

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-24-31>

CC BY 4.0

Агрегированный опыт применения мосунетузумаба для терапии рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомы в России: опыт 4 центров

Л.С. Бутаев¹, М.А. Санникова¹, Я.В. Крылова^{2,3}, С.В. Власова⁴, Ф.Э. Бабаева⁵, К.А. Сычевская¹, В.А. Жеребцова¹, Е.С. Урнова¹, М.П. Булусов¹, С.К. Кравченко^{5,6}, Ю.А. Кручинкина¹, В.А. Лапин⁴, А.Д. Кулагин^{2,3}, Н.Б. Михайлова^{2,3}, В.В. Птушкин¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

³НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁴ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница»; Россия, 150062 Ярославль, ул. Яковлевская, 7;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4;

⁶ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Лев Сергеевич Бутаев lev.butaev@mail.ru

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность монотерапии мосунетузумабом в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В оценку результатов исследования включены клинические данные 17 пациентов с фолликулярной лимфомой (7 женщин и 10 мужчин), которые в период с 9 ноября 2021 г. по 3 апреля 2025 г. получали монотерапию мосунетузумабом в 4 центрах России: ММНКЦ им. С.П. Боткина ($n = 11$), НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ($n = 4$), Ярославской областной клинической больницы ($n = 1$) и НМИЦ гематологии ($n = 1$). У большинства пациентов ($n = 15$ (88,2 %)) установлен цитологический тип фолликулярной лимфомы 1–3А. Медиана возраста пациентов составила 43 (22–61) года. У всех 17 пациентов на момент установления диагноза отмечена распространенная стадия заболевания (III–IV) согласно классификации Ann Arbor. Первичная конечная точка – частота (процентная доля пациентов) полного ответа за весь период терапии. Критерии эффективности: частота общего ответа (полный и частичный ответ) за весь период терапии, общая и беспродвижная выживаемость, а также оценка безопасности.

Результаты. Частота общего ответа составила 76,4 % ($n = 13$). Полный ответ достигнут у 10 (58,8 %) пациентов. Стабилизация заболевания выявлена у 3 (17,6 %) больных, прогрессирование – у 1 (5,8 %). Медиана числа курсов мосунетузумаба составила 6 (2–17). При медиане наблюдения 31 (1–43) мес медианы беспродвижной и общей выживаемости не достигнуты. На 42-м месяце беспродвижная и общая выживаемость составили 67 и 81 % соответственно. Большинство нежелательных явлений были легкой степени (I–II). Наиболее частые нежелательные явления – гематологические осложнения: анемия, нейтропения и тромбоцитопения. Нежелательные явления III–IV степеней также включали анемию ($n = 2$ (11,7 %)), тромбоцитопению ($n = 3$ (17,6 %)) и нейтропению ($n = 8$ (47,0 %)). Трансфузия компонентов крови потребовалась 3 (17,6 %) пациентам. Эпизод фебрильной нейтропении зафиксирован в 1 (5,8 %) случае.

Заключение. Применение мосунетузумаба в реальной клинической практике продемонстрировало высокую эффективность и управляемый профиль токсичности, сопоставимые с опубликованными данными. Полученные результаты позволяют рассматривать использование мосунетузумаба как альтернативный режим терапии пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением фолликулярной лимфомы.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, биспецифическое антитело, мосунетузумаб

Для цитирования: Бутаев Л.С., Санникова М.А., Крылова Я.В. и др. Агрегированный опыт применения мосунетузумаба для терапии рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомы в России: опыт 4 центров. Онкогематология 2025;20(4):24–31.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-24-31>

Aggregated experience with the use of mosunetuzumab for the treatment of relapsed/refractory follicular lymphoma in Russia: four centers experience

L.S. Butaev¹, M.A. Sannikova¹, Ya.V. Krylova^{2,3}, S.V. Vlasova⁴, F.E. Babaeva⁵, K.A. Sychevskaya¹, V.A. Zherebtsova¹, E.S. Urnova¹, M.P. Bulusov¹, S.K. Kravchenko^{5,6}, Yu.A. Kruchinkina¹, V.A. Lapin⁴, A.D. Kulagin^{2,3}, N.B. Mikhaylova^{2,3}, V.V. Ptushkin¹

¹Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

³Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

⁴Regional Clinical Hospital; 7 Yakovlevskaya St., Yaroslavl 150062, Russia;

⁵National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia;

⁶Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Lev Sergeevich Butaev lev.butaev@mail.ru

Aim. To evaluate the efficacy and safety of mosunetuzumab monotherapy in real clinical practice.

