

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-90-103>

# Изатуксимаб в терапии рефрактерной и рецидивирующей множественной миеломы: обзор литературы и клиническое наблюдение

Ю.Е. Рябухина<sup>1</sup>, П.А. Зейналова<sup>1,2</sup>, Ф.М. Аббасбейли<sup>1</sup>, О.Л. Тимофеева<sup>1</sup>, Т.Т. Валиев<sup>2</sup>,  
Н.А. Купрышина<sup>3</sup>, А.Г. Жуков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

<sup>2</sup>кафедра онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Юлия Евгеньевна Рябухина [gemonk.yur@mail.ru](mailto:gemonk.yur@mail.ru)

Множественная миелома – злокачественная опухоль, характеризующаяся пролиферацией клональных плазматических клеток и остающаяся в настоящее время неизлечимым заболеванием, несмотря на достигнутые успехи в терапии. Резистентное течение и развитие двойной рефрактерности представляют значимую проблему, ухудшая прогноз. Для преодоления двойной рефрактерности используют новые ингибиторы протеасом карфилзомиб и иксазомиб, иммуномодулятор 3-го поколения помалидомид и моноклональные антитела даратумумаб, элутузумаб и изатуксимаб. Благодаря результатам рандомизированных исследований III фазы ICARIA-MM и IKEMA, продемонстрировавших наряду с управляемым профилем безопасности преимущества в увеличении глубины противоопухолевого ответа, частоты достижения отрицательного статуса по минимальной остаточной болезни и выживаемости во всех подгруппах пациентов с рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломой, изатуксимаб используется в составе триплетов IsaPd (изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон) и IsaKd (изатуксимаб, карфилзомиб, дексаметазон).

В настоящей статье освещены вопросы клинической фармакологии изатуксимаба. Приведены результаты исследований, продемонстрировавшие эффективность и безопасность режимов противоопухолевой лекарственной терапии с включением изатуксимаба, позволившие применять его в клинической практике. Представлено наблюдение пациента с рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломой, получившего 3 линии противоопухолевого лекарственного лечения, включая ингибиторы протеасомы 2 классов, леналидомид и моноклональное антитело элутузумаб. После 3 циклов терапии в режиме IsaPd (8 введений изатуксимаба) были зафиксированы частичная ремиссия, купирование болевого синдрома. Достигнутый противоопухолевый эффект, наряду с отсутствием значимых нежелательных явлений, способствовал продолжению терапии в рекомендованных дозах.

**Ключевые слова:** рефрактерная/рецидивирующая множественная миелома, изатуксимаб в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном, частичная ремиссия

**Для цитирования:** Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Аббасбейли Ф.М. и др. Изатуксимаб в терапии рефрактерной и рецидивирующей множественной миеломы: обзор литературы и клиническое наблюдение. Онкогематология 2023;18(4):90–103. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-90-103>

## Isatuximab in the treatment of refractory and relapsed multiple myeloma: literature review and case report

Yu. E. Ryabukhina<sup>1</sup>, P. A. Zeynalova<sup>1,2</sup>, F. M. Abbasbeyli<sup>1</sup>, O. L. Timofeeva<sup>1</sup>, T. T. Valiev<sup>2</sup>, N. A. Kupryshina<sup>3</sup>, A. G. Zhukov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1<sup>st</sup> Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

<sup>2</sup>Department of Oncology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>3</sup>N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

**Contacts:** Yuliya Evgen'evna Ryabukhina [gemonk.yur@mail.ru](mailto:gemonk.yur@mail.ru)

Multiple myeloma is a malignant tumor characterized by the proliferation of clonal plasma cells and currently remains an incurable disease, despite advances in therapy. Resistance and development of double refractoriness represent a significant problem, worsening the prognosis. To overcome double refractoriness, new proteasome inhibitors carfilzomib and ixazomib, the 3<sup>rd</sup> generation immunomodulator pomalidomide and monoclonal antibodies daratumumab, elotuzumab and isatuximab are used.

Based on randomized phase III ICARIA-MM and IKEMA studies results, which demonstrated, along with a manageable safety profile, advantages in increasing the antitumor response depth, the rate of achieving negative minimal residual disease status and survival in all subgroups of patients with refractory/relapsed multiple myeloma, isatuximab is used in IsaPd (isatuximab, pomalidomide, dexamethasone) and IsaKd (isatuximab, carfilzomib, dexamethasone) combination. This article discusses the clinical pharmacology of isatuximab. The results of studies demonstrating the effectiveness and safety of antitumor therapy regimens including isatuximab, which made it possible to use it in clinical practice, are presented. We present a case report of a patient with refractory/relapsed multiple myeloma who received 3 lines of antitumor treatment, including class 2 proteasome inhibitors, lenalidomide and the monoclonal antibody elotuzumab. After 3 cycles of IsaPd (8 injections of isatuximab), partial remission and pain relief were recorded. The achieved antitumor effect, along with the absence of significant adverse events, facilitated the continuation of therapy at recommended doses.

**Keywords:** refractory/relapsed multiple myeloma, isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone, partial remission

**For citation:** Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Abbasbeyli F.M. et al. Isatuximab in the treatment of refractory and relapsed multiple myeloma: literature review and case report. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):90–103. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-90-103>

## Введение

Множественная миелома (ММ) — злокачественная опухоль, характеризующаяся пролиферацией клональных плазматических клеток. Несмотря на достигнутые успехи в терапии, ММ в настоящее время остается неизлечимым заболеванием. Тактика ведения пациентов с впервые диагностированной ММ определяется возрастом, наличием сопутствующей патологии и предполагает возможность проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Основу большинства режимов терапии впервые диагностированной ММ составляют ингибиторы протеасомы, иммуномодуляторы, алкилирующие агенты, глюкокортикостероиды, эффективность которых подтверждена в ряде исследований [1–4].

В лечении рецидива ММ применяются комбинации препаратов этих же фармакологических групп, при этом наибольшую эффективность при контролируемом профиле безопасности показали режимы из 3 агентов (триплеты). Однако в ряде случаев может наблюдаться рефрактерность к представителям 2 основных классов лекарственных противоопухолевых средств (бортезомибу и леналидомиду), что делает прогноз заболевания крайне неблагоприятным с медианой общей выживаемости (ОВ) 13 мес [5].

В целях преодоления двойной рефрактерности в клинической практике в настоящее время используют новые ингибиторы протеасом карфилзомиб и иксазомиб, иммуномодулятор 3-го поколения помалидомид и моноклональные антитела (МКА) даратумаб, элотумаб и изатуксимаб [6–13].

