, Эрандаване, Пуна, Махараштра, Республика Индия, 411004

³ Sahyadri Super Specialty Hospital, 30C Karve road, Erandwane, Pune, Maharashtra, Republic of India, 411004

⁴ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

⁴ VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

⁵ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182

⁵ Moscow City Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182

- ⁶ Московский городской гематологический центр, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284
- ⁷ ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», ул. Волгоградская, д. 185, Екатеринбург, Российская Федерация, 620102
- ⁸ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ленина, д. 3, Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация, 450008
- ⁹ ГУ «Коми республиканский онкологический диспансер», Ньючимское ш., д. 46, Сыктывкар, Республика Коми, Российская Федерация, 167904
- ¹⁰ ГУ «Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», ул. Семашко, д. 8, Минск, Республика Беларусь, 220045
- ¹¹ Госпиталь СМС и Государственный онкологический институт, ул. Саваи Рам Сингх, Джайпур, Республика Индия, 302004
- ¹² КГБУЗ «Краевая клиническая больница», ул. Партизана Железняка, д. 3А, Красноярск, Российская Федерация, 660022
- ¹³ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ», ул. Сосенский Стан, д. 8, пос. Коммунарка, поселение Сосенское, Москва, Российская Федерация, 108814
- ¹⁴ Медицинский университет короля Эдуарда, Нелагумбад, Анаракали, Лахор, Исламская Республика Пакистан, 54000
- ¹⁵ ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024
- ¹⁶ Национальная академия здравоохранения и наук им. Святого Иоанна, ул. Сарджапур, Бангалор — Карнатака, Республика Индия, 560034
- ¹⁷ Институт медицинских наук Амала, а/я Амала Нагар, Тришур, Керала, Республика Индия, 680555
- ¹⁸ ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», пр-т Луначарского, д. 45, корп. 2А, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194291
- ¹⁹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036
- ²⁰ УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер», ул. П. Бровки, д. 33, Витебск, Республика Беларусь, 210603
- ²¹ ГБУЗ «Онкологический диспансер № 2» Минздрава Краснодарского края, ул. Дагомысская, д. 38, Сочи, Российская Федерация, 354057
- ²² ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», ул. Воровского, д. 70, Челябинск, Российская Федерация, 454076
- ²³ ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», ул. Благодатная, д. 170, Ростов-на-Дону, Ростовская область, Российская Федерация, 344015
- ²⁴ ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. В.А. Баранова», ул. Пирогова, д. 3, Петрозаводск, Республика Карелия, Российская Федерация, 185002
- ²⁵ ГУ «Республиканский НПЦ радиационной медицины и экологии человека», ул. Ильича, д. 290, Гомель, Республика Беларусь, 246040
- ²⁶ Больница Университета Ага Хана, ул. Стэдиум, а/я 3500, Карачи, Исламская Республика Пакистан, 74800
- ²⁷ ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА», ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027
- ²⁸ ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», ул. Ядринцевская, д. 14, Новосибирск, Российская Федерация, 630099
- ²⁹ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала» Минздрава Татарстана, Сибирский тракт, д. 29, корп. А, Казань, Республика Татарстан, Российская Федерация, 420029
- ³⁰ Медицинский колледж и больница им. Нила Ратана Сиркара, ул. Э.Дж.С. Боуз, д. 138, Калькутта, Республика Индия, 700014
- ³¹ Национальный онкологический институт им. Читранджана, кампус Ньютаун, ул. С.П. Мухерджи, д. 37, Бхаванипур, Калькутта, Западная Бенгалия, Республика Индия, 700026
- ⁶ Moscow Municipal Center for Hematology, SP Botkin City Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284
- ⁷ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, 185 Volgogradskaya ul., Yekaterinburg, Russian Federation, 620102
- ⁸ Bashkir State Medical University, 3 Lenina ul., Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450008
- ⁹ Komi Republican Oncology Dispensary, 46 Nyuvchimsкое sh., Syktyvkar, Republic of Komi, Russian Federation, 167904
- ¹⁰ Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology, and Hematology, 8 Semashko ul., Minsk, Republic of Belarus, 220045
- ¹¹ SMS Hospital & State Cancer Institute, Sawai Ram Singh road, Jaipur, Republic of India, 302004
- ¹² Krasnoyarsk Krai Clinical Hospital, 3A Partizana Zheleznyaka ul., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022
- ¹³ Kommunarka Moscow Multispecialty Clinical Center, 8 Sosenskii Stan ul., pos. Kommunarka, Sosenskoe poselenie, Moscow, Russian Federation, 108814
- ¹⁴ King Edward Medical University, Nelagumbad, Anarkali, Lahore, Islamic Republic of Pakistan, 54000
- ¹⁵ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024
- ¹⁶ St. John's National Academy of Health Sciences, Sarjapur road, Bangalore — Karnataka, Republic of India, 560034
- ¹⁷ Amala Institute of Medical Sciences, Thrissur, P.O. Box Amala Nagar, Kerala, Republic of India, 680555
- ¹⁸ Leningrad Regional Clinical Hospital, 45 korp. 2A Lunacharskogo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 194291
- ¹⁹ AF Tsyb Medical Radiological Research Center, branch of the NMRC of Radiology, 4 Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036
- ²⁰ Vitebsk Regional Clinical Oncology Dispensary, 33 P. Brovki ul., Vitebsk, Republic of Belarus, 210603
- ²¹ Oncology Dispensary No. 2, 38 Dagomysskaya ul., Sochi, Russian Federation, 354057
- ²² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, 70 Vorovskogo ul., Chelyabinsk, Russian Federation, 454076
- ²³ Rostov Regional Clinical Hospital, 170 Blagodatnaya ul., Rostov-on-Don, Russian Federation, 344015
- ²⁴ VA Baranov Republican Clinical Hospital, 3 Pirogova ul., Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russian Federation, 185002
- ²⁵ Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, 290 Ilicha ul., Gomel, Republic of Belarus, 246040
- ²⁶ The Aga Khan University Hospital, Stadium road, P.O. Box 3500, Karachi, Islamic Republic of Pakistan, 74800
- ²⁷ Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, 72 Krasnoarmejskaya ul., Kirov, Russian Federation, 610027
- ²⁸ Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, 14 Yadrinsevskaya ul., Novosibirsk, Russian Federation, 630099
- ²⁹ MZ Sigal Republican Clinical Oncology Dispensary, 29 korp. A Sibirskii trakt, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation, 420029
- ³⁰ Nil Ratan Sircar Medical College & Hospital, 138 A.J.C. Bose road, Kolkata, Republic of India, 700014
- ³¹ Chittaranjan National Cancer Institute Newtown Campus, 37 SP Mukherjee road, Bhawanipore, Kolkata, West-Bengal, Republic of India, 700026
- ³² NN Petrov National Medical Cancer Research Center, 68 Leningradskaya ul., pos. Pesochnyi, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758
- ³³ RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022
- ³⁴ Municipal Clinical Hospital No. 2, 21 Polzunova ul., Novosibirsk, Russian Federation, 630051

³² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ул. Ленинградская, д. 68, пос. Песочный, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197758

³³ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

³⁴ ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», ул. Ползунова, д. 21, Новосибирск, Российская Федерация, 630051

³⁵ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115522

³⁶ Стационар «РЖД-Медицина», 1-й Краснофлотский пер., д. 15, Смоленск, Российская Федерация, 214025

³⁷ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Российская Федерация, 443099

³⁸ ГБУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Октябрьский пр-т, д. 22, Кемерово, Российская Федерация, 650066

³⁹ ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», ул. Яблочкова, д. 1А, корп. 1, Тула, Российская Федерация, 300053

⁴⁰ Институт медицинских наук и научно-исследовательский центр Амрита, Понеккара, а/я АИМС, Кохин, Керала, Республика Индия, 682041

⁴¹ Онкологическая больница им. Нетаджи Субхаса Чандры Боуза, ул. Наябад, д. 3081, Калькутта, Западная Бенгалия, Республика Индия, 700094