Materials and methods. The evaluation of the study results included clinical data from 17 patients with follicular lymphoma (7 women and 10 men) who received mosunetuzumab monotherapy in 4 centers of the Russian Federation from November 9, 2021 to April 3, 2025: Botkin Hospital (11 patients), Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation (4 patients), Yaroslavl Regional Clinical Hospital (1 patient), and the National Medical Research Center for Hematology (1 patient). In the evaluated sample, the majority of patients, 15 (88.2 %) people, had a histological variant of the disease: cytological type follicular lymphoma 1–3A. The median age was 43 (22–61) years. All 17 patients had advanced disease stage (III–IV) according to the Ann Arbor classification at the time of diagnosis. The primary endpoint was the frequency of complete response (percentage of patients) over the entire treatment period. Efficacy criteria: overall response rate (complete and partial response) over the entire treatment period, overall and progression-free survival, as well as safety assessment.

Results. The overall response rate was 76.4 % ($n = 13$). Complete response was achieved in 10 (58.8 %) patients. Disease stabilization was observed in 3 (17.6 %) patients, and disease progression was detected in 1 (5.8 %) patient. The median number of mosunetuzumab courses was 6 (2–17). With a median follow-up of 31 (1–43) months in the patient group, the median progression-free survival and overall survival were not achieved. At 42 months, progression-free and overall survival were 67 and 81 %, respectively. Most of the adverse events were mild (I–II). The most common adverse events were hematological complications: anemia, neutropenia, and thrombocytopenia. Grade III–IV adverse events also included anemia ($n = 2$ (11.7 %)), thrombocytopenia ($n = 3$ (17.6 %)), and neutropenia ($n = 8$ (47.0)). Transfusion of blood components was required in 3 (17.6 %) patients. In 1 (5.8 %) case, an episode of febrile neutropenia was noted.

Conclusion. The use of mosunetuzumab in real clinical practice has demonstrated high efficacy and a manageable toxicity profile comparable to published data. The results obtained allow us to consider the use of mosunetuzumab as an alternative treatment regimen for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma.

Keywords: follicular lymphoma, bispecific antibody, mosunetuzumab

For citation: Butaev L.S., Sannikova M.A., Krylova Ya.V. et al. Aggregated experience with the use of mosunetuzumab for the treatment of relapsed/refractory follicular lymphoma in Russia: Four centers experience. *Onkologematologiya = Oncohematology* 2025;20(4):24–31. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-24-31>

Введение

Несмотря на значительный прогресс в терапии фолликулярной лимфомы (ФЛ), лечение рецидивов данного заболевания остается сложной задачей. Рецидивы, требующие системной терапии, развиваются почти у четверти (23 %) пациентов; при этом, по разным источникам, 9–17 % пациентов получают 3 и более линий противоопухолевой терапии. Каждая последующая линия терапии ФЛ характеризуется снижением эффективности и увеличением числа пациентов с рефрактерностью к стандартным иммунохимиотерапевтическим схемам, что приводит к меньшей продолжительности ремиссии [1–3].

Одними из перспективных и динамично развивающихся направлений в терапии пациентов с множественными рецидивами ФЛ являются подходы, направленные на активацию собственных Т-лимфоцитов пациента для распознавания и уничтожения опухолевых В-клеток. На данном принципе основано действие анти-CD19 CAR-T-клеточной терапии и анти-CD20×CD3 биспецифических моноклональных антител (БсАТ), которые меняют исходы лечения больных В-клеточными неходжкинскими лимфомами за счет достижения глубоких и длительных ремиссий у различных групп пациентов, включая группу высокого риска прогрессирования [4–8].

В отличие от CAR-T-клеточной терапии, биспецифические антитела – готовая к применению форма, которая в большинстве случаев может использоваться в амбулаторных условиях.

В последние годы роль БсАТ в лечении злокачественных новообразований лимфоидной ткани значительно возросла. Ведутся исследования, в которых изучается применение БсАТ в качестве монотерапии и в комбинации с другими препаратами при рецидивах ФЛ и лечении на начальном этапе. В России 14 ноября 2023 г. зарегистрирован мосунетузумаб – первое биспецифическое антитело для лечения пациентов с рецидивирующей/рефрактерной (р/р) ФЛ, которые получили как минимум 2 линии предшествующей системной терапии [9].