Применение МКА стало возможным благодаря дальнейшему изучению и открытию ключевых моле-

кулярных путей патогенеза ММ. Определены мишени, на которые целенаправленно могут воздействовать МКА. Это белки клеточной поверхности (CD38, CD138), антиген созревания В-клеток (BCMA или TNFRSF17), цитокины, играющие ключевую роль в пролиферации плазматических клеток (интерлейкин 6 (ИЛ-6) и фактор активации В-клеток (BAFF)), сигнальный регулятор метаболизма костной ткани (RANKL — TNFSF11), белки-регуляторы иммунного ответа (иммунные контрольные точки: PD-1 и его лиганды PD-L1, PD-L2).

Опубликованы предварительные результаты клинических исследований по эффективности и безопасности анти-CD138 — индатуксимаба [14], анти-ИЛ-6 — силтуксимаба [15], анти-RANKL — деносумаба [16], анти-BAFF — табалумаба [17], анти-PD-1 — пембролизумаба [18] и ниволумаба [19]. Однако из-за отсутствия преимущества в увеличении выживаемости без прогрессирования (ВБП) при добавлении некоторых из перечисленных агентов в режимы лекарственной терапии и наличия неприемлемой токсичности многие исследования были прекращены [20].

Среди рекомендованных в настоящее время к практическому применению МКА в России: анти-SLAMF7 — элотумаб, анти-CD38 — даратумаб и изатуксимаб.

Эффективность элотумаба в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном в терапии пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ММ (р/р ММ), отягощенной двойной рефрактерностью, была продемонстрирована в исследовании ELOQUENT-3. При медиане наблюдения 9,1 мес ВБП в группе пациентов, получавших элотумаб, была значимо выше, чем в группе пациентов, которым это МКА не вводилось (10,3 и 4,7 мес соответственно;  $p = 0,008$ ). Преимущество терапии элотумабом наблюдалось и в достижении

противоопухолевого ответа: частота общего ответа (ЧОО) в 1-й группе составила 53 %, в то время как во 2-й – 26 % [13, 21].

Другие режимы, используемые для преодоления двойной рефрактерности и включающие комбинации анти-CD38-антитела даратумумаба с помалидомидом и дексаметазоном (DaraPd) либо с карфилзомибом и дексаметазоном (DaraKd), также продемонстрировали эффективность. В первом случае ЧОО при добавлении в терапию даратумумаба составила 60 %, в группе с двойной рефрактерностью – 58 %. Среди пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия, отрицательный статус по минимальной остаточной болезни (МОБ) (при пороговом значении  $10^4$ ) наблюдался в 35 % случаев. При медиане наблюдения 13,1 мес ВБП составила 8,8 мес [11].

Изучение комбинации DaraKd было проведено в исследовании III фазы CANDOR [22] и также показало преимущества терапии даратумумабом в достижении ЧОО [12], МОБ-отрицательного статуса [23] и увеличение ВБП, которая при медиане наблюдения 27,8 мес в этой группе составила 28,6 мес, а в группе пациентов, которым МКА не вводилось, – 15,2 мес ( $p = 0,0001$ ).

Изатуксимаб – МКА класса IgG1, зарегистрированное в России для клинического применения в терапии р/р ММ в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном или с карфилзомибом и дексаметазоном. В первом случае пациенты к началу лечения изатуксимабом должны получить не менее 2 режимов лекарственной терапии, включая леналидомид и ингибитор протеасом, а во втором случае – от 1 до 3 линий.

В представленной статье освещены вопросы клинической фармакологии изатуксимаба. Приведены результаты исследований, продемонстрировавшие эффективность и безопасность режимов противоопухолевой лекарственной терапии с включением изатуксимаба, позволившие применять его в клинической практике, и собственное наблюдение.

### Механизм действия

Известно, что CD38 (трансмембранный гликопротеин 2-го типа) экспрессируется в миелоидных и лимфоидных клетках, а также в некоторых негемопоэтических тканях. Высокая экспрессия CD38 наблюдается в опухолевых плазматических клетках. CD38 имеет функции рецептора и обладает ферментативной активностью. В качестве рецептора CD38 играет большую роль в передаче активирующих и пролиферирующих сигналов в популяциях иммунных клеток, являясь одной из ключевых молекул иммуномодулирующего пути. CD38 экспрессируется на цитоплазматической мембране клеток с ориентацией каталитического центра во внеклеточное пространство. Существуют и внутриклеточные фракции CD38 (цитозольная, ядерная, митохондриальная). В одних случаях происходит лиганд-индуцированная интернали-

зация CD38, в результате чего каталитически активная молекула попадает внутрь клетки и продолжает там функционировать. В других – CD38 высвобождается во внеклеточное пространство. Ферментативная функция CD38 обусловлена последовательной аденозиндифосфат-рибо-циклазной и циклической аденозиндифосфат-рибо-гидролазной активностью, благодаря чему происходит циклизация кофермента никотинамидадениндинуклеотида в циклическую аденозиндифосфатрибозу, а затем гидролиз последней до аденозиндифосфатрибозы (АДФ-рибозы). АДФ-рибоза необходима для регулирования запасов внутриклеточного кальция, участвующего в передаче сигналов при многих биохимических процессах: секреции нейротрансмиттеров, гормонов, ферментов, активации и пролиферации лимфоцитов и др. [24–28].

CD38 представляет собой оптимальную мишень для иммунотерапевтического воздействия.

Первым полностью гуманизированным антителом, направленным против CD38 и используемым в лечении р/р ММ, стал даратумумаб. Это МКА обладает выраженной способностью индуцировать комплемент-зависимую цитотоксичность, а в меньшей степени – антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз посредством связывания с активирующими Fcγ-рецепторами на иммунных эффекторных клетках. Мало выражено прямое влияние даратумумаба на модуляцию ферментативной функции CD38 [29].

Изатуксимаб – МКА, связывающееся со специфическим эпитопом антигена CD38 [30, 31] (рис. 1).

Противоопухолевая активность изатуксимаба обусловлена как Fc-зависимыми иммунными эффекторными механизмами (антителозависимая клеточно-опосредованная и комплементзависимая цитотоксичность, антителозависимый клеточный фагоцитоз), так и Fc-независимыми механизмами, которые включают прямую индукцию апоптоза и ингибирование ферментативной активности CD38 [31–33] (рис. 2).

