

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-14-23>

Эффективность даратумумаба в монорежиме и в комбинациях с противоопухолевыми препаратами у пациентов с рецидивами и рефрактерной множественной миеломой в зависимости от числа предшествующих линий химиотерапии

К.А. Белоусов, Т.А. Митина, Е.В. Трифонова, Ю.Б. Черных, С.Г. Захаров, Е.В. Катаева, Л.Л. Высоцкая, З.М. Харасова, Р.В. Варданын, О.П. Мадзяра, А.А. Ворошкевич

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Кирилл Александрович Белоусов k_bel88@mail.ru

Цель исследования – оценить и сравнить эффективность даратумумаба в монорежиме и комбинациях с другими препаратами у пациентов с рефрактерной/рецидивной множественной миеломой в зависимости от числа предшествующих линий терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 97 пациентов с резистентной/рецидивной множественной миеломой с медианой возраста 63 (33–79) года. Монотерапия даратумумабом проведена 71 пациенту, 11 больных получали Dara-Rd (даратумумаб + леналидомид + дексаметазон), 10 – Dara-Pd (даратумумаб + помалидомид + дексаметазон). Терапия Dara-Kd (даратумумаб + карфилзомиб + дексаметазон) проведена 5 пациентам. Даратумумаб в монорежиме во 2-й линии терапии получил 21 пациент, в 3-й линии – 28, в 4-й – 12, в 5-й и более – 10.

Результаты. Двухлетняя общая выживаемость 71 пациента, получавшего даратумумаб в монорежиме, составила 71,7 %; 2-летняя выживаемость без прогрессирования – 59,5 %. Объективный ответ, включая полный, очень хороший частичный и частичный ответ, отмечен у 45,0 % пациентов. Объективный ответ при схеме Dara-Rd отмечен у 54,6 % пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования не достигнута при медиане времени наблюдения 26 мес. Применение Dara-Pd позволило достичь объективного ответа 70 % пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования не достигнута, медиана времени наблюдения – 17 мес. Объективный ответ при терапии Dara-Kd получен у 20 % пациентов, медиана времени наблюдения – 18 мес.

Десять (47,6 %) пациентов из 21, получавших даратумумаб в режиме монотерапии во 2-й линии, достигли объективного ответа. Медиана выживаемости без прогрессирования не достигнута, медиана времени наблюдения – 13 мес. Из 28 пациентов, получавших даратумумаб в 3-й линии, объективный ответ достигнут у 10 (35,7 %); медиана времени наблюдения составила 17 мес. Пациенты, получавшие даратумумаб в 4-й линии, достигли объективного ответа в 66,7 % случаев. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 18 мес, медиана общей выживаемости не достигнута, медиана времени наблюдения составила 21 мес. У пациентов, получавших даратумумаб в 5-й и более линиях, в 40,0 % случаев получен объективный ответ. Медиана выживаемости без прогрессирования не достигнута, медиана времени наблюдения составила 21 мес.

Заключение. Применение даратумумаба в комбинациях с другими противоопухолевыми препаратами и в режиме монотерапии является одним из оптимальных вариантов лечения пациентов, получивших 2 и более линий терапии.

Ключевые слова: множественная миелома, даратумумаб, моноклональное антитело, рефрактерность, химиотерапия

Для цитирования: Белоусов К.А., Митина Т.А., Трифонова Е.В. и др. Эффективность даратумумаба в монорежиме и в комбинациях с противоопухолевыми препаратами у пациентов с рецидивами и рефрактерной множественной миеломой в зависимости от числа предшествующих линий химиотерапии. Онкогематология 2025;20(4):14–23.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-14-23>

Efficacy of daratumumab as monotherapy or in combination with antitumor drugs in patients with relapsed/refractory multiple myeloma depending on the previous chemotherapy lines number

K.A. Belousov, T.A. Mitina, E.V. Trifonova, Yu.B. Chernykh, S.G. Zakharov, E.V. Kataeva, L.L. Vysotskaya, Z.M. Kharasova, R.V. Vardanyan, O.P. Madzyara, A.A. Voroshkevich

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Kirill Aleksandrovich Belousov k_bel88@mail.ru

Aim. To evaluate and compare the efficacy of daratumumab as monotherapy and in combination with other drugs in patients with relapsed/refractory multiple myeloma depending on the previous therapy lines number.

Materials and methods. The study included 97 patients with relapsed/refractory multiple myeloma with a median age of 63 (33–79) years. Daratumumab monotherapy was administered to 71 patients, 11 patients received Dara-Rd (daratumumab + lenalidomide + dexamethasone), 10 – Dara-Pd (daratumumab + pomalidomide + dexamethasone). Dara-Kd (daratumumab + carfilzomib + dexamethasone) therapy was administered to 5 patients. Daratumumab as monotherapy was received by 21 patients in the 2nd line of therapy, 28 in the 3rd line, 12 in the 4th line, and 10 in the 5th line or more.