⁴² Медицинский институт Рехман, ул. Фаза-V, д. 5-B/2, Хаятабад, Пешавар, Исламская Республика Пакистан, 25000

⁴³ Медицинский университет им. Шахида Зульф리카ра Али Бхутто/Институт медицинских наук Пакистана, ул. Сектор Г, д. 8/3, Исламабад, Исламская Республика Пакистан, 44000

⁴⁴ АО «Биокад», ул. Связи, д. 38, стр. 1, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, Российская Федерация, 198515

³⁵ NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522

³⁶ Russian Railways-Medicine Hospital, 15 1-i Krasnoflotskii per., Smolensk, Russian Federation, 214025

³⁷ Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya ul., Samara, Russian Federation, 443099

³⁸ SV Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital, 22 Oktyabrskii pr-t, Kemerovo, Russian Federation, 650066

³⁹ Tula Regional Clinical Hospital, 1A corp. 1 Yablochkova ul., Tula, Russian Federation, 300053

⁴⁰ Amrita Institute of Medical Sciences and Research Centre, Ponekkara, P.O. Box AIMS, Kochi, Kerala, Republic of India, 682041

⁴¹ Netaji Subhas Chandra Bose Cancer Hospital, 3081 Nayabad, Kolkata, West Bengal, Republic of India, 700094

⁴² Rehman Medical Institute, 5-B/2 Phase-V, Hayatabad, Peshawar, Islamic Republic of Pakistan, 25000

⁴³ Shaheed Zulfiqar Ali Bhutto Medical University/Pakistan Institute of Medical Sciences, 8/3 Sector G, Islamabad, Islamic Republic of Pakistan, 44000

⁴⁴ BIOCAD, 38 corp. 1 Svyazi ul., Strelna pos., Saint Petersburg, Russian Federation, 198515

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Подтвердить сопоставимость эффективности и безопасности биоаналогичного препарата даратумумаба BCD-264 («БИОКАД») и референтного препарата Дарзалекс («Джонсон & Джонсон») в монотерапии у пациентов с рецидивами и рефрактерным (r/r) течением множественной миеломы (ММ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В основе публикации двойное слепое проспективное сравнительное рандомизированное исследование III фазы BCD-264-2/DARVIVA по оценке эффективности и безопасности препаратов BCD-264 и Дарзалекс в монотерапии у пациентов с r/p ММ. Длительность слепого периода составила 24 нед. В исследование включено 252 пациента с r/p ММ, получавшие ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты. Представлены результаты анализа данных, собранных в рамках слепого периода, в течение которого лечение проводилось в группе 1 и группе 2, при этом ни исследователям, ни пациентам не было известно, какой из препаратов вводится в каждой из групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Первичной конечной точкой исследования был показатель общей частоты ответа (ОЧО) через 24 нед. лечения. В группе 1 ОЧО составила 36,2 %, в группе 2 — 32 %; отношение ОЧО для группы 1/2 было 1,13 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,80–1,60), для группы 2/1 — 0,88 (95% ДИ 0,63–1,24). Это подтвердило гипотезу о не меньшей эффективности препарата BCD-264 по сравнению с Дарзалексом. Кроме того, была доказана

ABSTRACT

AIM. To confirm the comparability of the biosimilar daratumumab BCD-264 (BIOCAD) with the reference drug Darzalex (Johnson & Johnson) in terms of efficacy and safety of the monotherapy for relapsed/refractory (r/r) multiple myeloma (MM).

MATERIALS & METHODS. This paper is based on the double-blind prospective comparative randomized phase 3 clinical trial BCD-264-2/DARVIVA assessing the efficacy and safety of BCD-264 and Darzalex as monotherapy for r/r MM. Duration of the blind period was 24 weeks. The trial enrolled 252 r/r MM patients treated with proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs. This paper documents the analysis of the data collected within the blind period when the therapy was administered to Group 1 and Group 2, whereby neither the investigators nor the patients knew which drug is being used in each of the groups.

RESULTS. The primary end point of the study was overall response rate (ORR) in 24 weeks after therapy onset. In Group 1, ORR was 36.2 % and it was 32.0 % in Group 2; ORR ratio for Group 1/2 was 1.13 (95% confidence interval [95% CI] 0.80–1.60) and 0.88 (95% CI 0.63–1.24) for Group 2/1. This confirmed the hypothesis of BCD-264 being no less effective than Darzalex. Besides, an additional hypothesis of drug equivalence was proved true demonstrating also the comparability of the drugs across all secondary efficacy end points and safety parameters. The most common adverse events reported in both groups were leukopenia, neutrope-

дополнительная гипотеза эквивалентности препаратов и продемонстрирована их сопоставимость по всем вторичным конечным точкам эффективности и параметрам безопасности. Наиболее частыми нежелательными реакциями, зарегистрированными в обеих группах, были лейкопения, нейтропения, лимфопения, анемия, тромбоцитопения, инфузионные реакции, пневмония.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Препараты BCD-264 и Дарзалекс продемонстрировали сопоставимые эффективность и безопасность в течение 24-недельного периода в исследовании BCD-264-2/DARVIVA, а также сопоставимые иммуногенность и профиль фармакокинетики.

ИДЕНТИФИКАТОР (ClinicalTrials.gov): NCT06296121.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: множественная миелома, рецидивы и рефрактерное течение, антитела к антигену CD38, даратумумаб, биоаналоги.

Получено: 29 декабря 2025 г.

Принято в печать: 4 марта 2026 г.

Для переписки: Святослав Владимирович Нечаев, ул. Тестовская, д. 10, Москва, Российская Федерация, 123317; тел.: +7(963)660-30-82; e-mail: nechaevs@biocad.ru

Для цитирования: Шелехова Т.В., Кумар Дж., Апте Ш.Д. и др. Результаты двойного слепого проспективного сравнительного рандомизированного клинического исследования III фазы эффективности и безопасности препаратов BCD-264 и Дарзалекс в монотерапии у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой (BCD-264-2/DARVIVA). Клиническая онкогематология. 2026;19(2):119–30. doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-2-119-130.

nia, lymphopenia, anemia, thrombocythemia, infusion-associated reactions, and pneumonia.

CONCLUSION. Both drugs BCD-264 and Darzalex showed comparable efficacy and safety during the 24-week period in the BCD-264-2/DARVIVA trial as well as comparable immunogenicity and pharmacokinetic profile.

IDENTIFIER (ClinicalTrials.gov): NCT06296121.

KEYWORDS: multiple myeloma, relapsed/refractory course, anti-CD38 antibodies, daratumumab, biosimilars.

Received: December 29, 2025

Accepted: March 4, 2026

For correspondence: Svyatoslav Vladimirovich Nechaev, 10 Testovskaya ul., Moscow, Russian Federation, 123317; Tel.: +7(963)660-30-82; e-mail: nechaevs@biocad.ru

For citation: Shelekhova T.V., Kumar J., Apte S.J., et al. Results of a Double-Blind Prospective Comparative Randomized Phase 3 Clinical Trial of the Efficacy and Safety of BCD-264 and Darzalex as Monotherapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (BCD-264-2/DARVIVA). Clinical oncohematology. 2026;19(2):119–30. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-2-119-130.

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) — злокачественная плазмоклеточная опухоль, характеризующаяся рецидивирующим течением [1, 2]. В условиях реальной клинической практики с учетом действующих клинических рекомендаций основными режимами первой и второй линий терапии были протоколы с включением ингибиторов протеасом (бортезомиб, карфилзомиб и иксазомиб) и иммуномодулирующих препаратов (леналидомид и помалидомид) [1, 2]. Их применение значительно улучшило прогноз у пациентов с ММ, однако при развитии двойной рефрактерности показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) оставались неудовлетворительными: медиана ВБП и ОВ составляла 5 и 13 мес. соответственно [3].