Мосунетузумаб – гуманизированное анти-CD20×CD3 БсАТ на основе иммуноглобулина G1 с измененным Fc-фрагментом, которое не связывает комплемент или гамма-рецептор Fc. Мосунетузумаб имеет единственный сайт связывания с CD20, подобный ритуксимабу, и с CD3. Как и в случае с другими анти-CD20×CD3 БсАТ, 1-й курс терапии мосунетузумабом требует ступенчатого дозирования для снижения частоты развития синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ), который характерен для данного класса препаратов [10]. В регистрационном исследовании II фазы GO29781 частота объективного ответа на монотерапию мосунетузумабом составила 80 %, полного ответа (ПО) – 60 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 49,1–70,2). На момент 4-летнего анализа данных медиана длительности ПО составила 51,8 мес (95 % ДИ 46,4 – не определен), а медиана длительности любого ответа (частичный или ПО) – 46,4 мес (95 % ДИ 18,7 – не определен); медиана общей выживаемости (ОВ) не достигнута. Препарат демонстрировал высокую эффективность в 3 и более линиях терапии ФЛ вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза, таких как прогрессирование заболевания в течение 24 мес с момента начала терапии (POD24) и двойная рефрактерность (рефрактерность к анти-CD20 моноклональным антителам и алкилирующему агенту) [11].

В ретроспективном анализе мы объединили опыт использования мосунетузумаба в 4 клинических центрах России: ММНКЦ им. С.П. Боткина, ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, МНИЦ гематологии, а также Ярославской областной клинической больнице.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность монотерапии мосунетузумабом в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В ретроспективный многоцентровый анализ включены пациенты с р/р ФЛ, которые получили монотерапию мосунетузумабом. Все пациенты соответствовали следующим критериям включения: возраст от 18 лет, гистологически подтвержденная ФЛ, рецидив заболевания или рефрактерность к 2 или более предыдущим

линиям лечения, включая терапию с использованием анти-CD20 моноклональных антител и алкилирующий препарат (вместе или отдельно). Анализ данных осуществляли на основании медицинской документации (истории болезни пациентов, медицинские заключения). Исследование одобрено локальным этическим комитетом всех клиник-участниц.

Терапию мосунетузумабом проводили в соответствии с инструкцией по применению препарата. Оценку эффективности терапии проводили согласно критериям международной рабочей группы Lugano 2014 г. с использованием компьютерной томографии или позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с фтордезоксиглюкозой. Частоту и кратность проведения контрольного обследования определял врач-исследователь. Токсичность оценивали в соответствии с общими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE), версия 5.0. Синдром высвобождения цитокинов оценивали по критериям Американского общества трансплантологии и клеточной терапии.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы GraphPad Prism версии 10.0 для Windows (GraphPad Software, США). Первичная конечная точка – частота (процентная доля пациентов) ПО за весь период терапии. Критерии эффективности: частота общего ответа (ПО и частичный ответ) за весь период терапии, а также ОВ, беспрогрессивная выживаемость (БПВ) и оценка безопасности. Кривые ОВ и БПВ построены методом Каплана–Майера. ОВ определяли как время от начала лечения мосунетузумабом до смерти от любой причины. При отсутствии подтвержденных данных о смерти ОВ была цензурирована на дату последнего достоверного наблюдения пациента. БПВ определяли как время от начала лечения мосунетузумабом до прогрессирования заболевания или смерти от любой причины в зависимости от того, что наступит раньше. При отсутствии подтвержденных данных о прогрессировании или смерти БПВ была цензурирована на дату последнего достоверного наблюдения пациента. Проверку статистической значимости (*p*) кривых выживаемости проводили с помощью *log-rank*-теста. Различия считали статистически значимыми при *p* < 0,05. Точный тест Фишера применяли для оценки различий между категориальными переменными. Для оценки различий между количественными переменными, не удовлетворяющими условиям параметрических критериев, использовали тест Манна–Уитни.

Результаты

В оценку результатов исследования включены клинические данные 17 пациентов с ФЛ (7 женщин и 10 мужчин), которые в период с 9 ноября 2021 г. по 3 апреля 2025 г. получали монотерапию мосунетузумабом, из 4 центров России: ММНКЦ им. С.П. Боткина

($n = 11$), НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ($n = 4$), Ярославской областной клинической больницы ($n = 1$) и НМИЦ гематологии ($n = 1$).