Results. The 2-year overall survival of 71 patients receiving daratumumab monotherapy was 71.7 %; 2-year progression-free survival was 59.5 %. Objective response, including complete, very good partial and partial response, was observed in 45.0 % of patients. An objective response with the Dara-Rd regimen was observed in 54.6 % of patients. Median progression-free survival was not achieved with a median follow-up of 26 months. The use of Dara-Pd allowed to achieve an objective response in 70 % of patients. The median progression-free survival was not achieved, the median follow-up was 17 months. An objective response during Dara-Kd therapy was obtained in 20 % of patients, the median follow-up was 18 months.

Ten (47.6 %) patients out of 21 who received daratumumab monotherapy in the 2nd therapy line achieved an objective response. The median progression-free survival was not achieved, the median follow-up was 13 months. Of the 28 patients who received daratumumab in the 3rd therapy line, an objective response was achieved in 10 (35.7 %); the median follow-up was 17 months. Patients who received daratumumab in the 4th therapy line achieved an objective response in 66.7 % of cases. The median progression-free survival was 18 months, the median overall survival was not achieved, and the median follow-up was 21 months. In patients who received daratumumab in the 5th or more therapy lines, an objective response was achieved in 40.0 % of cases. The median progression-free survival was not achieved, the median follow-up was 21 months.

Conclusion. The use of daratumumab in combination with other antitumor drugs and as monotherapy is one of the optimal treatment options for patients who have received two or more therapy lines.

Keywords: multiple myeloma, daratumumab, monoclonal antibody, refractoriness, chemotherapy

For citation: Belousov K.A., Mitina T.A., Trifonova E.V. et al. Efficacy of daratumumab as monotherapy or in combination with antitumor drugs in patients with relapsed/refractory multiple myeloma depending on the previous chemotherapy lines number. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(4):14–23. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-14-23>

Введение

Для оптимизации результатов лечения пациентов с множественной миеломой (ММ) существует единый алгоритм, достаточно четко охарактеризованный как в российских, так и в зарубежных клинических рекомендациях. В качестве индукционной терапии используются триплеты на основе бортезомиба, леналидомида или их комбинации. Результаты проведенных нами ранее исследований подтвердили высокую эффективность этих триплетов. Показано, что данные программы позволяют добиться противоопухолевого ответа у 78,9 % пациентов при схеме RVP и у 68,9 % при схеме VMР. Трехлетняя общая выживаемость (ОВ) составила 70,6 и 60,3 % соответственно [1]. Устоявшимся стандартом лечения пациентов с впервые диагностированной ММ моложе 65–70 лет без значимых коморбидностей является проведение высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [2].

К сожалению, несмотря на высокую эффективность противоопухолевых программ лечения на основе ингибиторов протеасом и иммуномодулирующих препаратов, в процессе терапии почти у всех пациентов развивается резистентность к данным препаратам, требующая перевода на другие схемы лечения. К таким

пациентам применим термин «двойная рефрактерность». Прогноз этой категории больных неблагоприятный. При стандартных протоколах терапии медиана бессобытийной выживаемости таких больных не превышает 5 мес, а ОВ – 9–11 мес [3, 4].

В настоящее время появились терапевтические опции преодоления двойной рефрактерности. Применяются ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты новых генераций [5]. С относительно недавнего времени в терапии ММ началось активное использование моноклональных антител. Первым препаратом этой группы стал даратумумаб, представляющий собой человеческое моноклональное антитело IgG1κ, нацеленное на мембранный белок CD38. В серии исследований *in vitro* установлено, что даратумумаб связывается с белком CD38 и вызывает гибель миеломных клеток за счет реализации целого ряда иммунологических реакций, включая комплементзависимую цитотоксичность, антителозависимую клеточную цитотоксичность и антителозависимый фагоцитоз [5]. В клинических исследованиях убедительно показано, что добавление даратумумаба к схемам лечения, основанным на ингибиторах протеасом и иммуномодулирующих препаратах, привело к улучшению показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП)

и ОВ пациентов с рефрактерной/рецидивной ММ (р/р ММ) [6–8].

Так, в исследовании III фазы APOLLO подтверждена эффективность подкожной формы даратумумаба в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном (Dara-Pd) по сравнению с программой помалидомид/дексаметазон (Pd). В исследовании приняли участие 304 пациента. В группе Dara-Pd даратумумаб вводили подкожно еженедельно в течение первых 2 циклов, далее каждые 2 нед с 3-го по 6-й цикл и затем каждые 4 нед до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. По результатам исследования при медиане наблюдения 16,9 мес в группе Dara-Pd наблюдались лучшие показатели ВВП по сравнению с группой Pd: 12,4 мес против 6,9 мес соответственно. При подкожном способе введения даратумумаба частота инфузионных реакций I–II степеней была минимальной – они наблюдались у 6 % пациентов. Триплет оказался высокоэффективен у пациентов с предшествующими 2–3 линиями терапии, а также при лечении пациентов с высоким цитогенетическим риском [7].

В многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы CASTOR изучена эффективность даратумумаба в сочетании с бортезомибом и дексаметазоном (D-Vd) по сравнению с только бортезомибом и дексаметазоном (Vd) у больных с рецидивом ММ, получивших 1–3 линии предшествующей терапии. При медиане наблюдения 72,6 мес медиана ОВ составила 49,6 мес при применении схемы D-Vd против 38,5 мес при терапии Vd. Наиболее частыми нежелательными явлениями (>10 %) III–IV степеней тяжести при лечении D-Vd по сравнению с Vd были тромбоцитопения (46,1 % против 32,9 %), анемия (16,0 % против 16,0 %), нейтропения (13,6 % против 4,6 %), лимфопения (10,3 % против 2,5 %) и пневмония (10,7 % против 10,1 %) [6].

Накоплены отдельные данные по применению даратумумаба в режиме монотерапии. Наибольшее значение имеют объединенные данные исследований GEN501 (I–II фазы) и SIRIUS (II фаза), включивших 148 пациентов с р/р ММ, получивших 2 и более линий химиотерапии (медиана – 5), с резистентностью к ингибиторам протеасом и иммуномодуляторам (87 %) [9, 10]. Даратумумаб вводился по стандартной схеме – внутривенно в дозе 16 мг/кг 1 раз в неделю в течение 8 нед, 2 раза в месяц в течение 16 нед и затем 1 раз в месяц до прогрессирования заболевания или непереносимости. На основании анализа результатов этих исследований выявлено, что объективный противоопухолевый ответ достигнут у 30,4 % пациентов, при этом очень хороший частичный ответ (ОХЧО) и более глубокий – у 14 %, полный ответ (ПО) – у 5 %. Медиана ОВ составила 20,5 мес, 3-летняя ОВ – 36,5 %. Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степеней тяжести были анемия и тромбоцитопения.

По данным исследования раннего доступа к препарату в Турции, применение даратумумаба у 42 пациентов с ММ с двойной рефрактерностью в режиме мо-

нотерапии позволило добиться объективного ответа (ОО) в 45,2 % случаев. Медиана ОВ не достигнута, а показатели ОВ за 12 и 18 мес составили 64,3 и 59,5 % соответственно. Продолжительность противоопухолевого ответа была ограниченной: медиана ВВП – 5,5 мес [11].

Опыт применения даратумумаба в монорезиме изложен также в отечественных публикациях. Коллеги из Новосибирска представили опыт терапии даратумумабом 32 пациентов с р/р ММ. Из них 34,4 % ранее была проведена ауто-ТГСК, у 56,3 % имелись мягкотканые плазмцитомы. Частота ОО составила 67,7 %, медиана ВВП – 19,1 мес, медиана ОВ не достигнута. При этом терапия характеризовалась относительно хорошей переносимостью и не требовала отмены в результате нежелательных явлений [12]. В исследовании, представленном коллегами из Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии (г. Санкт-Петербург), принимали участие 10 пациентов с р/р ММ. Общий ответ на монотерапию даратумумабом составил 50 %, медиана ВВП – 17,8 мес, медиана ОВ не достигнута. Отмечен благоприятный профиль безопасности даратумумаба [13]. В работе, подготовленной гематологами Ленинградской областной клинической больницы, монотерапию даратумумабом получили 53 пациента с р/р ММ. В представленной когорте 95 % пациентов имели рефрактерность к леналидомиду, 100 % – к бортезомибу. При медиане наблюдения 26 мес частота ОО составила 38 %, показатели 2-летней ВВП и ОВ – 7,9 и 42,2 % соответственно [14]. Таким образом, поскольку применение даратумумаба широко вошло во все стандарты терапии р/р ММ, изучение его эффективности у данной категории пациентов в условиях реальной клинической практики, несомненно, актуально.

Цель исследования – оценка эффективности даратумумаба в монорезиме и комбинациях с другими противоопухолевыми препаратами у пациентов с р/р ММ в зависимости от числа предшествующих линий терапии.

Материалы и методы

В исследование включены 97 пациентов (42 мужчины и 55 женщин) в возрасте 33–79 лет (медиана – 63 года) с р/р ММ, получавших лечение в отделении клинической гематологии и иммунотерапии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского в период с января 2019 г. по март 2024 г. Всем пациентам проводили либо проводят противоопухолевые схемы, включающие даратумумаб. Диагноз ММ, статус заболевания и оценку противоопухолевого ответа определяли согласно критериям Международной рабочей группы по изучению миеломы – 2014 [15].

Результаты

Распределение пациентов с р/р ММ в зависимости от программ лечения, включавших даратумумаб, представлено в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика 97 пациентов, получавших даратумумабсодержащие программы лечения

Table 1. Characteristics of 97 patients receiving daratumumab-containing regimens