Преодоление проблемы двойной рефрактерности у части пациентов стало возможным с появлением нового класса препаратов — моноклональных антител (МКА) к антигену CD38, в высокой степени экспрессирующемуся на поверхности плазматических клеток. Первым препаратом этой группы был даратумумаб, представляющий собой полностью человеческое МКА IgG1κ [4]. Воздействие даратумумаба обеспечивает уничтожение злокачественных клеток ММ посредством нескольких механизмов, таких как антителозависимая клеточная

цитотоксичность, антителозависимый клеточный фагоцитоз, комплемент-зависимая цитотоксичность и апоптоз [4]. Даратумумаб, согласно ряду исследований, может применяться в виде монотерапии при резистентности опухоли к ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам, а также в различных комбинациях как при рецидивах ММ, так и у пациентов с впервые диагностированной ММ [1, 5, 6].

Ключевыми регистрационными исследованиями были протоколы GEN501 и SIRIUS, в которых оценивалась эффективность монотерапии даратумумабом у пациентов с двойной рефрактерностью. Применение данного режима позволило увеличить медиану ОВ до 20 мес. [5].

В одном из первых исследований даратумумаба III фазы (POLLUX) продемонстрировано значимое преимущество в отношении ВБП и ОВ у пациентов, получивших 1–3 линии предшествующей терапии. Медиана ОВ составила 67,6 мес. для комбинации даратумумаба с леналидомидом и дексаметазоном (DRd) по сравнению с 51,8 мес. в группе леналидомида и дексаметазона (Rd) [7].

Одним из факторов, обеспечивающих улучшение показателей ВБП, считается достижение МОБ-отрицательного статуса [8]. В исследовании POLLUX доля пациентов с МОБ-отрицательным статусом в группе DRd составила 33,2 % и была статистически значимо

выше по сравнению с группой Rd, в которой данный показатель был 6,7 % [2, 7, 8].

Применение таргетных агентов в гематологии и онкологии в целом является высокочувствительным методом, требующим повышения расходов на противоопухолевую терапию. Разработка биоаналогов позволяет значительно снизить финансовое бремя и расширяет доступ к высокоэффективной терапии, что, в свою очередь, может способствовать улучшению прогноза у данной категории больных [9, 10]. По данным ряда исследований, к 2030 г. во всем мире может ожидать экономия до 290 млрд долларов США за счет применения биоаналогов [10].

Разработка биоаналогов требует проведения исследований, подтверждающих сопоставимую биологическую активность, фармакодинамические и фармакокинетические свойства, а также безопасность и эффективность по сравнению с оригинальными иммунобиологическими препаратами. В процессе создания биоаналогов необходимо учитывать, что этот класс лекарств отличается от низкомолекулярных химиотерапевтических препаратов специфичностью мишени. Кроме того, биоаналоги имеют органическое происхождение и многомерную белковую структуру, что усложняет их производство [11].

Согласно международным требованиям руководств ЕМА (Европейское агентство по лекарственным средствам) и FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) по разработке биоаналогичных препаратов, для регистрации дополнительных показаний к применению необходимо подтвердить в клиническом исследовании биоаналогичность разрабатываемого препарата оригинальному в отношении одного из существующих показаний [12, 13].

АО «БИОКАД» был разработан биоаналогичный препарат даратумумаба BCD-264, который прошел все необходимые этапы доклинических и клинических испытаний. В ходе доклинических исследований была подтверждена эквивалентность физико-химических и биологических свойств биоаналогичного препарата и оригинального даратумумаба (Дарзалекс). Оценка сопоставимости структурных характеристик препаратов предусматривала обширный сравнительный анализ первичной, вторичной и третичной структур, а также посттрансляционных модификаций. Было продемон-

стрировано, что оба препарата обладают сопоставимыми показателями активности *in vitro* и *in vivo*.

Результаты сравнительного исследования BCD-264-1 I фазы позволили подтвердить сопоставимость фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики, а также профиля безопасности и иммуногенности исследуемого препарата BCD-264 и оригинального препарата Дарзалекс у здоровых добровольцев (идентификатор clinicaltrials.gov: NCT05974969).

Основная цель клинического исследования III фазы BCD-264-2/DARVIVA, результаты которого представлены в настоящей статье, — подтвердить сопоставимую эффективность и безопасность препаратов BCD-264 и Дарзалекс (концентрат для приготовления раствора для внутривенных инфузий, 20 мг/мл) во время 24-недельного слепого периода при применении в качестве монотерапии р/р ММ у пациентов, получавших ранее лечение ингибиторами протеасом и иммуномодулирующими препаратами. В задачи исследования также входило сравнение ФК и иммуногенности препаратов. В настоящей публикации приведены данные по 24-недельному слепому периоду.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Клиническое исследование (КИ) BCD-264-2/DARVIVA проходит в 43 исследовательских центрах на территории Российской Федерации, Республики Беларусь, Республики Индия и Исламской Республики Пакистан. Настоящее исследование проводится в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, а также надлежащей клинической практики. Протокол исследования одобрен регуляторными органами указанных стран и локальными этическими комитетами исследовательских центров. Исследование зарегистрировано в базе Национальных институтов здравоохранения США (идентификатор clinicaltrials.gov: NCT06296121). Все пациенты подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании до начала любых процедур.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. В исследование входят период скрининга, слепой период, который включал введение исследуемого препарата (ИП) или препарата сравнения на протяжении циклов 1

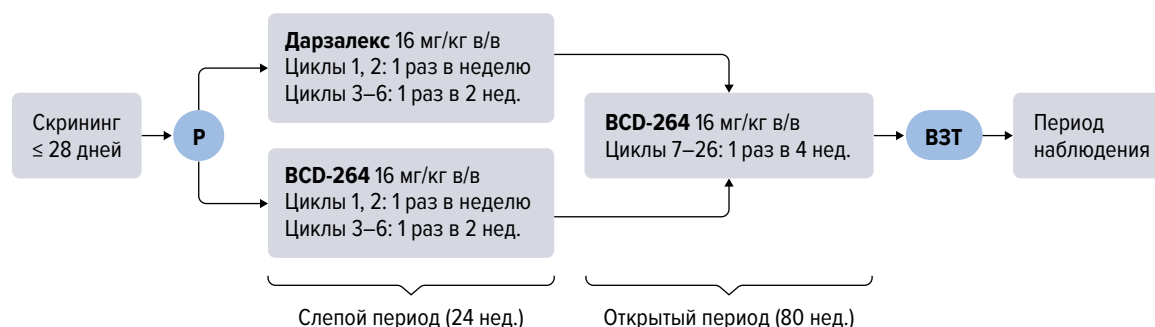


Рис. 1. Схема дизайна исследования

ВЗТ — визит завершения терапии; P — рандомизация (в день 1 цикла 1).

Fig. 1. Trial design

ВЗТ — end-of-treatment visit; P — randomization (on Day 1 of Cycle 1).

и 2 (введение ИП 1 раз в неделю в течение первых 8 нед.), а также циклов 3–6 (введение ИП 1 раз в 2 нед. в течение последующих 16 нед.), далее — открытый период исследования (1 введение 1 раз в 4 нед., до 20 циклов) и период наблюдения. Дозировка вводимого как ИП, так и препарата сравнения составляет 16 мг/кг на протяжении всех соответствующих периодов.

После прохождения скрининга пациенты, соответствовавшие критериям отбора, рандомизировались перед слепым периодом в соотношении 1:1 в группу VCD-264 или группу Дарзалекса. Рандомизация проводилась со стратификацией по стадии заболевания на момент скрининга согласно пересмотренной Международной системе стадирования (R-ISS, I vs II vs III) и количеству предшествующих линий терапии (≤ 3 vs > 3) [14]. В слепой период пациенты получали ИП в соответствии с группой, в которую они рандомизированы. В открытый период все пациенты получают препарат VCD-264 без заслепления. ИП вводится до завершения терапии по протоколу, прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности в зависимости от того, что наступит раньше. Период последующего наблюдения начинается сразу после визита завершения терапии (ВЗТ) и продолжается до окончания исследования (когда все включенные пациенты пройдут ВЗТ или досрочно прекратят участие в КИ по любой причине).