У большинства пациентов ($n = 15$ (88,2 %)) установлен цитологический тип ФЛ 1–3А. Медиана возраста пациентов составила 43 (22–61) года. У всех 17 пациентов на момент установления диагноза отмечена распространенная стадия заболевания (III–IV) согласно классификации Ann Arbor. У 8 (47 %) пациентов исходно отмечены массивные очаги поражения – $>7,5$ см в диаметре, у 6 (35,2 %) – В-симптомы (ночная потливость, похудение, лихорадка). Экстрамедуллярное вовлечение отмечено у большинства пациентов ($n = 14$ (82,3 %)). У 15 (88,2 %) пациентов не отмечено сопутствующих заболеваний, соответствующих критериям Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) ≥ 2 баллов: у 1 пациента в анамнезе – папиллярная карцинома щитовидной железы, состояние после гемитиреоидэктомии от 2005 г.; у 1 – эссенциальная тромбоцитемия от 2016 г.

Медиана числа предшествующих линий терапии – 4 (2–5): 2 линии в анамнезе получили 2 (11,7 %) пациента; 3 – 6 (35,2 %); 4 – 5 (29,4 %); 5 и более – 4 (23,5 %). В исследуемой группе не было пациентов, получивших аутологичную (ауто-ТГСК) или аллогенную (алло-ТГСК) трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, а также CAR-T-клеточную терапию. К началу терапии мосунетузумабом массивные очаги поражения констатированы у 4 (23,5 %) пациентов; В-симптомы (ночная потливость, похудение, лихорадка) – у 6 (35,2 %). Отягощенный соматический статус (≥ 2 баллов по шкале ECOG) отмечен у 2 (11,7 %) пациентов. Причины перехода на 2-ю линию терапии: частичный ответ/стабилизация – у 6 (35,2 %) пациентов; рецидив заболевания – у 5 (29,4 %); прогрессирование или рефрактерность – у 5 (29,4 %). Таким образом, в исследуемую группу включены пациенты с неблагоприятным прогнозом. POD24 отмечено у 14 (82,3 %) пациентов. Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Частота общего ответа составила 76,4 % ($n = 13$). ПО констатирован у 10 (58,8 %) пациентов. Стабилизация заболевания как наилучший ответ на терапию зарегистрирована у 3 (17,6 %) пациентов, прогрессирование – у 1 (5,8 %). Медиана числа курсов терапии мосунетузумабом составила 6 (2–17). Общая характеристика ответов представлена в табл. 2.

Части пациентов после достижения ПО на фоне терапии мосунетузумабом в целях консолидации выполнена трансплантация стволовых кроветворных клеток: 4 (23,5 %) пациентам – ауто-ТГСК; 1 (5,8 %) – алло-ТГСК. Остальным 5 (29,4 %) пациентам, достигшим ПО на фоне терапии мосунетузумабом, после завершения лечения проводилось динамическое наблюдение без поддерживающего или иного этапа терапии. На момент сбора данных все 5 (29,4 %) пациентов живы, без клинических признаков рецидива или

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Показатель Parameter	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%): женский female мужской male	7 (41,2) 10 (58,8)
Стадия заболевания по результатам первичной диагностики, n (%): Disease stage based on the primary diagnostics results, n (%): III IV	2 (11,8) 15 (88,2)
Цитологический тип заболевания, n (%): Cytological type, n (%): 1–3А 3В	15 (88,2) 2 (11,8)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	43 (22–61)
Медиана числа линий предшествующей терапии (диапазон) Median number of prior therapy lines (range)	4 (2–5)
Массивные очаги поражения к началу терапии, n (%) Massive lesions at the start of therapy, n (%)	4 (23,5)
В-симптомы к началу терапии мосунетузумабом, n (%) B-symptoms at the start of mosunetuzumab therapy, n (%)	6 (35,2)
Сумма баллов по шкале ECOG к началу терапии, n (%): ECOG score at the start of therapy, n (%): 0–1 2–3	15 (88,2) 2 (11,8)

Примечание. ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа.

Note. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.

прогрессирования заболевания. Пациенты, достигшие стабилизации заболевания на фоне терапии мосунетузумабом, получили последующее лечение с консолидацией – ауто-ТГСК. Причины летальных исходов: прогрессирование заболевания – у 2 (11,7 %) пациентов, сепсис после ауто-ТГСК при ПО – у 1 (5,8 %).