Схема терапии Treatment regimen	Монотерапия даратумумабом Daratumumab monotherapy	Dara-Rd	Dara-Pd	Dara-Kd
Число пациентов Number of patients	71	11	10	5
Пол, n: Gender, n:				
мужской male	33	3	4	2
женский female	38	8	6	3
Статус на момент начала терапии даратумумабсодержащими схемами, n (%): Status at initiation of daratumumab-containing regimens, n (%):				
частичный ответ partial response	2 (2,8)	2 (18,2)	1 (10,0)	0
стабилизация stabilization	9 (12,6)	6 (54,5)	2 (20,0)	3 (60,0)
рецидив relapse	11 (15,4)	0	0	0
прогрессирование progression	49 (69,0)	3 (27,3)	7 (70,0)	2 (40,0)
Цитогенетическое исследование, n (%): Cytogenetics, n (%):				
стандартный цитогенетический риск standard cytogenetic risk	13 (18,3)	2 (18,2)	2 (20,0)	
высокий цитогенетический риск high cytogenetic risk	11 (15,4)	1 (9,1)	2 (20,0)	0
Плазмцитомы, n (%) Plasmacytomas, n (%)	2 (2,8)	1 (9,1)	0	
Препараты и терапевтические опции, реализованные в предшествующих линиях Drugs and therapeutic options received in previous lines				
Ауто-ТГСК, n (%) Auto-HSCT, n (%)	7 (9,9)	—	2 (20,0)	1 (20,0)
Ауто-ТГСК, n (%) Auto-HSCT, n (%)	4 (5,6)	3 (27,3)	5 (50,0)	2 (40,0)
Бортезомиб, n (%) Bortezomib, n (%)	68 (95,7)	11 (100)	10 (100)	5 (100)
Леналидомид, n (%) Lenalidomide, n (%)	60 (84,5)	10 (91)	9 (90)	5 (100)
Анти-CD38 моноклональное антитело, n (%) Anti-CD38 monoclonal antibody, n (%)	0	0	0	0
Пациенты с двойной рефрактерностью, n (%) Double refractory patients, n (%)	60 (84,5)	9 (82)	9 (90)	5 (100)

Примечание. Dara-Rd – даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; Dara-Pd – даратумумаб + помалидомид + дексаметазон; Dara-Kd – даратумумаб + карфилзомиб + дексаметазон; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. Dara-Rd – daratumumab + lenalidomide + dexamethasone; Dara-Pd – daratumumab + pomalidomide + dexamethasone; Dara-Kd – daratumumab + carfilzomib + dexamethasone; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Даратумумаб назначался всем пациентам в дозе 16 мг/кг, вводился внутривенно после разведения 0,9 % раствором хлорида натрия еженедельно с 1-й по 8-ю неделю, 1 раз в 2 нед с 9-й по 24-ю неделю (16 нед), начиная с 25-й недели – 1 раз в месяц до прогрессирования или неприемлемой токсичности. В качестве премедикации применялись глюкокортикостероиды и гипосенсибилизирующие препараты.

Даратумумаб в режиме монотерапии получал 71 пациент (33 мужчины, 38 женщин). Данный режим терапии был выбран в связи со многими причинами, среди которых не последнее место имели фармако-экономические обстоятельства. На момент начала терапии даратумумабом большинство пациентов находились в стадии прогрессирования – 49 (69,0 %), рецидива ММ – 11 (15,4 %) или стабилизации – 9 (12,6 %).

Два (2,8 %) пациента формально имели статус частичной ремиссии. Цитогенетическое исследование костного мозга проведено 13 (18,3 %) пациентам, из них 2 (2,8 %) относились к группе высокого цитогенетического риска. У 7 (9,9 %) пациентов имелись плазмцитомы. Ауто-ТГСК проведена ранее 4 (5,6 %) пациентам.

Схему Dara-Rd (даратумумаб, леналидомид, дексаметазон) в нашем исследовании получали 11 пациентов (3 мужчины, 8 женщин). У 6 (54,5 %) пациентов на момент начала применения схемы Dara-Rd зафиксирована стабилизация опухолевого процесса; в стадии прогрессирования находились 3 (27,3 %) пациента; у 2 (18,2 %) сохранялся частичный ответ (ЧО). Цитогенетическое исследование костного мозга проведено 2 (18,2 %) пациентам, из которых по 1 были отнесены к группам стандартного и высокого риска. Трём (27,3 %) больным ранее была проведена ауто-ТГСК.

Протокол Dara-Pd (даратумумаб, помалидомид, дексаметазон) реализован у 10 пациентов (4 мужчины, 6 женщин). У 7 (70,0 %) пациентов на момент инициации схемы Dara-Pd имелось прогрессирование, стабилизация опухолевого процесса наблюдалась у 2 (20,0 %) пациентов, ЧО к началу лечения

даратумумабсодержащей схемой имел 1 (10 %) пациент. При цитогенетическом исследовании костного мозга выявлен стандартный риск у 2 (20,0 %) пациентов. Пяти (50,0 %) пациентам ранее была проведена ауто-ТГСК. Костные плазмцитомы имели место у 2 (20,0 %) человек.

Пяти пациентам (2 мужчины, 3 женщины) проводилась терапия по протоколу Dara-Kd (даратумумаб, карфилзомиб, дексаметазон). Три (60,0 %) пациента на момент начала терапии триплетом находились в состоянии стабилизации опухолевого процесса, у 2 (40,0 %) зафиксировано прогрессирование заболевания. Цитогенетическое исследование костного мозга пациентам в этой группе не проводилось. Двум (40,0 %) пациентам ранее была выполнена ауто-ТГСК. У 1 (20,0 %) пациентки в рецидиве выявлены многочисленные костные плазмцитомы с мягкотканым компонентом (позвоночник, лопатки, ребра).