Исследуемая терапия

Режим дозирования ИП соответствует одобренному режиму дозирования оригинального препарата Дарзалекс при применении в качестве монотерапии (см. рис. 1). Препараты вводятся в дозе 16 мг/кг в/в капельно в исследовательском центре. Премедикация включает в/в глюкокортикостероиды (ГКС), жаропонижающие и антигистаминные препараты. Терапия после введения ИП — ГКС внутрь как минимум после первых 3 введений.

Характеристика пациентов

В исследование включались пациенты в возрасте 18 лет и старше с подтвержденным диагнозом ММ согласно критериям IMWG (Международная рабочая группа по множественной миеломе) [15], соответствующим критериям «измеряемой» болезни при скрининге [1, 16]. Пациенты должны были ранее получать ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты и достигать как минимум частичного ответа по критериям IMWG [16] хотя бы на одной предшествующей линии терапии. Кроме того, у пациентов должно быть диагностировано прогрессирование заболевания (ПЗ) перед включением в исследование на фоне предыдущего лечения. Включению подлежали пациенты с рецидивом (ПЗ у пациентов, ответивших на предыдущую линию терапии, через > 60 дней после ее завершения) и/или рефрактерным течением ММ (снижение уровня М-протеина $< 25\%$ или ПЗ во время предыдущей линии терапии либо через ≤ 60 дней после ее завершения), имевшие 0–2 балла по шкале ECOG при скрининге.

Основными критериями исключения были применение препаратов для терапии ММ в течение 2 нед. или 5 периодов полувыведения до рандомизации (в зависимости от того, какой период длиннее), применение дара-

тумумаба или других анти-CD38 МКА, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в течение 12 нед. до рандомизации, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, клинические признаки поражения оболочек головного мозга, иные злокачественные новообразования в течение последних 5 лет в анамнезе, а также другие клинически значимые/тяжелые сопутствующие заболевания.

Процедуры и оценки

Оценка эффективности терапии проводилась согласно критериям IMWG [16]. Статус заболевания у пациента оценивался на протяжении всего описываемого периода КИ каждые 28 ± 7 дней до подтверждения ПЗ, смерти, начала нового противоопухолевого лечения, отзыва согласия на участие в исследовании или окончания КИ в зависимости от того, что произойдет раньше. Анализ эффективности выполнялся на основании оценок подтвержденного ответа, рассчитанного на этапе статистического анализа с помощью компьютерного алгоритма с использованием данных центральной лаборатории. Первичной конечной точкой исследования была общая частота ответа (ОЧО), определяемая как частичный ответ (ЧО) или лучше. Вторичные конечные точки эффективности — достижение полного ответа (ПО), строгого ПО (сПО), очень хорошего ЧО (охЧО), длительность ответа на терапию, ВВП, время до прогрессирования, время до развития ответа и ОВ.

С целью оценить безопасность у пациентов в ходе всего описываемого периода КИ измерялись жизненно важные показатели, проводились физикальное и инструментальное исследования, выполнялись лабораторные анализы крови и мочи, а также оценивались нежелательные явления. В рамках анализа иммуногенности определялось наличие связывающих (САТ) и нейтрализующих антител (НАТ) против даратумумаба. Анализ ФК даратумумаба выполнялся в ограниченной популяции пациентов в центрах, у которых есть техническая возможность по обработке и отправке на анализ биообразцов. Определение концентрации даратумумаба, САТ и НАТ в сыворотке пациентов проводилось с использованием валидированных методов иммуноферментного анализа.

Статистический анализ

Основной статистической гипотезой исследования была гипотеза не меньшей эффективности препарата VCD-264 по показателю ОЧО через 24 нед. лечения по сравнению с Дарзалексом. Будет рассчитано отношение ОЧО в группах с 95%-м доверительным интервалом (ДИ). Для доказательства гипотезы необходимо, чтобы величина нижней границы двустороннего 95% ДИ для отношения ОЧО в группах была больше 0,5. В КИ предусмотрена иерархическая проверка статистических гипотез: в случае подтверждения не меньшей эффективности проверялась статистическая гипотеза эквивалентности. Для доказательства эквивалентности необходимо, чтобы границы двустороннего 90% ДИ для отношения ОЧО находились в пределах 0,5–2,0. Построение двустороннего ДИ для отношения ОЧО выполнялось методом Фаррингтона—Мэннинга [17]. В связи с необходимостью маскировать данные продолжающегося двой-

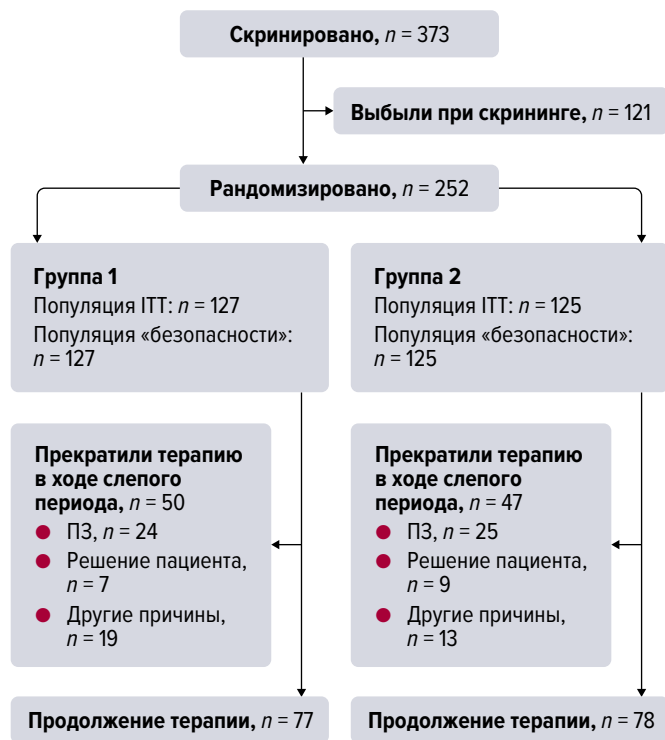


Рис. 2. Распределение пациентов в исследовании
ИТТ — популяция «назначенного лечения»; ПЗ — прогрессирование заболевания.

Fig. 2. Distribution of patients
ИТТ — intent-to-treat population; ПЗ — disease progression.

ного слепого исследования ДИ рассчитывались для отношений группа 1/группа 2 и группа 2/группа 1.

Конечные точки, характеризующие время до события, оценивались методом Каплана—Мейера. Сравнение кривых для конечных точек времени до ПЗ, ВБП и ОВ в группах выполнялось с использованием стратифицированного логрангового критерия. Анализ ВБП и ОВ также проводился с применением стратифицированной регрессии Кокса с единственной ковариатой «группа лечения». В анализе использовались те же стратификационные факторы, что и при рандомизации. Частота ответа в группах сравнивалась с помощью точного критерия Фишера, ФК и концентрация даратумумаба — с помощью критерия Манна—Уитни. Параметры ФК рассчитывались некомпартментными методами. Для анализа использовалось программное обеспечение SAS® версии 9.4.