При медиане наблюдения 31 (1–43) мес медианы БПВ и ОВ не достигнуты. На 42-м месяце БПВ и ОВ составили 67 и 81 % соответственно (рис. 1).

Анализ безопасности

Большинство нежелательных явлений (НЯ) были легкой (I–II) степени согласно критериям NCI CTCAE v.5.0. Наиболее частые НЯ – гематологические осложнения: анемия, нейтропения и тромбоцитопения. НЯ III–IV степеней также включали анемию ($n = 2$ (11,7 %)), тромбоцитопению ($n = 3$ (17,6 %)), нейтропению

Таблица 2. Частота ответа за весь период терапии, n (%)

Table 2. Response rate over the entire treatment period, n (%)

Ответ на терапию Therapy response	Все пациенты (цитологический тип 1–3В) (n = 17) All patients (cytological type 1–3B) (n = 17)	Цитологический тип 1–3А (n = 15) Cytological type 1–3A (n = 15)
Общий ответ Overall response	13 (76)	13 (87)
Полная ремиссия Complete remission	10 (59)	10 (67)
Частичная ремиссия Partial remission	3 (18)	3 (20)
Стабилизация или прогрессирование Stabilization or progression	4 (24)	2 (13)

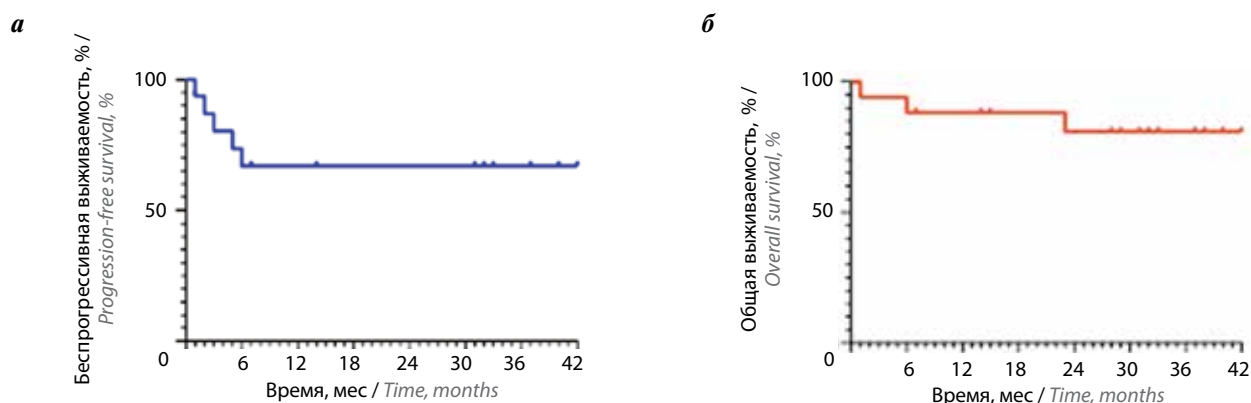


Рис. 1. Кривая беспрогрессивной (а) и общей (б) выживаемости в общей группе пациентов (n = 17; метод Каплана–Майера)

Fig. 1. Progression-free survival (a) and overall survival (b) in the total group of patients (n = 17; Kaplan–Meyer method)

(n = 8 (47,0 %)). Трансфузия компонентов крови потребовалась 3 (17,6 %) пациентам. Эпизод фебрильной нейтропении зафиксирован в 1 (5,8 %) случае. На фоне терапии мосунетузумабом у 8 (47,0 %) пациентов диагностирована новая коронавирусная инфекция (COVID-19). У 3 (17,6 %) пациентов, достигших ПО, причиной остановки терапии послужила инфекция COVID-19, развившаяся на фоне лечения. После реконвалесценции от вирусной инфекции терапия мосунетузумабом не была возобновлена.

Синдром высвобождения цитокинов выявлен у 7 (41,1 %) пациентов. Все случаи СВЦ были легкой степени, для их купирования не применялся тоцилизумаб или его аналоги. Общая характеристика НЯ приведена в табл. 3.