Результаты терапии пациентов с р/р ММ, получавших лечение даратумумабом в монорежиме и его комбинации, приведены в табл. 2.

Медиана времени наблюдения составила 16 мес при применении даратумумаба в монорежиме у 71 пациента с р/р ММ. Медиана ВБП не достигнута.

Таблица 2. Эффективность даратумумаба, применяемого в различных режимах у пациентов с рефрактерной/рецидивной множественной миеломой

Table 2. Efficacy of daratumumab administered in different regimens in patients with relapsed/refractory multiple myeloma

Схема терапии Treatment regimen	Монотерапия даратумумабом Daratumumab monotherapy	Dara-Rd	Dara-Pd	Dara-Kd
Число пациентов Number of patients	71	11	10	5
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	Не достигнута Not achieved	Не достигнута Not achieved	Не достигнута Not achieved	—
Медиана времени наблюдения, мес Median follow-up, months	16	26	17	18
Полный ответ, n (%) Complete response, n (%)	4 (5,6)	2 (18,2)	1 (10,0)	0
Очень хороший частичный ответ, n (%) Very good partial response, n (%)	11 (15,5)	2 (18,2)	5 (50,0)	1 (20,0)
Частичный ответ, n (%) Partial response, n (%)	17 (23,9)	2 (18,2)	1 (10,0)	0
Объективный ответ (полный + очень хороший частичный + частичный), n (%) Objective response (complete + very good partial + partial), n (%)	32 (45,0)	6 (54,6)	7 (70,0)	1 (20,0)
Стабилизация, n (%) Stabilization, n (%)	20 (28,1)	2 (18,2)	2 (20,0)	2 (40,0)
Прогрессирование, n (%) Progression, n (%)	19 (26,7)	3 (27,2)	1 (10,0)	2 (40,0)

Примечание. Dara-Rd – даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; Dara-Pd – даратумумаб + помалидомид + дексаметазон; Dara-Kd – даратумумаб + карфилзомиб + дексаметазон.

Note. Dara-Rd – daratumumab + lenalidomide + dexamethasone; Dara-Pd – daratumumab + pomalidomide + dexamethasone; Dara-Kd – daratumumab + carfilzomib + dexamethasone.

ПО достигнут у 4 (5,6 %) пациентов; ОХЧО удалось достичь у 11 (15,5 %), ЧО – у 17 (23,9 %). Таким образом, ОО подтвержден у 32 (45 %) пациентов. Стабилизация опухолевого процесса отмечена у 20 (28,1 %) пациентов.

Двухлетняя ОВ пациентов, получавших даратумумаб в монотерапии, составила 71,7 %; 2-летняя ВБП – 59,5 % (рис. 1). Медианы выживаемости при текущем сроке наблюдения не достигнуты.

Применение схемы Dara-Rd, включавшей, помимо моноклональных антител, иммуномодулятор леналидомид, позволило добиться ОО у 6 (54,6 %) из 11 пациентов, включая 36,4 % ОХЧО и более глубоких ответов. Медиана ВБП не достигнута при медиане времени наблюдения 26 мес. Стабилизация зафиксирована в 2 (18,2 %) случаях.

В результате реализации программы Dara-Pd частота ОО составила 70 %. ПО получен у 1 (10 %) пациента, ОХЧО – у 5 (50,0 %), ЧО – у 1 (10,0 %). Стабилизация подтверждена в 2 (20,0 %) случаях.

Из 5 пациентов, которым проводилась терапия по схеме Dara-Kd, противоопухолевый ответ получен лишь у 1 (20,0 %). Еще у 2 (40,0 %) пациентов отмечена стабилизация заболевания. У 2 (40,0 %) пациентов быстро наступило прогрессирование, что привело к смене схемы лечения. Ввиду малой выборки пациентов объективно данную группу оценить сложно.

В силу ограниченного числа наблюдений мы объединили данные о выживаемости пациентов при программах Dara-Rd, Dara-Pd и Dara-Kd. Показатель 2-летней ВБП этой группы пациентов составил 85,7 %, 2-летней ОВ – 86,0 % (рис. 2).