Расчет размера выборки выполнен исходя из следующих допущений: рандомизация 1:1, статистическая мощность 80 %, односторонний уровень значимости 0,025, ОЧО 23,1 % для обоих препаратов (на основании данных КИ GEN501 и SIRIUS [5, 20, 21]), граница не меньшей эффективности 0,5, метод Фаррингтона—Мэннинга. С учетом возможного выбывания пациентов из КИ на уровне 10 % необходимо рандомизировать не менее 252 пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализ включены данные 252 рандомизированных пациентов, собранные в течение слепого периода

Таблица 1. Характеристика пациентов при скрининге (популяция ИТТ)

Показатель	Группа 1 (n = 127), n (%)	Группа 2 (n = 125), n (%)
Среднее ± SD возраста, лет	62,3 ± 9,46	62,6 ± 10,14
Среднее ± SD роста, см	164,4 ± 10,42	165,8 ± 9,63
Среднее ± SD массы тела, кг	73,2 ± 14,39	75,4 ± 14,90
Среднее ± SD индекса массы тела, кг/м ²	27,05 ± 4,69	27,40 ± 4,91
Пол		
Мужчины	61 (48,0)	66 (52,8)
Женщины	66 (52,0)	59 (47,2)
Раса		
Европеоидная	90 (70,9)	89 (71,2)
Монголоидная	37 (29,1)	36 (28,8)
Страна		
Российская Федерация	79 (62,2)	83 (66,4)
Республика Беларусь	11 (8,7)	7 (5,6)
Республика Индия	32 (25,2)	26 (20,8)
Исламская Республика Пакистан	5 (3,9)	9 (7,2)
Среднее ± SD длительности заболевания, мес.	46,7 ± 39,9	48,3 ± 41,6
Наличие мягкотканых плазмочитом	23 (18,1)	22 (17,6)
Стадия заболевания (R-ISS)		
I	47 (37,0)	49 (39,2)
II	66 (52,0)	63 (50,4)
III	14 (11,0)	13 (10,4)
Оценка по шкале ECOG		
0 баллов	22 (17,3)	31 (24,8)
1 балл	80 (63,0)	72 (57,6)
2 балла	25 (19,7)	22 (17,6)
Количество предыдущих линий терапии		
≤ 3	96 (75,6)	97 (77,6)
> 3	31 (24,4)	28 (22,4)
Предыдущая терапия ММ		
Ингибиторы протеасом	127 (100)	125 (100)
Иммуномодулирующие препараты	127 (100)	125 (100)
Препараты против CD38	0	0

ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; ИТТ — популяция «назначенного лечения»; R-ISS — Международная система стадирования, пересмотренная; SD — стандартное отклонение; ММ — множественная миелома.

(24 нед.). В связи с необходимостью маскировать данные продолжающегося двойного слепого КИ анализ проводился без раскрытия кодов терапии, группы представлены в ослепленном виде: группа 1 и группа 2.

Распределение пациентов в КИ представлено на рис. 2. На момент окончания описываемого 24-недельного слепого периода 80,3 % (102/127) пациентов в группе 1 и 81,6 % (102/125) — в группе 2 продолжали участвовать в КИ; 60,6 (77/127) и 62,4 % (78/125) больных в группах 1 и 2 соответственно продолжали получать исследуемую терапию. Наиболее частой причиной прекращения лечения было подтвержденное ПЗ: 18,9 (24/127) и 20,0 % (25/125) пациентов соответственно.

Группы пациентов были сопоставимы по основным демографическим и антропометрическим показателям, а также по ключевым исходным характеристикам основного заболевания (табл. 1).

Таблица 2. Оценка общей частоты ответа на терапию по критериям IMWG через 24 нед. лечения (слепой период)

Лучший ответ	Популяция ИТТ		Популяция РР	
	Группа 1 (n = 127), n (%)	Группа 2 (n = 125), n (%)	Группа 1 (n = 115), n (%)	Группа 2 (n = 106), n (%)
Строгий полный ответ	0	0	0	0
Полный ответ	0	0	0	0
Очень хороший частичный ответ	19 (15,0)	14 (11,2)	19 (16,5)	14 (13,2)
Частичный ответ	27 (21,3)	26 (20,8)	27 (23,5)	26 (24,5)
Минимальный ответ	15 (11,8)	16 (12,8)	15 (13,0)	16 (15,1)
Стабилизация заболевания	37 (29,1)	33 (26,4)	35 (30,4)	33 (31,1)
Прогрессирование заболевания	13 (10,2)	11 (8,8)	13 (11,3)	11 (10,4)
Невозможно оценить	16 (12,6)	19 (15,2)	6 (5,2)	6 (5,7)
Нет данных	0	6 (4,8)	0	0
Общая частота ответа	46 (36,2)	40 (32,0)	46 (40,0)	40 (37,7)
95% ДИ ¹	27,9–45,2	23,9–40,9	31,0–49,6	28,5–47,7
Основная гипотеза не меньшей эффективности (граница 0,5)				
Отношение ОЧО (95% ДИ ²)				
Группа 1/группа 2	1,13 (0,80–1,60)		1,06 (0,76–1,48)	
Группа 2/группа 1	0,88 (0,63–1,24)		0,94 (0,68–1,31)	
Дополнительная гипотеза эквивалентности (граница 0,5–2,0)				
Отношение ОЧО (90% ДИ ²)				
Группа 1/группа 2	1,13 (0,85–1,51)		1,06 (0,80–1,40)	
Группа 2/группа 1	0,88 (0,66–1,18)		0,94 (0,71–1,25)	

IMWG — Международная рабочая группа по множественной миеломе; ИТТ — популяция «назначенного лечения»; РР — популяция «по протоколу»; ДИ — доверительный интервал (двусторонний); ОЧО — общая частота ответа.

¹ Метод Клоппера—Пирсона.

² Метод Фаррингтона—Мэннинга.

Анализ эффективности

Основной анализ эффективности был выполнен в популяции ИТТ. В исследовании была доказана гипотеза не меньшей эффективности препарата BCD-264 по сравнению с Дарзалексом по первичной конечной точке — показателю ОЧО через 24 нед. лечения: в группе 1 ОЧО составила 36,2 %, в группе 2 — 32 % (табл. 2). Отношение ОЧО в группе 1/группе 2 было 1,13 (95% ДИ 0,80–1,60), в группе 2/группе 1 — 0,88 (95% ДИ 0,63–1,24). Величина нижней границы двустороннего 95% ДИ была больше 0,5 как для отношения ОЧО в группе 1/группе 2, так и для отношения в группе 2/группе 1. Кроме того, была доказана гипотеза эквивалентности: границы двустороннего 90% ДИ находились в предустановленных пределах 0,5–2,0 для отношения ОЧО в группе 1/группе 2 (90% ДИ 0,85–1,51) и в группе 2/группе 1 (90% ДИ 0,66–1,18).

Дополнительно, чтобы убедиться, что результаты не были искажены из-за несоблюдения процедур исследования, был проведен анализ чувствительности в популяции «по протоколу» (РР), в которую были включены пациенты из популяции ИТТ без значимых отклонений от протокола, влияющих на оценку эффективности, и у которых можно было провести оценку эффективности (115 пациентов в группе 1 и 106 — в группе 2). Анализ чувствительности подтвердил результаты, полученные для первичной конечной точки (см. табл. 2).

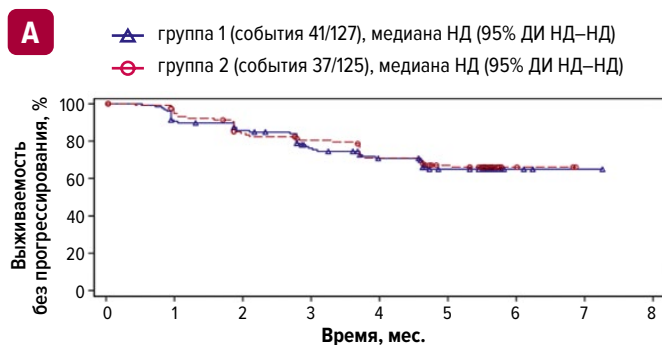
ПО и сПО составили 0 % в обеих группах, вследствие чего статистическое сравнение данных для этих вторичных точек было неприменимо. охЧО в популяции ИТТ составил 15 % для группы 1 и 11,2 %

для группы 2 (см. табл. 2). Статистически значимых различий в частоте охЧО между группами терапии не получено ($p = 0,4561$, точный тест Фишера).