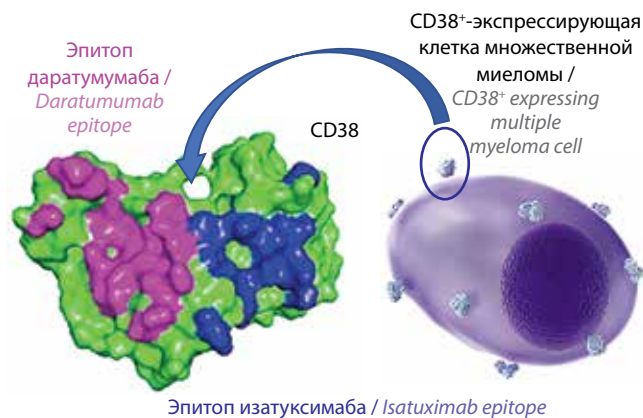


Рис. 1. Механизм действия анти-CD38-моноклональных антител даратумумаба и изатуксимаба [30]

Fig. 1. Anti-CD38 monoclonal antibodies daratumumab and isatuximab mechanism of action [30]

## Изатуксимаб – моноклональное антитело, связывающееся со специфическим эпитопом CD38 / *Isatuximab is a monoclonal antibody that binds to a specific CD38 epitope*

### Fc-зависимые механизмы / *Fc-dependent mechanisms*

1. CDC – комплементзависимая цитотоксичность / *CDC – complement dependent cytotoxicity*
2. ADCC – антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность / *ADCC – antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*
3. ADCP – антителозависимый клеточно-опосредованный фагоцитоз / *ADCP – antibody-dependent cell-mediated phagocytosis*

- ✓ Прямая активация NK-клеток / *Direct activation of NK cells*
- ✓ Усиление ADCC при блокаде пути PD-1/PD-L1 / *Increased ADCC with PD-1/PD-L1 pathway blockade*
- ✓ В комбинации с помалидомидом – усиление прямой и Fc-зависимой цитотоксичности / *In combination with pomalidomide – increased direct and Fc-dependent cytotoxicity*

### Fc-независимые механизмы / *Fc-independent mechanisms*

1. Прямая индукция апоптоза / *Direct induction of apoptosis*
  - каспазозависимый путь / *caspase-dependent pathway*
  - опосредованный лизосомами / *lysosome-mediated*
2. Ингибирование ферментативной активности CD38 / *Inhibition of CD38 enzymatic activity*
3. Иммуномодуляция / *Immunomodulation*

Рис. 2. Механизм действия изатуксимаба [33]

Fig. 2. Isatuximab mechanism of action [33]

В исследовании *in vitro* показано, что изатуксимаб благодаря Fc-независимой активности обеспечивает прямую индукцию апоптоза за счет каспазозависимого и опосредованного лизосомами путей. Поскольку CD38 играет ключевую роль в образовании аденозина, который определяется у больных ММ и приводит к усилению иммуносупрессивного влияния микроокружения опухоли, ингибирование ферментативной активности CD38 может ослабить это воздействие [34].

По данным L. Moreno и соавт., изатуксимаб индуцирует интернализацию CD38, но не его значительное высвобождение с поверхности клеток ММ [35].

Кроме того, изатуксимаб продемонстрировал иммуномодулирующие эффекты, которые могут косвенно способствовать контролю роста опухолевых клеток: лизис путем прямой активации NK-клеток или CD8<sup>+</sup>-клеток, подавление CD38<sup>+</sup>-регуляторных Т-клеток.

В исследованиях *in vitro* при блокаде пути PD-1/PD-L1 наблюдалось усиление антителозависимой цитотоксичности, опосредованной изатуксимабом [31, 33, 36], а применение этого МКА в комбинации с помалидомидом приводило к активации как прямой, так и опосредованной эффекторными клетками цитотоксичности изатуксимаба, в результате чего осуществлялся лизис CD38<sup>+</sup>-опухолевых клеток [37].

### Фармакокинетика

Изатуксимаб демонстрирует нелинейную фармакокинетику с мишень-опосредованным распределением за счет связывания с рецептором CD38. После внутривенного введения изатуксимаба в дозе 10 мг/кг массы тела каждую неделю в течение 4 нед, а затем каждые 2 нед медиана времени достижения равновесного состояния составляет 18 нед с кумуляцией в 3,1 раза. Изатуксимаб выводится 2 параллельными путями: нелинейным путем, преобладающим при низких концентрациях, и неспецифическим линейным, наблюдаемым при более высоких концентрациях. Конечный

период полувыведения изатуксимаба составляет 28 дней. На основании популяционного фармакокинетического анализа возраст, пол, раса, а также наличие почечной или печеночной недостаточности не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику изатуксимаба и не требуют коррекции дозы. С учетом того что клиренс изатуксимаба в равновесном состоянии увеличивается с повышением массы тела, необходимо осуществлять расчет дозы лекарственного препарата в зависимости от массы тела [38].

### Терапия изатуксимабом в монорежиме

Эффективность и безопасность изатуксимаба в монорежиме по сравнению с применением в комбинации с дексаметазоном в лечении больных р/р ММ оценены в исследовании II фазы, представленном M. Dimopoulos и соавт. В анализ были включены 165 пациентов, получившие не менее 2 линий лекарственной терапии. Рефрактерность к иммуномодулирующим агентам (леналидомиду и помалидомиду) в группе пациентов, получавших изатуксимаб, была отмечена в 85,3 % случаев, во 2-й группе – в 90,9 %. Рефрактерность к ингибиторам протеасом (бортезомибу, карфилзомибу) – в 80,7 и 83,6 % наблюдений соответственно. У 69,7 % пациентов 1-й группы и у 76,4 % пациентов 2-й группы зафиксирована двойная рефрактерность. В исследование также были включены пациенты с высоким цитогенетическим риском и почечной недостаточностью.

В группе пациентов, получавших изатуксимаб в монорежиме, основной ответ (частичная ремиссия (ЧР) и очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР)) был достигнут в 23,9 % наблюдений по сравнению с группой пациентов, получавших комбинацию препаратов, – в 43,6 % ( $p = 0,008$ ). Медиана ВБП в анализируемых группах составила 4,9 и 10,2 мес, ОВ – 18,9 и 17,3 мес соответственно. Среди наблюдаемых нежелательных явлений инфекционные осложнения III–IV степеней в обеих группах отмечались с одинаковой частотой – 22,0 и 21,8 % соответственно [39].



### Терапия изатуксимабом в комбинации с другими противоопухолевыми агентами

В рандомизированное исследование ICARIA-MM были включены 307 пациентов с р/р ММ, получившие не менее 2 линий лекарственной терапии, включившей ингибиторы протеасомы и леналидомид. Больные были распределены на 2 группы, в одной из которых проводилась терапия помалидомидом и дексаметазоном (Pd), в другой к лечению был добавлен изатуксимаб (IsaPd) [40, 41] (рис. 3).

Рефрактерность к леналидомиду наблюдалась у 91,5 % (группа Pd) и 93,5 % (группа IsaPd) пациентов, а двойная рефрактерность (к леналидомиду и ингибиторам протеасом) — у 71,9 и 73,4 % соответственно.