Обсуждение

Пациенты с р/р течением ФЛ остаются вызовом для клиницистов. С каждым последующим рецидивом ФЛ происходит селекция пациентов с преобладанием прогностически неблагоприятной популяции, которую отличает высокая доля (до 77 %) больных с агрессивным течением с самого начала лечения и пациентов с двойной рефрактерностью к стандартным методам терапии анти-CD20 моноклональными антителами

и алкилирующими препаратами (бендамустин, циклофосфамид) (до 33–50 %). В данной группе пациентов ПО удается достичь менее чем в 20 % случаев, ремиссии непродолжительные (медиана БПВ около 10 мес), а около трети пациентов умирают в течение 2 лет после начала лечения. Для данной когорты больных необходимо использование более эффективных и менее токсичных методов лечения.

Анти-CD20×CD3 биспецифические моноклональные антитела — перспективное направление терапии рецидивов ФЛ. Одновременно связывая эпитопы CD20 на поверхности опухолевой клетки и CD3 на Т-лимфоците, они оказывают противоопухолевый эффект путем активации и направления Т-лимфоцитов на борьбу со злокачественными В-клетками.

В России для терапии рецидивов ФЛ зарегистрировано 1 анти-CD20×CD3 БсАТ — мосунетузумаб. В исследовании GO29781 монотерапия мосунетузумабом показала превосходные результаты в группе пациентов с р/р ФЛ. В исследовании участвовали пациенты с ФЛ, получившие как минимум 2 линии системной терапии, включая анти-CD20 моноклональные антитела и алкилирующий препарат. Медиана числа предшествующих линий лечения составила 3 (2–4). У 53 % пациентов на момент включения в исследование

Таблица 3. Нежелательные явления у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомой, получивших монотерапию мосунетузумабом ($n = 17$), n (%)

Table 3. Adverse events in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma treated with mosunetuzumab monotherapy ($n = 17$), n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Все случаи All cases	III–IV степеней Grade III–IV
Гематологические осложнения Hematological complications		
Анемия Anemia	10 (58,8)	2 (11,7)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	9 (52,9)	3 (17,6)
Нейтропения Neutropenia	10 (58,8)	8 (47,0)
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	1 (5,8)	0
Негематологическая токсичность Non-hematological toxicity		
Повышение уровня аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы Increased alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase levels	4 (23,5)	0
Повышение уровня билирубина Increased bilirubin levels	4 (23,5)	0
Головная боль Headache	2 (11,7)	0
Тошнота Nausea	2 (11,7)	0
Инфекционные осложнения Infectious complications		
Герпесвирусная инфекция Herpesvirus infection	2 (11,7)	
Новая коронавирусная инфекция COVID-19 Novel coronavirus infection COVID-19	8 (47,0)	
Нежелательные явления, связанные с введением мосунетузумаба Adverse events associated with mosunetuzumab		
Синдром высвобождения цитокинов Cytokine release syndrome	7 (41,1)	0
Синдром нейротоксичности Neurotoxicity syndrome	0	0

отмечена двойная рефрактерность, 52 % имели в анамнезе POD24, 79 % были рефрактерны к предшествующей терапии с использованием анти-CD20 моноклональных антител, а у 21 % отмечено прогрессирование

после ауто-ТГСК. В данной популяции предлеченных прогностически неблагоприятных пациентов частота объективного ответа на монотерапию мосунетузумабом составила 80 % (95 % ДИ 70,3–87,7), а частота ПО – 60 % (95 % ДИ 49,1–70,2). Характерной чертой полученных ответов была их длительность: медиана длительности ПО составила 51,8 мес, любого ответа – 46,4 мес. Наиболее частым НЯ, ассоциированным с терапией мосунетузумабом, был СВЦ (44 %): он отмечался в основном на первых циклах лечения и был преимущественно I–II степеней тяжести (42 %). Наиболее частые НЯ III–IV степеней: нейтропения (27 %), гипофосфатемия (17 %), гипергликемия (8 %) и анемия (8 %) [10]. Несмотря на впечатляющую эффективность мосунетузумаба в рамках клинических исследований, информация об эффективности препарата в рутинной практике ограничена.

По сравнению с исследованием GO29781 популяция пациентов, вошедших в настоящий анализ, была более предлеченной (медиана числа циклов предшествующей терапии – 4), имела более отягощенный анамнез (82,3 % пациентов с POD24) и соматический статус (11,7 % с суммой баллов по шкале ECOG ≥ 2). В исследуемой группе не было пациентов, получивших ауто- или алло-ТГСК.