Кривые ВВП, времени до ПЗ и ОВ представлены на рис. 3, кривые длительности ответа на терапию и времени до развития ответа у пациентов с ЧО и охЧО — на рис. 4. Медианы ВВП, времени до ПЗ, длительности ответа на терапию и ОВ в течение слепого периода не были достигнуты ни в одной из исследуемых групп. Показатели ВВП за 24 нед. составили 64,9 % в группе 1 и 66,1 % в группе 2, отношение рисков было 1,041 (95% ДИ 0,666–1,625) и 0,961 (95% ДИ 0,615–1,501) для группы 1/группы 2 и группы 2/группы 1 соответственно ($p = 0,8601$). Доля пациентов без ПЗ за 24 нед. составила 70,5 % в группе 1 и 68,5 % в группе 2 ($p = 0,7687$). Медиана длительности ответа на терапию (у пациентов с ЧО и охЧО) не была достигнута за 24 нед. в обеих группах. Показатели ОВ за 24 нед. составили 88,7 % в группе 1 и 92,9 % в группе 2, отношение рисков — 1,644 (95% ДИ 0,689–3,922) и 0,608 (95% ДИ 0,255–1,452) для группы 1/группы 2 и группы 2/группы 1 соответственно ($p = 0,2579$). Медиана времени до развития ответа составила 1,27 мес. (95% ДИ 0,95–1,87 мес.) в группе 1 и 1,04 мес. (95% ДИ 0,95–1,84 мес.) в группе 2. Таким образом, была продемонстрирована сопоставимость препаратов BCD-264 и Дарзалекс по всем вторичным конечным точкам эффективности.

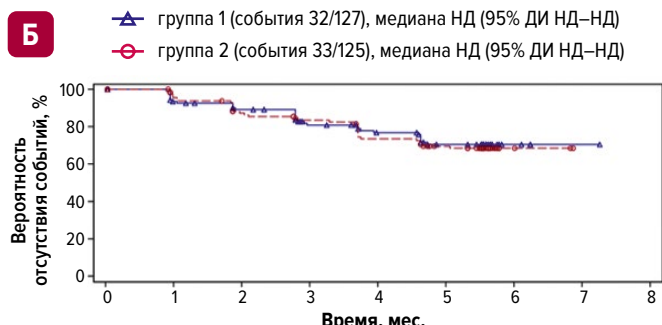
Анализ безопасности

Анализ безопасности проводился в популяции «безопасности» (совпадает с популяцией ИТТ, т. к. все рандомизированные пациенты получили хотя бы



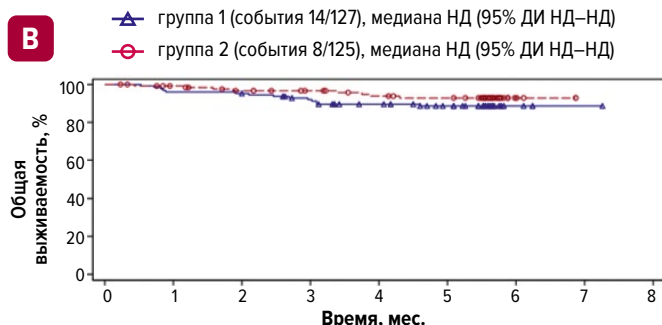
Пациенты с риском

Группа 1	127	114	103	86	75	61	4	1	0
Группа 2	125	108	92	85	74	65	3	0	0



Пациенты с риском

Группа 1	127	112	100	84	75	61	4	1	0
Группа 2	125	105	92	85	74	65	3	0	0



Пациенты с риском

Группа 1	127	122	121	112	102	93	4	1	0
Группа 2	125	119	111	106	100	97	4	0	0

Рис. 3. (А) Выживаемость без прогрессирования, (Б) время до прогрессирования и (В) общая выживаемость (слепой период) пациентов с ММ (популяция ИТТ)

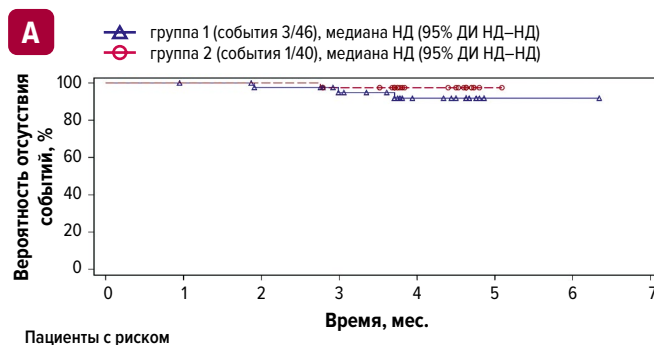
95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; НД — не достигнуто.

Fig. 3. (A) Progression-free survival, (B) time to progression, and (B) overall survival (blind period) of MM patients (ITT population)

95% ДИ — 95% confidence interval; НД — not reached.

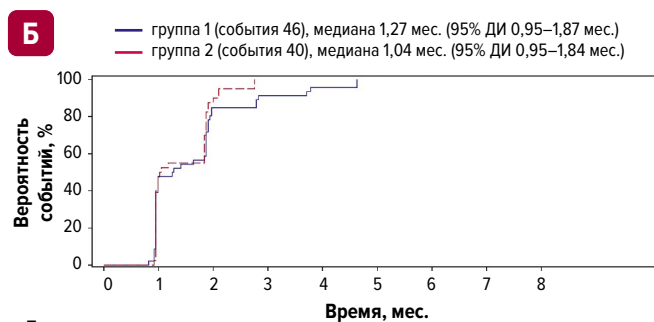
одну дозу ИП). Сводные результаты анализа нежелательных явлений (НЯ) представлены в табл. 3. Группы терапии были сопоставимы по экспозиции препаратов и профилю безопасности, включая частоту НЯ и нежелательных реакций (НР). Экспозиция даратумумаба составила 48,8 и 47,8 пациенто-лет в группе 1 и группе 2 соответственно. Среди НЯ и НР ≥ III степени тяжести по общим терминологическим критериям нежелательных явлений (СТСАЕ v.5.0) большинство событий были представлены НЯ и НР III степени тяжести.

В целом профиль НР, зарегистрированных в рамках слепого периода КИ в обеих группах, соответствовал



Пациенты с риском

Группа 1	46	43	40	34	19	1	1	0
Группа 2	40	40	40	36	20	1	0	0



Пациенты с риском

Группа 1	0	22	39	42	44	46
Группа 2	0	19	35	40	40	40

Рис. 4. (А) Длительность ответа на терапию и (Б) время до развития ответа у пациентов с ЧО и охЧО (слепой период) (популяция ИТТ)

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; НД — не достигнуто.

Fig. 4. (A) Therapy response duration and (B) time to response in patients with PR and VGPR (blind period) (ITT population)

95% ДИ — 95% confidence interval; НД — not reached.

Таблица 3. Частота нежелательных явлений, зарегистрированных в течение слепого периода (популяция «безопасности»)

Событие	Группа 1 (n = 127), n (%)	Группа 2 (n = 125), n (%)
НЯ	101 (79,5)	104 (83,2)
НР	73 (57,5)	67 (53,6)
Серьезные НЯ	19 (15,0)	23 (18,4)
Серьезные НР	9 (7,1)	15 (12,0)
НЯ ≥ III степени тяжести	52 (40,9)	56 (44,8)
НР ≥ III степени тяжести	33 (26,0)	37 (29,6)
НЯ, приведшие к отмене ИП	4 (3,1)	5 (4,0)
НР, приведшие к отмене ИП	1 (0,8)	5 (4,0)
НЯ V степени тяжести (летальные)	10 (7,9)	5 (4,0)
НР V степени тяжести (летальные)	3 (2,4)	4 (3,2)
Инфузионные реакции	29 (22,8)	25 (20,0)

ИП — исследуемый препарат; НР — нежелательная реакция; НЯ — нежелательное явление.

таковому у оригинального препарата Дарзалекс, представленному в его общей характеристике [18].

Наиболее частыми НР (≥ 5 %) были нарушения со стороны крови и лимфатической системы (лейкопения, нейтропения, лимфопения, анемия, тромбоцитопения), инфузионные реакции, пневмония (см. табл. 3). Все НР с летальным исходом (НР V степени тяжести) в обеих группах были связаны с инфекционными осложнениями (сепсисом, пневмонией, пневмонией, ассоциированной с *Klebsiella pneumoniae*).