Несмотря на количество линий предшествующего лечения, в группе IsaPd наблюдалось значимое увеличение ВБП по сравнению с группой Pd. Так, у больных, получивших 2–3 линии терапии, ВБП в группе Pd составила 7,8 мес, а в группе IsaPd — 12,3 мес ( $p = 0,0084$ ). ВБП у больных, которым было проведено более 3 линий лекарственного лечения, составила 4,3 и 9,4 мес соответственно ( $p = 0,0375$ ).

Преимущество наблюдалось и в достижении ЧОО, которая в группе IsaPd была значимо выше независимо от статуса рефрактерности, а в подгруппе с двойной рефрактерностью составила 58,6 %. При этом ОХЧР и более глубокий ответ наблюдались в 29,7 % наблюдений.

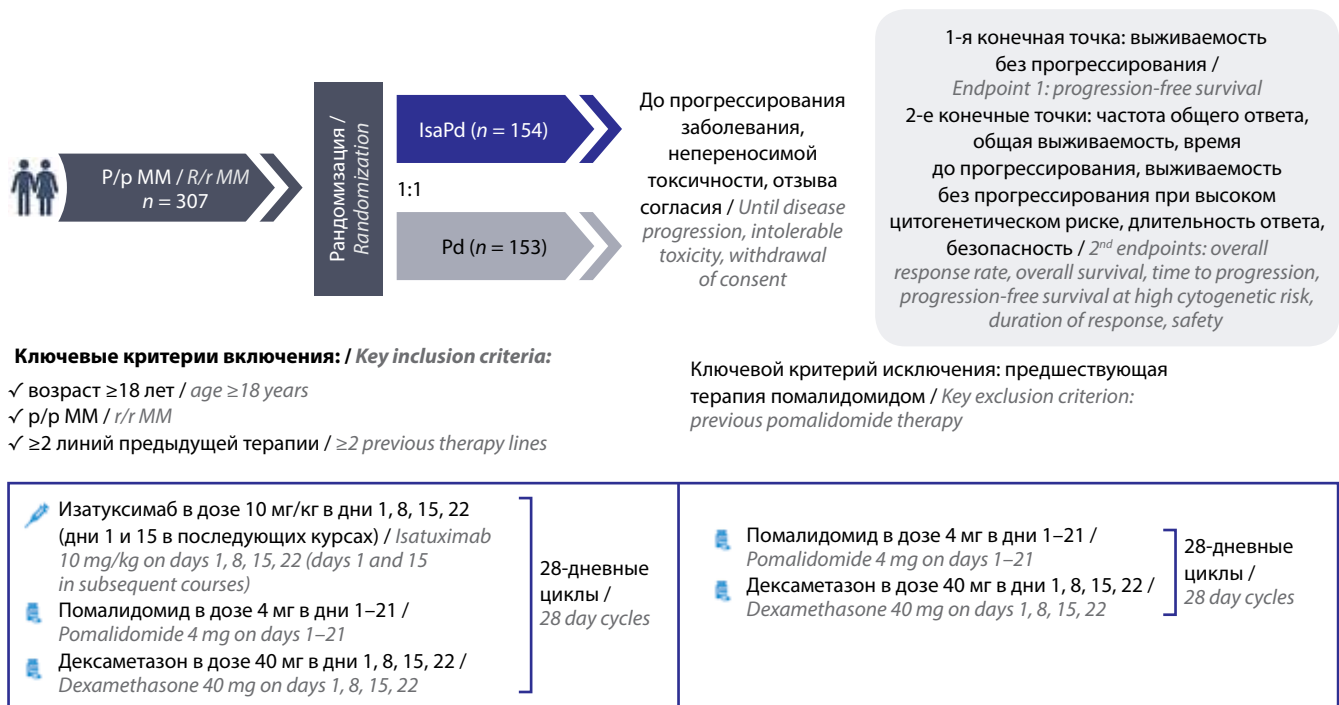
Согласно последним данным, при медиане наблюдения 35,3 мес ВБП в группе IsaPd увеличилась на 5,2 мес по сравнению с группой Pd ( $p < 0,001$ ), а риск

прогрессирования или смерти снизился на 40 % [42] (рис. 4).

Наряду с этим отмечено значимое увеличение частоты и глубины ответа. ЧОО в группе Pd составила 33,3 %, а в группе IsaPd — 63 %, при этом ОХЧР и более глубокий ответ наблюдались в 10,5 и 38,3 % случаев соответственно. МОБ-отрицательный статус в группе пациентов, получавших изатуксимаб, был достигнут в 5,2 % наблюдений в отличие от группы Pd, в которой у всех больных сохранялся МОБ-положительный статус [41–43] (рис. 5).

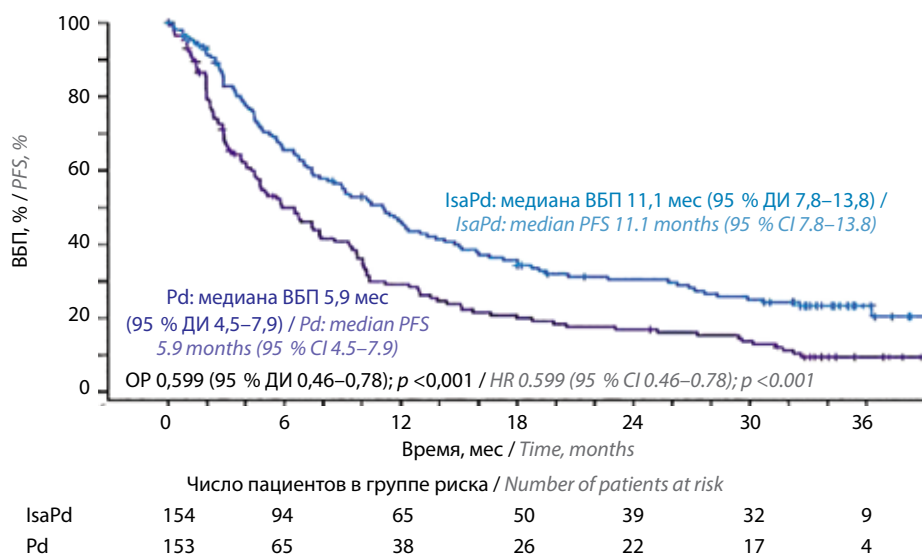
Наряду с терапией в режиме IsaPd в клинической практике используется комбинация изатуксимаба с карфилзомибом и дексаметазоном (IsaKd). Режим IsaKd применяется после 1 линии терапии и одобрен на основании результатов рандомизированного исследования ИКЕМА III фазы [44, 45] (рис. 6).