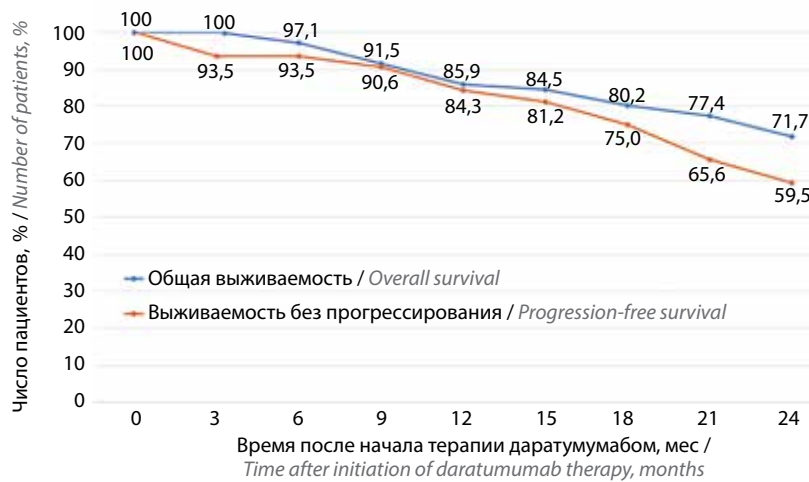


Рис. 1. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов с рефрактерной/рецидивной множественной миеломой на фоне терапии даратумумабом в монорежиме

Fig. 1. Overall and progression-free survival in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with daratumumab monotherapy



Рис. 2. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов с рефрактерной/рецидивной множественной миеломой при терапии даратумумабсодержащими триплетами (Dara-Rd, Dara-Pd и Dara-Kd)

Fig. 2. Overall and progression-free survival in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with daratumumab-containing triplets (Dara-Rd, Dara-Pd, and Dara-Kd)

Таблица 3. Эффективность даратумумаба, применяемого в монорежиме у 71 пациента с рефрактерной/рецидивной множественной миеломой, в зависимости от числа линий предшествующей терапии

Table 3. Efficacy of Daratumumab used as monotherapy in 71 patients with relapsed/refractory multiple myeloma according to previous therapy lines number

Параметр Parameter	Значение в зависимости от числа линий ранее проведенной терапии Value according to the number of previous therapy lines			
	2	3	4	≥5
Число пациентов Number of patients	21	28	12	10
Полный ответ, n (%) Complete response, n (%)	1 (4,7)	2 (7,1)	1 (8,3)	—
Очень хороший частичный ответ, n (%) Very good partial response, n (%)	3 (14,2)	5 (17,8)	1 (8,3)	2 (20,0)
Полный + очень хороший частичный ответ, n (%) Complete + very good partial response, n (%)	4 (18,9)	7 (24,9)	2 (16,6)	2 (20,0)
Частичный ответ, n (%) Partial response, n (%)	6 (28,5)	3 (10,7)	6 (50,0)	2 (20,0)
Объективный ответ (полный + очень хороший частичный + частичный), n (%) Objective response (complete + very good partial + partial), n (%)	10 (47,6)	10 (35,7)	8 (66,7)	4 (40,0)
Стабилизация, n (%) Stabilization, n (%)	8 (39,0)	9 (32,1)	2 (16,6)	1 (10,0)
Прогрессирование, n (%) Progression, n (%)	3 (14,2)	9 (32,1)	2 (16,6)	5 (50,0)
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	Не достигнута Not achieved	Не достигнута Not achieved	18	Не достигнута Not achieved
Медиана времени наблюдения, мес Median follow-up, months	13	17	21	21

При анализе безопасности применяемого даратумумаба подтвержден его благоприятный профиль токсичности. На фоне терапии даратумумабом пациентов с р/р ММ инфузионные реакции I–II степеней наблюдались в 9 (9,2 %) случаях. Они возникали при 1-м введении препарата, проявлялись заложенностью носа, ознобом, першением в горле, кашлем. После купирования реакции терапия даратумумабом возобновлялась. Адекватная премедикация и медленная инфузия даратумумаба позволяли избегать инфузионных реакций в дальнейшем. За время лечения даратумумабом в монорежиме отмечено сравнительно мало явлений токсичности: 12 (16,9 %) случаев пневмонии, 1 (1,4 %) случай тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Также имели место анемия II степени – у 14 (19,7 %) пациентов, нейтропения III–IV степеней – у 6 (8,3 %).

На следующем этапе исследования мы изучили эффективность монотерапии даратумумабом при более раннем и более позднем его назначении в зависимости от числа предшествующих линий терапии (табл. 3).

Из 21 пациента, получавшего даратумумаб во 2-й линии терапии, ПО достигнут у 1 (4,7 %). ОХЧО

удалось достичь у 3 (14,2 %) больных. Во 2-й линии отмечено наибольшее число ЧО – 28,5 %. Таким образом, ОО зафиксирован у 10 (47,6 %) пациентов. У 8 (39 %) пациентов отмечалась стабилизация. Медиана ВВП в этой когорте не достигнута при медиане времени наблюдения 13 мес.

Среди пациентов, получавших даратумумаб в 3-й линии, ПО достигнут у 2 (7,1 %). Частота достижения ОХЧО была несколько выше в сравнении с пациентами, получавшими даратумумаб во 2-й линии, – 5 (17,8 %) случаев. ЧО зарегистрирован у 3 (10,7 %) пациентов. На основании полученных результатов ОО достигнут у меньшего числа пациентов – 35,7 % по сравнению с 47,6 % пациентов, получавших даратумумаб во 2-й линии терапии. Стабилизация процесса зафиксирована в 9 (32,1 %) случаях. Пациентов с прогрессированием на 3-й линии терапии стало больше – 32,1 % по сравнению с 14,2 % на 2-й линии. Медиана ВВП не достигнута при сроке наблюдения 17 мес.