Таблица 4. Оценка фармакокинетических параметров даратумумаба (среднее \pm SD)

Параметр	Группа 1	Группа 2	p , тест Манна–Уитни
После первого введения препарата			
n^1	58	61	
AUC_{0-168} , ч \cdot мг/мл	38,6 \pm 27,2	41,1 \pm 21,7	0,1043
C_{max} , мкг/мл	516,6 \pm 367,8	489,6 \pm 240,0	0,3789
T_{max} , ² ч	15,7 \pm 29,6	14,2 \pm 21,4	0,3728
V_d , л	2,4 \pm 1,2	2,4 \pm 1,8	0,5131
После многократных введений препарата			
n^1	42	47	
$C_{trough,ss}$ в день 1 цикла 6, мкг/мл	469,3 \pm 294,3	461,8 \pm 247,8	0,9117
$C_{trough,ss}$ в день 15 цикла 6, мкг/мл	465,3 \pm 281,9	496,9 \pm 300,3	0,7372
$C_{max,ss}$, мкг/мл	1028,0 \pm 426,7	1040,5 \pm 451,2	0,9902
$AUC_{0-336,ss}$, ч \cdot мг/мл	2395,0 \pm 1044,4	2317,0 \pm 851,8	0,7831

AUC_{0-168} — площадь под кривой «концентрация-время» в интервале 0–168 ч; $AUC_{0-336,ss}$ — площадь под кривой «концентрация-время» в интервале 0–336 ч после достижения состояния равновесных концентраций; C_{max} — максимальная концентрация; $C_{max,ss}$ — C_{max} после достижения состояния равновесных концентраций; $C_{trough,ss}$ — концентрация перед введением ИП после достижения состояния равновесных концентраций; SD — стандартное отклонение; T_{max} — максимальное время; V_d — объем распределения; ИП — исследуемый препарат.

¹ Число пациентов в популяциях для оценки фармакокинетики.

² Значение от начала введения ИП.

Анализ фармакокинетики и иммуногенности

Анализ ФК и иммуногенности проводился в соответствующих популяциях пациентов, получавших ИП, у которых имелось достаточное количество биообразцов для адекватной оценки.

В анализе ФК была показана сопоставимость профилей концентрация-время и других параметров после первого и после многократных введений в группах терапии. Статистически значимых различий между группами не выявлено ни при сравнении концентраций во всех временных точках, ни при сравнении ФК-параметров (табл. 4), что подтверждает результаты, полученные в рамках КИ I фазы препарата BCD-264 с участием здоровых добровольцев.

В анализе иммуногенности доли пациентов с хотя бы одним положительным результатом на наличие САТ были низкими и сопоставимыми в группах терапии: 2,5 (3/120) vs 4,3 % (5/115) в группе 1 и группе 2 соответственно. НАТ не были выявлены ни в одной из групп. Таким образом, препараты BCD-264 и Дарзалекс обладали сопоставимо низкой иммуногенностью.

ОБСУЖДЕНИЕ

Программа разработки препарата BCD-264 полностью соответствует российским и международным требованиям к созданию биоаналогов. Условием доказательства биоэквивалентности в соответствии с рекомендациями совета Евразийской экономической комиссии, а также ЕМА и FDA является предоставление результатов КИ, в которых продемонстрировано сходство (подобие) на основе сравнительных исследований с оригинальным препаратом по показателям качества, биологической активности, эффективности и безопасности [12, 13, 19].

КИ BCD-264-2/DARVIVA проводится с включением пациентов из Российской Федерации, Республики Беларусь, Республики Индии и Исламской Республики

Пакистан. Пациенты, включенные в исследование BCD-264-2/DARVIVA, ранее получавшие ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие агенты, имели рефрактерность к обоим классам препаратов. Для подтверждения сопоставимой эффективности и безопасности биоаналога BCD-264 и оригинального препарата проводилась монотерапия ИП и даратумумабом. Такой подход позволяет оценить клинический эффект даратумумаба без влияния других противоопухолевых лекарственных средств и получить репрезентативные данные о сравнительных характеристиках ИП [19].

В протоколе BCD-264-2/DARVIVA эффективность терапии оценивалась на основании достижения ЧО или более глубокого ответа у пациентов с ММ. Через 24 нед. лечения ОЧО составила 36,2 и 32,0 % в группах 1 и 2 соответственно. Было показано, что величина нижней границы двустороннего 95% ДИ для отношения ОЧО для группы 1/группы 2 и группы 2/группы 1 была больше 0,5, что доказывает гипотезу о не меньшей эффективности BCD-264 по сравнению с оригинальным препаратом Дарзалекс. Продемонстрировано также, что границы двустороннего 90% ДИ для отношения ОЧО находились в пределах 0,5–2,0, что подтвердило гипотезу об эквивалентности данных лекарственных средств.

В обеих группах не наблюдалось разницы в отношении основных показателей эффективности терапии ММ, таких как ВБП, время до достижения ответа, длительность ответа на терапию, время до прогрессирования, ОВ.

При оценке безопасности отмечено, что в обеих группах частота НЯ и НР была сопоставимой. Как в группе 1, так и в группе 2 зарегистрировано низкое число НЯ, которые привели к отмене препарата у пациентов с ММ. Количество тяжелых НЯ и НР также не различалось в обеих группах сравнения. Частота инфузионных НР составляла около 20 % в обеих группах и была сопоставимой между группой 1 и группой 2.

При оценке ФК была показана сопоставимость профилей концентрация-время и других параметров после первого и после многократных введений препаратов. Значимой разницы в иммуногенности обоих препаратов также не выявлено. Образование САТ было сопоставимо в обеих группах, а образование НАТ не было зарегистрировано ни у одного из пациентов в обеих группах терапии.

Важным аспектом данного исследования, позволяющим минимизировать влияние субъективных факторов и снизить риск систематической ошибки при оценке результатов, является наличие слепого периода. Размер включенной выборки позволяет экстраполировать результаты исследования на общую популяцию пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ММ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных, полученных в ходе 24-недельного слепого периода в исследовании VCD-264-2/DARVIVA, подтвердил сопоставимую эффективность и безопасность биоаналогичного препарата VCD-264 и оригинального препарата Дарзалекс (даратумумаб). Показано также, что профиль фармакокинетики и иммуногенность обоих препаратов являются сопоставимыми.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Т.И. Поспелова, А.А. Семенова, члены редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», в рецензировании рукописи не участвовали. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. T.I. Pospelova, A.A. Semenova, members 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 проводилось при спонсорской поддержке АО «БИОКАД».

FUNDING. The study was supported with sponsorship of BIOCAD.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом. **Концепция и дизайн:** Д.О. Ляпцева, А.А. Луцкий, А.С. Щадрина.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: Т.В. Шелехова, Д. Кумар, Ш.Д. Апте, Ю.С. Осипов, Е.Н. Мисюрина, В.А. Доронин, Т.С. Константинова, Б.А. Бакиров, А.В. Пройдаков, А.Л. Усс, М. Кумар, Е.В. Мартынова,

Н.Г. Чернова, М.А. Хохар, А.Д. Гарифуллин, С.Р. Росс, С.Л. Кириак, С.В. Волошин, М.А. Ульянова, Н.А. Фалалева, А.А. Луцкий, Д.О. Ляпцева.

Подготовка рукописи: Ю.С. Осипов, А.С. Щадрина, Д.О. Ляпцева, А.А. Луцкий, С.В. Нечаев.

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: D.O. Liaptseva, A.A. Lutckii, A.S. Shadrina.

Data collection and processing: all authors.

Research materials provision: all authors.

Data analysis and interpretation: T.V. Shelekhova, J. Kumar, S.J. Apte, Iu.S. Osipov, E.N. Misyurina, V.A. Doronin, T.S. Konstantinova, B.A. Bakirov, A.V. Proidakov, A.L. Uss, M. Kumar, E.V. Martynova, N.G. Chernova, M.A. Khokhar, A.D. Garifullin, C.R. Ross, S.L. Cyriac, S.V. Voloshin, M.A. Ulyanova, N.A. Falaleeva, A.A. Lutckii, D.O. Liaptseva.

Manuscript writing: Iu.S. Osipov, A.S. Shadrina, D.O. Liaptseva, A.A. Lutckii, S.V. Nechaev.