Согласно данным обновленного анализа при медиане наблюдения 44 мес медиана ВБП в группе пациентов, получавших IsaKd, была выше по сравнению с больными, которым изатуксимаб не вводился, — 35,7 и 19,2 % соответственно (рис. 7). При этом оказалось, что преимущество в достижении ВБП при добавлении изатуксимаба отмечалось во всех подгруппах пациентов, в том числе с неблагоприятным прогнозом (больные с высоким цитогенетическим риском, рефрактерные к леналидомиду, а также пациенты пожилого возраста и с нарушением функции почек. Кроме того, показано, что при применении программы IsaKd интервал времени до начала следующей линии терапии



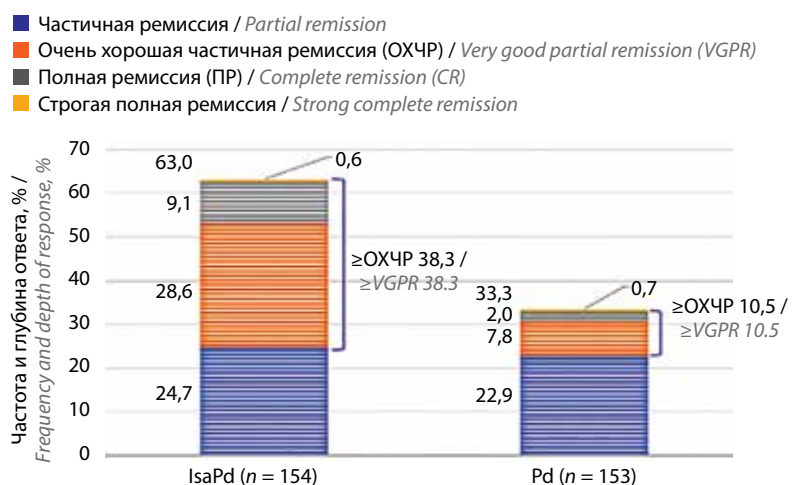
**Рис. 3.** Рандомизированное открытое исследование III фазы ICARIA-MM по изучению комбинации IsaPd (изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон) против Pd (помалидомид, дексаметазон) у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломой (р/р ММ) [40]

**Fig. 3.** Randomized, open-label, phase III ICARIA-MM trial studying the combination of IsaPd (isatuximab, pomalidomide, dexamethasone) versus Pd (pomalidomide, dexamethasone) in patients with refractory/relapsed multiple myeloma (r/r MM) [40]



IsaPd привел к увеличению медианы ВБП на 5,2 мес по сравнению с Pd, снизил риск прогрессирования или смерти на 40 % /  
IsaPd resulted in a 5.2-month increase in median PFS compared with Pd and reduced the risk of progression or death by 40 %

**Рис. 4.** Исследование ICARIA-MM. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группах IsaPd (изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон) и Pd (помалидомид, дексаметазон) при медиане наблюдения 35,3 мес [42]. ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков  
**Fig. 4.** ICARIA-MM trial. Progression-free survival (PFS) in the IsaPd (isatuximab, pomalidomide, dexamethasone) and Pd (pomalidomide, dexamethasone) groups at a median follow-up of 35.3 months [42]. CI – confidence interval; HR – hazard ratio



Медиана времени до появления 1-го ответа:  
IsaPd – 35 дней; Pd – 58 дней / Median time until  
the first response appears: IsaPd – 35 days; Pd – 58 days

Истинная частота ПР на фоне терапии IsaPd, вероятно, недооценена вследствие влияния изатуксимаба на измерение М-протеина / The true CR incidence with IsaPd therapy is likely underestimated due to isatuximab effect on M protein measurements

Отрицательный статус по минимальной остаточной болезни уровня 10–5 (ITT-популяция):  
5,2 % в группе IsaPd против 0 % в группе Pd /  
Negative minimal residual disease status, level 10–5 (ITT population): 5.2 % in the IsaPd group vs. 0 % in the Pd group

Добавление изатуксимаба в комбинацию Pd привело к значимому увеличению частоты и глубины ответов /  
The addition of isatuximab to the Pd combination resulted in a significant increase in the frequency and depth of responses

**Рис. 5.** Исследование ICARIA-MM. Частота и глубина ответа в группах IsaPd (изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон) и Pd (помалидомид, дексаметазон) при медиане наблюдения 35,3 мес [42]  
**Fig. 5.** ICARIA-MM trial. Frequency and depth of response in the IsaPd (isatuximab, pomalidomide, dexamethasone) and Pd (pomalidomide, dexamethasone) groups with a median follow-up of 35.3 months [42]

был больше, чем в группе Kd, – 44,9 и 25 мес соответственно. При сопоставимой ЧОО более глубокий ответ (полная ремиссия и строгая полная ремиссия) наблюдался чаще в группе IsaKd по сравнению с группой Kd – в 44,1 и 28,5 % случаев соответственно. У пациентов, получавших изатуксимаб, МОБ-отрицательный статус был зафиксирован в 33,5 % случаев, в том числе в подгруппах с неблагоприятным прогнозом, по сравнению с группой Kd – в 15,4 % наблюдений. При оценке МОБ-статуса и сопоставлении с противоопухолевым

ответом было отмечено, что частота полной ремиссии у пациентов с МОБ-отрицательным статусом была диагностирована чаще в группе IsaKd по сравнению с группой Kd – в 26,3 и 12,2 % случаев соответственно (рис. 8).

Помимо исследований III фазы, на основании результатов которых изатуксимаб в составе триплетов был рекомендован к применению в клинической практике, в настоящее время оцениваются его эффективность