Интересный факт отмечен при анализе результатов лечения пациентов, получавших даратумумаб в 4-й линии терапии. Число пациентов, достигших ПО и ОХЧО,

Таблица 4. Эффективность монотерапии даратумумабом 49 пациентов, инициированной при прогрессировании на последней линии или в рецидиве множественной миеломы**Table 4.** Efficacy of daratumumab monotherapy initiated at last-line progression or relapse of multiple myeloma

Параметр Parameter	Прогрессирование Progression	Рецидив Relapse
Число пациентов Number of patients	49	11
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	Не достигнута Not achieved	Не достигнута Not achieved
Медиана времени наблюдения, мес Median follow-up, months	16	24
Полный ответ, <i>n</i> (%) Complete response, <i>n</i> (%)	2 (4,0)	1 (9)
Очень хороший частичный ответ, <i>n</i> (%) Very good partial response, <i>n</i> (%)	8 (16,3)	1 (9)
Частичный ответ, <i>n</i> (%) Partial response, <i>n</i> (%)	12 (24,4)	3 (27,2)
Объективный ответ (полный + очень хороший частичный + частичный), <i>n</i> (%) Objective response (complete + very good partial + partial), <i>n</i> (%)	22 (44,9)	5 (45,4)

было равным – по 1 (8,3 %). В то же время пациентов с ЧО было 6 (50,0 %). В общей сложности ОО был подтвержден у 8 (66,7 %) больных. Медиана ВБП в данной группе составила 18 мес при медианном сроке наблюдения 21 мес.

Среди 10 пациентов, которые получали даратумумаб в 5-й и более поздних линиях, ЧО и ОХЧО достигли по 2 (20,0 %). У 1 пациента на фоне лечения выявлена стабилизация. Еще у 5 пациентов отмечено прогрессирование в ранние сроки лечения даратумумабом. В данной группе медиана ВБП также не достигнута.

Статистически значимых различий (U-критерий Фишера) по частоте достижения ОО между подгруппами пациентов, получивших исходно разное число линий терапии, не отмечено.

Далее мы оценили эффективность монотерапии даратумумабом у пациентов, которые находились в стадии прогрессирования либо рецидива после предыдущих курсов химиотерапии (табл. 4).

Две категории пациентов с р/р ММ фактически не различались по частоте и глубине полученного ответа. Частота ОО в подгруппе пациентов с прогрессированием при предшествующей терапии составила 44,9 % против 45,4 % для пациентов с условно чувствительным рецидивом ММ ($p > 0,05$). Приведенные результаты в целом были сопоставимы с таковыми по всей когорте, что позволяет сделать вывод об отсутствии критического влияния статуса заболевания при инициации терапии даратумумабом.

Заключение

Исследование выполнено на модели реальной клинической практики, включавшей организационные

принципы практического здравоохранения, в том числе неселективное включение пациентов в исследование, различающихся по возрасту, осложнениям, имеющих серьезную сопутствующую патологию. Полученные результаты дают более точную оценку эффективности применяемых режимов на основе даратумумаба; они близки к результатам, достигнутым в проспективных исследованиях по изучению эффективности применения даратумумаба как в монорежиме, так и в комбинациях.

В проведенном исследовании наибольшее число больных р/р ММ получали монотерапию даратумумабом ($n = 71$). ОО достигли 45,0 %. Двухлетняя ОВ составила 71,8 %, 2-летняя ВБП – 59,3 %. С учетом наличия двойной рефрактерности у этих пациентов полученные нами показатели можно считать вполне удовлетворительными. При сопоставлении результатов с данными других исследований, проведенных как в России, так и за рубежом, можно сделать вывод о сходной картине относительно частоты достижений противоопухолевого ответа. Различия результатов проспективных многоцентровых клинических исследований и данных, полученных из реальной клинической практики, по всей видимости, связаны с включением в первые селективных групп тщательно отобранных пациентов [9–14].

По результатам нашего исследования выявлено, что вероятность достижения ПО существует лишь при относительно раннем назначении даратумумаба в монорежиме (2–4 линии предшествующей терапии) и невозможна при позднем назначении (≥ 5 линий). В то же время частота ОО была примерно одинакова вне зависимости от объема предшествующего лечения.

В обсуждаемой когорте 49 пациентов начинали получать даратумумаб непосредственно на этапе прогрессирования на последней линии терапии, тогда как 11 человек – в рецидиве ММ, когда можно считать, что больные сохраняют относительную чувствительность к лечению. По результатам проведенного лечения мы установили, что эффективность применения даратумумаба в обоих случаях примерно одинакова. Можно сделать вывод, что статус заболевания не так сильно влияет на эффективность последующей терапии, если пациенты ранее не получали анти-CD38 моноклональные антитела.