Final approval of manuscript: all authors.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from all patients.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Исследование было одобрено Минздравом России 19.10.2023 г. (протокол № 599, <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=822c8d77-f484-43e3-b1fc-cf045957f60e&CIPermGUID=710cc403-5aa0-4196-9ba2-94146846ca4e>) и локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 21.12.2023 г. (протокол № 4).

ETHICS APPROVAL. This study was approved by the Ministry of Health of Russia 19.10.2023 (protocol #599, <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=822c8d77-f484-43e3-b1fc-cf045957f60e&CIPermGUID=710cc403-5aa0-4196-9ba2-94146846ca4e>) and by the local Ethics Committee of the NN Blokhin National Medical Cancer Research Center 21.12.2023 (protocol #4).

ORCID

Т.В. Шелехова — <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>

Д. Кумар — <https://orcid.org/0000-0002-5230-1214>

Ш.Д. Апте — <https://orcid.org/0000-0002-5760-9680>

Ю.С. Осипов — <https://orcid.org/0000-0002-9709-380X>

Е.Н. Мисюрина — <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>

В.А. Доронин — <https://orcid.org/0000-0002-9038-1075>

Т.С. Константинова — <https://orcid.org/0000-0003-4687-0784>

Б.А. Бакиров — <https://orcid.org/0000-0002-3297-1608>

А.В. Пройдаков — https://orcid.org/0000-0002-5013-6614
Е.В. Мартынова — https://orcid.org/0000-0002-7004-7432
Н.Г. Чернова — https://orcid.org/0000-0002-0827-4052
М.А. Хохар — https://orcid.org/0000-0002-0128-1380
А.Д. Гарифуллин — https://orcid.org/0000-0003-0946-383X
С.Р. Росс — https://orcid.org/0000-0002-4697-3399
С.Л. Кириак — https://orcid.org/0000-0002-3345-1583
С.В. Волошин — https://orcid.org/0000-0003-1784-0375
М.А. Ульянова — https://orcid.org/0000-0003-4977-1482
Н.А. Фалалеева — https://orcid.org/0000-0002-0023-4216
Е.Ю. Комарцева — https://orcid.org/0000-0002-8952-2643
А.А. Мясников — https://orcid.org/0000-0002-9346-4503
Д.К. Новик — https://orcid.org/0000-0001-5278-5557
М.Ш. Мусаджи — https://orcid.org/0000-0002-2453-8919
С.В. Самарина — https://orcid.org/0000-0001-8639-719X
В.В. Денисова — https://orcid.org/0000-0003-1951-2260
Г.Н. Хусаинова — https://orcid.org/0000-0003-1916-9925
Т.К. Долай — https://orcid.org/0000-0002-4688-584X
Б. Багчи — http://orcid.org/0000-0002-4458-0989
И.С. Зюзгин — https://orcid.org/0000-0001-9597-4593
И.С. Моисеев — https://orcid.org/0000-0002-4332-0114
Т.И. Поспелова — https://orcid.org/0000-0002-1261-5470
А.А. Семенова — https://orcid.org/0000-0003-4951-3053
И.Л. Давыдкин — https://orcid.org/0000-0002-4318-4247
М.В. Косинова — https://orcid.org/0000-0001-9181-6184
Н. Сидхартхан — https://orcid.org/0000-0002-0115-8104
Ю.Н. Линькова — https://orcid.org/0000-0003-3628-4626
А.В. Зинкина-Орихан — https://orcid.org/0000-0002-8499-2232
С.В. Нечаев — https://orcid.org/0009-0004-9764-7309
А.С. Шадрин — https://orcid.org/0000-0003-1384-3413
А.А. Луцкий — https://orcid.org/0000-0003-2884-1568
Д.О. Ляпцева — https://orcid.org/0009-0003-7003-7327

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Множественная миелома, клинические рекомендации. Под ред. Л.П. Менделеевой, М.В. Соловьева, И.Г. Рехтина. (электронный документ) Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/144_2. Ссылка активна на 20.01.2026. [Mendeleeva L.P., Solovjev M.V., Rekhtin I.G., eds. Multiple Myeloma. Clinical Guidelines. (Internet) Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/144_2. Accessed 20.01.2026. (In Russ)]
2. Dimopoulos M, Terpos E, Vescovo M, et al. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2025;22(9):680–700. doi: 10.1038/s41571-025-01041-x.

3. Kumar S, Dimopoulos M, Kastritis E, et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia*. 2017;31(11):2443–8. doi: 10.1038/leu.2017.138.
4. Donk N, Moreau P, Plesner T, et al. Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. *Blood*. 2016;127(6):681–95. doi: 10.1182/blood-2015-10-646810.
5. Usmani S, 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.
6. Httut T, Thein K, Laweie A, et al. Efficacy of daratumumab combination regimen in patients with multiple myeloma: A combined analysis of phase III randomized controlled trials. *EJHaem*. 2020;1(1):262–6. doi: 10.1002/jha2.46.
7. Dimopoulos A, Oriol A, Nahi H, et al. Overall Survival With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (POLLUX): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(8):1590–9. doi: 10.1200/JCO.22.00940.
8. Гальцева И.В., Никифорова К.А., Давыдова Ю.О. и др. Множественная миелома: нюансы диагностики и мониторинга минимальной остаточной болезни методом многоцветной проточной цитометрии. *Клиническая онкогематология*. 2022;15(4):365–76. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-4-365-376. [Galtseva I.V., Nikiforova K.A., Davydova Yu.O., et al. Multiple Myeloma: Nuances of Minimal Residual Disease Diagnosis and Monitoring with the Use of Multicolor Flow Cytometry. *Clinical oncohematology*. 2022;15(4):365–76. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-4-365-376. (In Russ)]
9. Gunnam S, Fathema K, Nijhawan M, et al. A Review on Economic Benefits and Impact of Biosimilars on Healthcare System. *J Pharma Insights Res*. 2025;3(4):181–90. doi: 10.69613/8mvctk45.
10. Qian J. Uptake of Rituximab Biosimilars in Medicare and Medicaid in 2019–2022. *Am J Manag Care*. 2024;30(12):e359–e363. doi: 10.37765/ajmc.2024.89644.
11. Khan M, Esba L, Yousef C, et al. Practical challenges and considerations in adopting biosimilars in oncology clinical practice within a large healthcare system. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2025;18(6):323–31. doi: 10.1080/17512433.2025.2492063.
12. Guideline on similar biological medicinal products (Rev.1). Adopted Reference Number: CHMP/437/04 Rev.1. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf (accessed 20.01.2026).
13. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Available from: <https://www.fda.gov/media/82647/download> (accessed 20.01.2026).
14. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863–9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
15. Rajkumar S, Dimopoulos M, 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.
16. Kumar S, Paiva B, Anderson K, 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.
17. Schuirmann D. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J Pharmacokinetic Biopharm*. 1987;15(6):657–80. doi: 10.1007/BF01068419.
18. Дарзалекс (инструкция по медицинскому применению). (электронный документ) Доступно по: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC. Ссылка активна на 20.01.2026. [Darzalex (package insert). (Internet) Available from: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC. Accessed 20.01.2026. (In Russ)]
19. Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». (электронный документ) Доступно по: <https://eec.eaeunion.org/commission/department/deptexreg/formirovanie-obshchikh-rynkov/akty-v-sfere-ls.php>. Ссылка активна на 20.01.2026. [Decision No. 89 of the Eurasian Economic Commission's Council dated November. 3, 2016 "Rules for Conducting Studies of Biological Medicinal Products of the Eurasian Economic Union". (Internet) Available from: <https://eec.eaeunion.org/commission/department/deptexreg/formirovanie-obshchikh-rynkov/akty-v-sfere-ls.php>. Accessed 20.01.2026. (In Russ)]
20. Lokhorst H, Plesner T, Laubach J, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1207–19. doi: 10.1056/NEJMoa1506348.
21. Lonial S, Weiss B, Usmani S, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1551–60. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4.