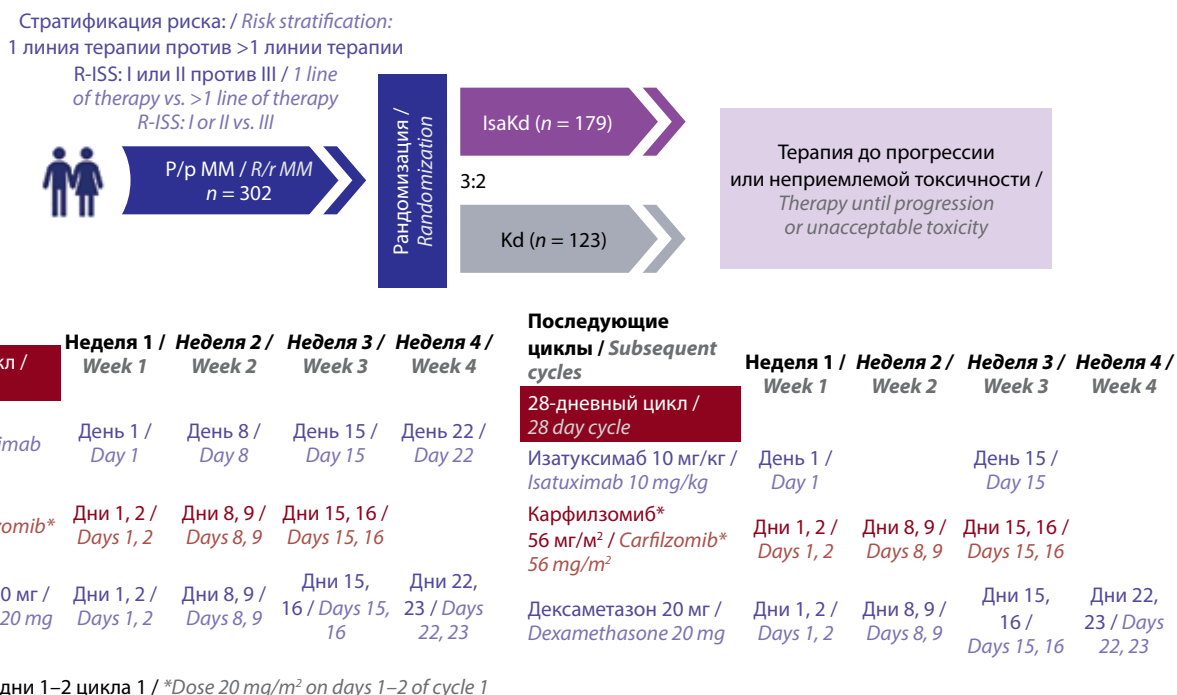


Рис. 6. Рандомизированное открытое исследование III фазы IKEMA по изучению комбинации IsaKd (изатуксимаб, карфилзомиб, дексаметазон) против Kd (карфилзомиб, дексаметазон) у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломой (р/р MM) [44]. R-ISS – пересмотренная Международная система стадирования  
Fig. 6. Randomized, open-label, phase III IKEMA trial studying the combination of IsaKd (isatuximab, carfilzomib, dexamethasone) versus Kd (carfilzomib, dexamethasone) in patients with refractory/relapsed multiple myeloma (r/r MM) [44]. R-ISS – Revised International Staging System

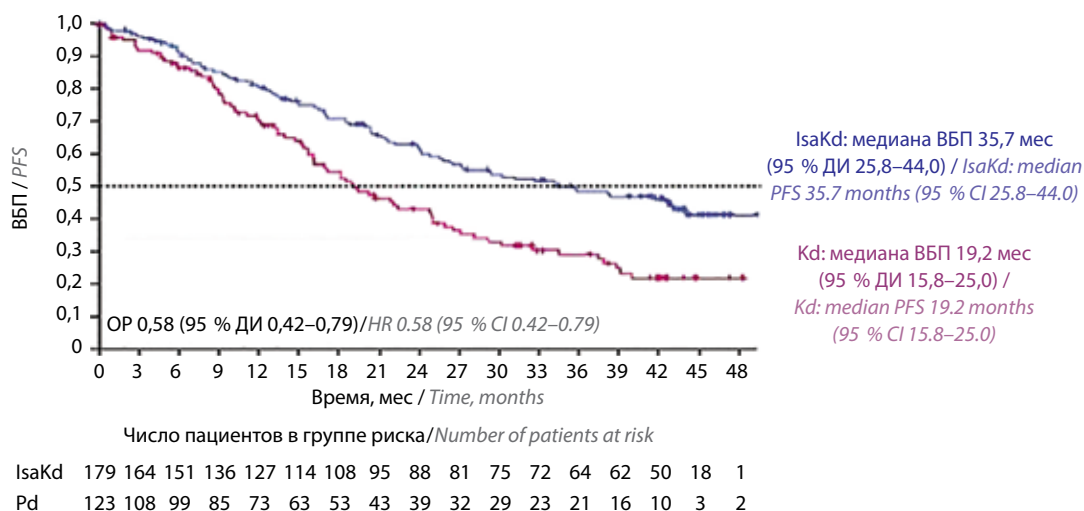


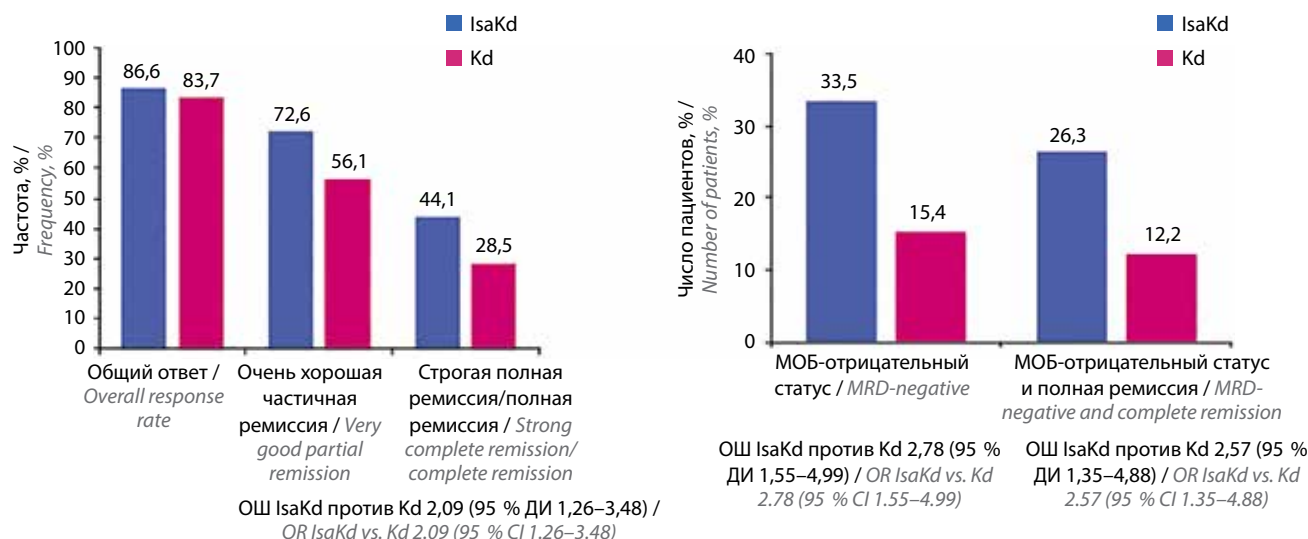
Рис. 7. Исследование IKEMA. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группах IsaKd (изатуксимаб, карфилзомиб, дексаметазон) и Kd (карфилзомиб, дексаметазон) при медиане наблюдения 44 мес (n=302) [44]. ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков  
Fig. 7. IKEMA trial. Progression-free survival (PFS) in the IsaKd (isatuximab, carfilzomib, dexamethasone) and Kd (carfilzomib, dexamethasone) groups with a median follow-up of 44 months (n=302) [44]. CI – confidence interval; HR – hazard ratio

и переносимость в комбинации с другими противоопухолевыми агентами.