В связи с тем что подходы к терапии ММ становятся более целенаправленными, применение даратумумаба в монорежиме и комбинациях с другими препаратами является одним из оптимальных вариантов лечения пациентов с двойной рефрактерностью к ингибиторам протеасом и иммуномодуляторам, получивших 2 и более линий химиотерапии. На основании полученных данных по применению даратумумаба в монорежиме и комбинациях с другими противоопухолевыми агентами можно сделать выводы, подтверждающие его эффективность и безопасность.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусов К.А. Оценка эффективности противоопухолевой терапии при множественной миеломе с учетом иммунофенотипических характеристик миеломных клеток периферической крови и костного мозга. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2021. С. 9–10. Belousov K.A. Evaluation of the effectiveness of antitumor therapy in multiple myeloma taking into account the immunophenotypic characteristics of myeloma cells in peripheral blood and bone marrow. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2021. Pp. 9–10. (In Russ.).
2. Множественная миелома. Клинические рекомендации. 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/144_2 (дата обращения: 17.02.2025) Multiple myeloma. Clinical guidelines. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/144_2 (accessed 17.02.2025) (In Russ.).
3. Kumar S.K., Lee J.H., Lahuerta J.J. 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
4. Usmani S., Ahmadi T., Ng Y. et al. Analysis of real-world data on overall survival in multiple myeloma patients with ≥ 3 prior lines of therapy including a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory drug (IMiD), or double refractory to a PI and an IMiD. *Oncologist* 2016;21(11):1355–61. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0104
5. 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. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(2):29–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40
6. Sonneveld P., Chanan-Khan A., Weisel K. et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma (CASTOR): a randomized, open-label, phase III trial. *J Clin Oncol* 2023;41(8):1600–9. DOI: 10.1200/JCO.21.02734
7. Dimopoulos M.A., Terpos E., Boccadoro M. et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone *versus* pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):801–12. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5
8. Van de Donk N.W.C.J., Richardson P.G., Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma back to the future. *Blood* 2018;131(1):13–29. DOI: 10.1182/blood-2017-06-740944
9. Lonial S., Weiss B.M., Usmani S.Z. et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomized, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10027):1551–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4
10. Usmani S.Z., 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):e447–55. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30081-8
11. Beksac M., Aydin Y., Goker H. et al. Early access program results from Turkey and a literature review on daratumumab monotherapy among heavily pretreated patients with relapsed/refractory myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20(8):e474–84. DOI: 10.1016/j.clml.2020.02.017
12. Скворцова Н.В., Воронцова Е.В., Нечунаева И.Н. и др. Эффективность терапии даратумумабом в реальной клинической практике у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой. *Journal of Siberian Medical Sciences* 2023;7(2):90–113. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-2-90-113 Skvortsova N.V., Vorontsova E.V., Nechunaeva I.N. et al. Effectiveness of daratumumab therapy in real-life clinical practice in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Siberian Medical Sciences* 2023;7(2):90–113. (In Russ.). DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-2-90-113
13. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Илюшкина Е.Ю. и др. Клиническая эффективность даратумумаба в монотерапии рецидивов и рефрактерной множественной миеломы. *Клиническая онкогематология* 2020;13(1):25–32. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-25-32 Bessmeltsev S.S., Karyagina E.V., Ilyushkina E.Yu. et al. Clinical efficacy of daratumumab in monotherapy of relapsed/refractory multiple myeloma. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2020;13(1):25–32. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-25-32
14. 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 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. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2025;18(2):145–52. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2025-18-2-145-152
15. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5

Вклад авторов

К.А. Белоусов, Е.В. Трифонова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение статьи;

Т.А. Митина: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение статьи;

Ю.Б. Черных, С.Г. Захаров, Е.В. Катаева, Л.Л. Высоцкая, З.М. Харасова, Р.В. Варданын, О.П. Мадзяра, А.А. Ворошкевич: сбор и обработка данных, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

K.A. Belousov, E.V. Trifonova: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

T.A. Mitina: concept and design development, data analysis and interpretation, final article approval;

Yu.B. Chernykh, S.G. Zakharov, E.V. Kataeva, L.L. Vysotskaya, Z.M. Kharasova, R.V. Vardanyan, O.P. Madzyara, A.A. Voroshkevich: data collection and processing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Белоусов / K.A. Belousov: <https://orcid.org/0000-0001-9028-7671>

Т.А. Митина / T.A. Mitina: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>

Е.В. Трифонова / E.V. Trifonova: <https://orcid.org/0000-0001-8132-3378>

Ю.Б. Черных / Yu.B. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0002-7271-1560>

С.Г. Захаров / S.G. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0003-2847-4374>

Е.В. Катаева / E.V. Kataeva: <https://orcid.org/0000-0003-2650-7646>

Л.Л. Высоцкая / L.L. Vysotskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4604-2842>

З.М. Харасова / Z.M. Kharasova: <https://orcid.org/0009-0005-5304-874X>

Р.В. Варданын / R.V. Vardanyan: <https://orcid.org/0000-0003-3842-4709>

О.П. Мадзяра / O.P. Madzyara: <https://orcid.org/0009-0007-6243-1884>

А.А. Ворошкевич / A.A. Voroshkevich: <https://orcid.org/0009-0003-7217-7657>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute.

All patients gave written informed consent to participate in the study.