Полученные нами результаты, свидетельствующие об эффективности монотерапии мосунетузумабом, сопоставимы с ранее опубликованными данными [12–14]. Так, частота общего ответа составила 76,4 % ($n = 13$), ПО – 58,8 %. Медианы БПВ и ОВ через 42 мес после начала терапии мосунетузумабом составили 67 и 81 % соответственно.

Профиль безопасности терапии мосунетузумабом также был сопоставим с ранее опубликованными данными. Наиболее частыми НЯ были гематологические осложнения: анемия, нейтропения и тромбоцитопения. СВЦ легкой степени тяжести выявлен у 41,1 % пациентов и не требовал применения тоцилизумаба.

Согласно данным литературы, лечение БсАТ сопряжено с риском развития инфекционных осложнений. В недавнем ретроспективном одноцентровом анализе с включением пациентов, получавших мосунетузумаб, показано, что наряду с бактериальными инфекциями во время лечения вирусные инфекции отмечены более чем в половине зарегистрированных случаев (54 % наблюдаемых случаев инфицирования) [15]. В другом исследовании подчеркивалось, что большинство инфекций не были связаны с нейтропенией и были более частыми в течение первых 4 циклов. В частности, 9 % пациентов нуждались в поддержке иммуноглобулином, а нормализация уровней иммуноглобулинов (увеличение количества В-клеток и иммуноглобулинов М на 50 %) у пациентов, достигших ПО, заняла почти 2 года [16].

В нашем ретроспективном исследовании частота инфекционных осложнений составила 59 % (10/17 пациентов). COVID-19 был наиболее часто встречаемым

инфекционным осложнением, что может объясняться периодом проведения лечения, приходившимся на пик пандемии.

Согласно полученным данным, у части пациентов после достижения ПО проведена высокодозная химиотерапия с поддержкой стволовыми клетками: у 4 (23,5 %) пациентов выполнена ауто-ТГСК, у 1 (5,8 %) – алло-ТГСК. У остальных 5 (29,4 %) пациентов терапия мосунетузумабом была завершающим этапом лечения. Выполнение ауто-ТГСК может влиять на БПВ и ОВ. В соответствии с нашими наблюдениями у 1 из 4 пациентов, получивших ауто-ТГСК, зафиксирован летальный исход, обусловленный развитием сепсиса в период миелотоксического агранулоцитоза. Принимая во внимание проанализированные данные, однозначно оценить эффективность и необходимость консолидации в виде трансплантации стволовых

клеток не представляется возможным. Монотерапию мосунетузумабом следует рассматривать как самостоятельный вариант лечения, не требующий консолидирующего этапа.

Полученные данные подтверждают большую клиническую эффективность и хорошую переносимость монотерапии мосунетузумабом, сопоставимую с данными клинических исследований.