Известно, что опухолевые плазматические клетки экспрессируют PD-L1, а Т-клетки у пациентов с MM – PD-1. Взаимодействие PD-1 с PD-L1 индуцирует активность фосфатаз, которые подавляют сигналы, исходящие от Т-клеточного рецептора. Поэтому повышенная регуляция PD-1 и его связь с лигандами могут значительно

подавлять функцию Т-клеток, играя большую роль как в начальной (индуктивной), так и эффекторной (продуктивной) фазах иммунного ответа [46].

Благодаря тому, что *in vitro* было обнаружено усиление антителозависимой цитотоксичности изатуксимаба при блокаде пути PD-1/PD-L1, дальнейшие исследования, направленные на оценку эффективности комбинации изатуксимаба и ингибиторов иммунных



**Рис. 8.** Исследование IKEMA. Частота и глубина ответа в группах IsaKd (изатуксимаб, карфилзомиб, дексаметазон) и Kd (карфилзомиб, дексаметазон) при медиане наблюдения 44 мес [44]. МОБ — минимальная остаточная болезнь; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал

**Fig. 8.** IKEMA trial. Frequency and depth of response in the IsaKd (isatuximab, carfilzomib, dexamethasone) and Kd (carfilzomib, dexamethasone) groups at a median follow-up of 44 months [44]. MRD — minimal residual disease; OR — odds ratio; CI — confidence interval

контрольных точек (анти-PD-1), представляются целесообразными.

В частности, А. Lesokhin и соавт. опубликовали предварительные результаты рандомизированного открытого мультицентрового исследования I/II фазы по применению изатуксимаба в комбинации с анти-PD-1-антителом цемиплимабом у пациентов с р/р ММ. В анализ были включены 106 пациентов с р/р ММ (в 25,5 % случаев высокого цитогенетического риска). В 63,2 % наблюдений отмечалась двойная рефрактерность, а 26,4 % больных ранее вводился даратумумаб.

Пациенты были распределены на 3 группы, в одной из которых получали лечение изатуксимабом в монорежиме, в других — комбинацию изатуксимаба с цемиплимабом, вводимым каждые 2 или 4 нед. Статистически значимых различий в достижении ЧОО получено не было, однако наблюдалось численное преимущество в группах пациентов, получавших цемиплимаб. При медиане наблюдения 9,99 мес увеличения ОВ или ВБП не наблюдалось [47].

T.G. Martin и соавт. опубликовали результаты исследования Ib фазы по эффективности и переносимости комбинации изатуксимаба и карфилзомиба у 33 пациентов с р/р ММ, у большинства из которых отмечалась резистентность к ингибиторам протеасомы и иммуномодуляторам, в меньшем числе наблюдений — к карфилзомибу. ЧОО составила 70 %, при этом строгая полная ремиссия и полная ремиссия была диагностирована у 4 больных, ОХЧР — у 8, а ЧР — у 11. Медиана ВБП составила 10,1 мес, а вероятность достижения 2-летней ОВ — 76 %. Из наиболее частых нежелательных явлений наблюдалась гематологическая токсичность II степени и более [48].

В настоящее время проводятся и другие исследования, направленные на оценку эффективности и профиля безопасности изатуксимаба, в частности анализируются его подкожная форма, комбинации с леналидомидом и дексаметазоном, а также с другими агентами.

### Профиль безопасности

Применение изатуксимаба в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном (в исследовании ICARIA-MM) характеризовалось управляемым профилем безопасности. При медиане наблюдения 35,3 мес среди нежелательных явлений наиболее часто отмечались инфузионные реакции, возникшие преимущественно во время первого введения изатуксимаба и имевшие обратимый характер, а также респираторные инфекции. Инфекции верхних отделов дыхательных путей чаще выявлялись в группе IsaPd (в 34,2 % случаев) по сравнению с группой Pd (19,5 %), однако частота эпизодов III–IV степеней была небольшой и составила 3,3 %. Наиболее часто регистрируемой инфекцией III–IV степеней была пневмония, частота выявления которой в группе IsaPd составила 24,3 %, в группе Pd — 21,5 %.

Гематологическая токсичность была отмечена в обеих группах пациентов, при этом только нейтропения IV степени выявлялась чаще при применении изатуксимаба [42, 49].

При оценке негематологической токсичности в исследовании IKEMA наряду с развитием инфузионных реакций, отмеченных в группе IsaKd в 45,8 % наблюдений, среди нежелательных явлений наиболее часто в обеих группах пациентов выявлялись диарея (39,5 %



в группе IsaKd против 32 % в группе Kd), артериальная гипертензия (37,9 % против 35,2 %), инфекции верхних отделов дыхательных путей (37,3 % против 27 %). Все зафиксированные в процессе терапии эпизоды нежелательных явлений были преимущественно I–II степеней. В 37,9 % случаев в группе IsaKd и в 35,2 % случаев в группе Kd наблюдались эпизоды артериальной гипертензии III–IV степеней.

Среди эпизодов гематологической токсичности III–IV степеней тяжести только нейтропения была отмечена чаще в группе IsaKd по сравнению с группой Kd (20,4 и 7,4 % соответственно). Анемия III степени и тромбоцитопения III–IV степеней были диагностированы с одинаковой частотой в обеих группах (24,3 % против 21,3 % и 30 % против 23,8 % соответственно). Эпизодов анемии IV степени не зафиксировано.

### Дозы и режимы применения

Изатуксимаб вводят путем внутривенной инфузии в дозе 10 мг/кг массы тела в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном (режим IsaPd) или в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном (режим IsaKd) после предварительной премедикации в целях уменьшения риска развития нежелательных инфузионных реакций. В 1-м цикле терапии лекарственное средство вводят 1 раз в 7 дней в течение 4 нед, со 2-го цикла — 1 раз в 2 нед. Лечение проводится до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Коррекция дозы изатуксимаба не рекомендуется, однако возможна при развитии инфузионных реакций. От введения препарата следует воздержаться в случае развития нейтропении IV степени. На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа у пациентов пожилого возраста, а также с наличием почечной недостаточности любой степени и печеночной легкой степени коррекции дозы не требуется. Данные по применению изатуксимаба в случае развития печеночной недостаточности средней и тяжелой степеней ограничены, однако убедительных противопоказаний к введению препарата в стандартных дозах нет.