Заключение

Применение мосунетузумаба в реальной клинической практике продемонстрировало высокую эффективность и управляемый профиль токсичности, сопоставимые с опубликованными данными. Полученные результаты позволяют рассматривать использование мосунетузумаба как альтернативный режим терапии у пациентов с р/р ФЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chihara D., Yang S., Bains Chawla S. et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients with follicular lymphoma: a SEER-Medicare analysis. *Blood Neoplasia* 2025;2(2):100080. DOI: 10.1016/j.bneo.2025.100080
2. Поддубная И.В., Бабичева Л.Г. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома и фолликулярная лимфома: российские реалии. *Современная онкология* 2024;26(2):140–8. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202798
Poddubnaya I.V., Babicheva L.G. Diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: modern state in Russia. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2024;26(2):140–8. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202798
3. Cheah C.Y., Fowler N.H. Novel agents for relapsed and refractory follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2018;31(1):41–8. DOI: 10.1016/j.beha.2017.11.003
4. Bishop M.R., Dickinson M., Purtil D. et al. Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(7):629–39. DOI: 10.1056/NEJMoa2116596
5. Kamdar M., Solomon S.R., Arnason J. et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2022;399(10343):2294–308. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00662-6
6. Locke F.L., Miklos D.B., Jacobson C.A. et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(7):640–54. DOI: 10.1056/NEJMoa2116133
7. Westin J.R., Oluwole O.O., Kersten M.J. et al. Survival with axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2023;389(2):148–57. DOI: 10.1056/NEJMoa2301665
8. Wang Q., Chen Y., Park J. et al. Design and production of bispecific antibodies. *Antibodies* 2019;8(3):43. DOI: 10.3390/antib8030043
9. Государственный реестр лекарственных средств. Лансумио®. ЛП-№(003673)-(РГ-РУ). Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд. (Швейцария). Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d85eaff2-f51f-468f-aff5-65a6dbbb102f (дата обращения: 30.08.2025)
10. Budde L.E., Sehn L.H., Matasar M. et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022;23(8):1055–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7
11. Budde L.E., Assouline S., Sehn L.H. et al. Durable responses with mosunetuzumab in relapsed/refractory indolent and aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas: extended follow-up of a phase I/II study. *J Clin Oncol* 2024;42(19):2250–6. DOI: 10.1200/JCO.23.02329
12. Sehn L.H., Bartlett N.L., Matasar M.J. et al. Long-term 3-year follow-up of mosunetuzumab in relapsed or refractory follicular lymphoma after ≥2 prior therapies. *Blood* 2025;145(7):708–19. DOI: 10.1182/blood.2024025454
13. Budde L.E., Assouline S., Sehn L.H. et al. Single-agent mosunetuzumab shows durable complete responses in patients with relapsed or refractory B-cell lymphomas: phase I dose-escalation study. *J Clin Oncol* 2022;40(5):481–91. DOI: 10.1200/JCO.21.00931
14. Bartlett N.L., Assouline S., Giri P. et al. Mosunetuzumab monotherapy is active and tolerable in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2023;7(17):4926–35. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022009260
15. Shahid Z., Okwali M., Joseph A. et al. Infectious complications in patients with relapsed or refractory (R/R) non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) treated with the Anti-CD20×CD3 bispecific antibody (BsAb) mosunetuzumab. *Blood* 2023;142(Suppl 1):4403. DOI: 10.1182/blood-2023-187911
16. Bisio M., Legato L., Fasano F. et al. Bispecific antibodies for lymphoid malignancy treatment. *Cancers* 2024;17(1):94. DOI: 10.3390/cancers17010094

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом:

Л.С. Бутаев: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение статьи;

М.А. Санникова: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение статьи;

Я.В. Крылова, С.В. Власова, Ф.Э. Бабаева, К.А. Сычевская, В.А. Жеребцова, Е.С. Урнова, М.П. Булузов, С.К. Кравченко, Ю.А. Кручинкина, В.А. Лапин, А.Д. Кулагин, Н.Б. Михайлова, В.В. Птушкин: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

All authors confirm their authorship according to the ICMJE international criteria. The largest contribution is distributed as follows:

L.S. Butaev: concept and design development, data collection and processing, providing research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

M.A. Sannikova: data collection and processing, providing research materials, data analysis and interpretation, final article approval;

Ya.V. Krylova, S.V. Vlasova, F.E. Babaeva, K.A. Sychevskaya, V.A. Zherebtsova, E.S. Urnova, M.P. Bulusov, S.K. Kravchenko, Yu.A. Kruchinkina, V.A. Lapin, A.D. Kulagin, N.B. Mikhaylova, V.V. Ptushkin: data collection and processing, providing research materials, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.С. Бутаев / L.S. Butaev: <https://orcid.org/0000-0002-1060-3804>

М.А. Санникова / M.A. Sannikova: <https://orcid.org/0009-0003-4363-8266>

Я.В. Крылова / Ya.V. Krylova: <https://orcid.org/0000-0001-7177-4706>

С.В. Власова / S.V. Vlasova: <https://orcid.org/0009-0004-7476-5169>

Ф.Э. Бабаева / F.E. Babaeva: <https://orcid.org/0000-0002-5404-9024>

К.А. Сычевская / K.A. Sychevskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8053-9724>

В.А. Жеребцова / V.A. Zherebtsova: <https://orcid.org/0000-0002-3052-269X>

М.П. Булузов / M.P. Bulusov: <https://orcid.org/0009-0002-4791-8436>

С.К. Кравченко / S.K. Kravchenko: <https://orcid.org/0000-0002-7721-2074>

Ю.А. Кручинкина / Yu.A. Kruchinkina: <https://orcid.org/0009-0005-4350-9231>

В.А. Лапин / V.A. Lapin: <https://orcid.org/0000-0001-5085-5187>

А.Д. Кулагин / A.D. Kulagin: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Н.Б. Михайлова / N.B. Mikhaylova: <https://orcid.org/0000-0002-8153-8122>

В.В. Птушкин / V.V. Ptushkin: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>

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 г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department.