### Клинический случай

**Пациент С., 50 лет,** впервые обратился за консультацией гематолога в Клинический госпиталь «Лапино» в октябре 2021 г. с жалобами на болевой синдром в области грудного и поясничного отделов позвоночника, из-за которого передвигался с помощью средств дополнительной опоры. В процессе проводимого обследования в анализах крови были выявлены гиперпротеинемия (количество общего белка 120 г/л), нормохромная анемия. По данным иммунохимического исследования в сыворотке крови обнаружены секрция патологического IgG κ-типа (pIgG κ-типа) 71,9 г/л, увеличение количества свободных легких цепей κ-типа до 178 мг/л. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой

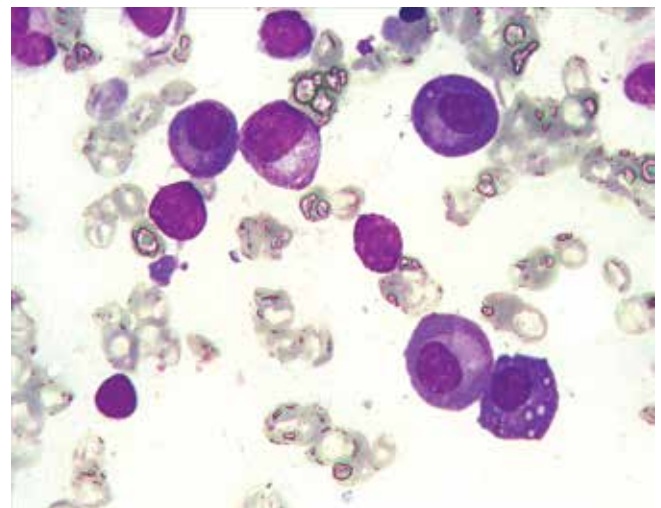
выявлены множественные очаги литической деструкции в костях и позвонках без внекостных компонентов и патологические переломы позвонков L2 и L4.

Пациенту была выполнена аспирационная и трепанобиопсия костного мозга. Выявлено 56,4 % плазматических клеток, основную долю которых составляли зрелые формы, встречались двухъядерные формы. Скоплений плазматических клеток не обнаружено (рис. 9). По данным иммунофенотипирования методом проточной цитофлуориметрии плазматические клетки оказались aberrantными по экспрессии антигенов CD19, CD56 и клональные по κ-типу (рис. 10). Заключение: картина костного мозга соответствует поражению при ММ.

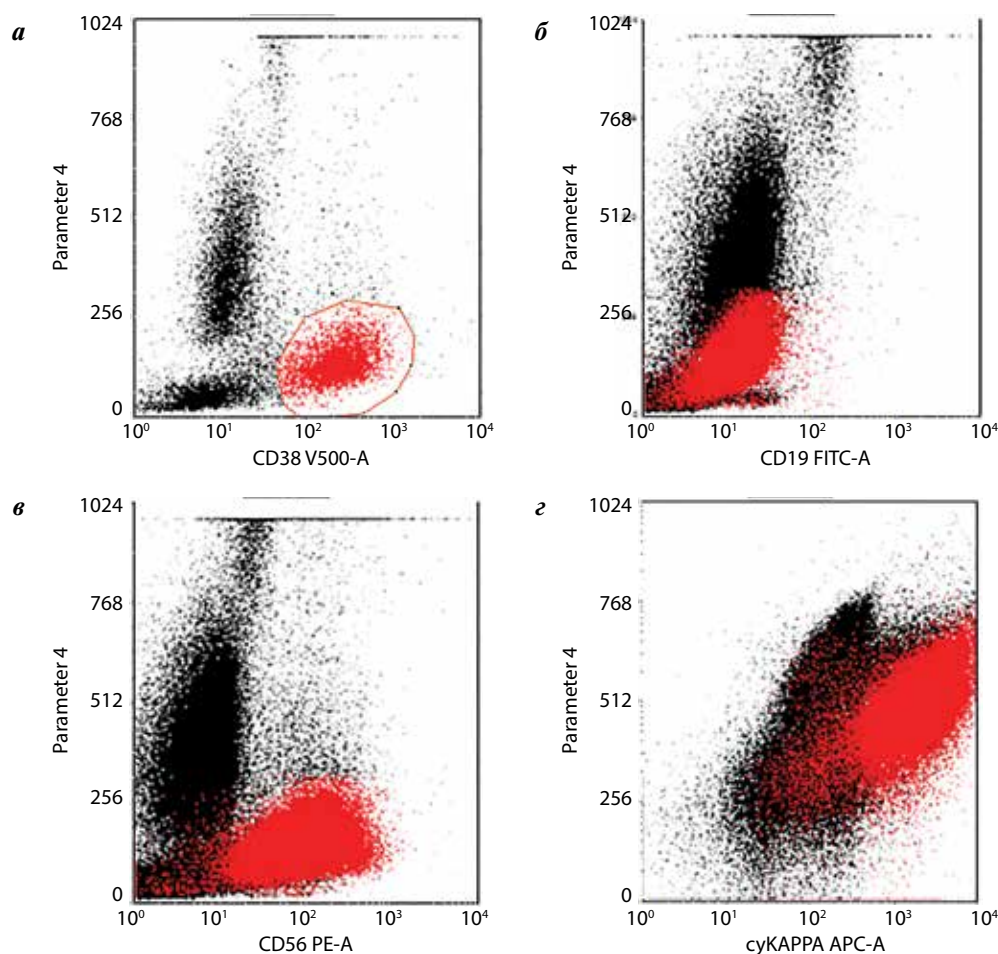
При цитогенетическом исследовании костного мозга методом флуоресцентной гибридизации *in situ* на клетках CD138<sup>+</sup> в 18 % выявлена реаранжировка гена IGH, в 96 % — трисомии хромосом 5, 9, 15 (гипердиплоидный вариант). Транслокации t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(14;20) не обнаружены.

Данные гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга: фрагменты кроветворного костного мозга с очаговыми скоплениями плазмоцитоидных клеток с эозинофильными ядрышками и слабовыраженным ядерным полиморфизмом. Заключение: гистологическая картина с учетом клинко-рентгенологических и лабораторных данных соответствует ММ (рис. 11).

Таким образом, на основании результатов проведенного комплексного обследования был установлен диагноз: ММ с распространенным остеодеструктивным процессом, патологическими переломами позвонков L2, L4, секрцией pIgG κ-типа, следовой протеинурией Бенс-Джонса κ-типа, IIIA стадия по Dueri–Salmon, I стадия по R-ISS (пересмотренная Международная система стадирования).

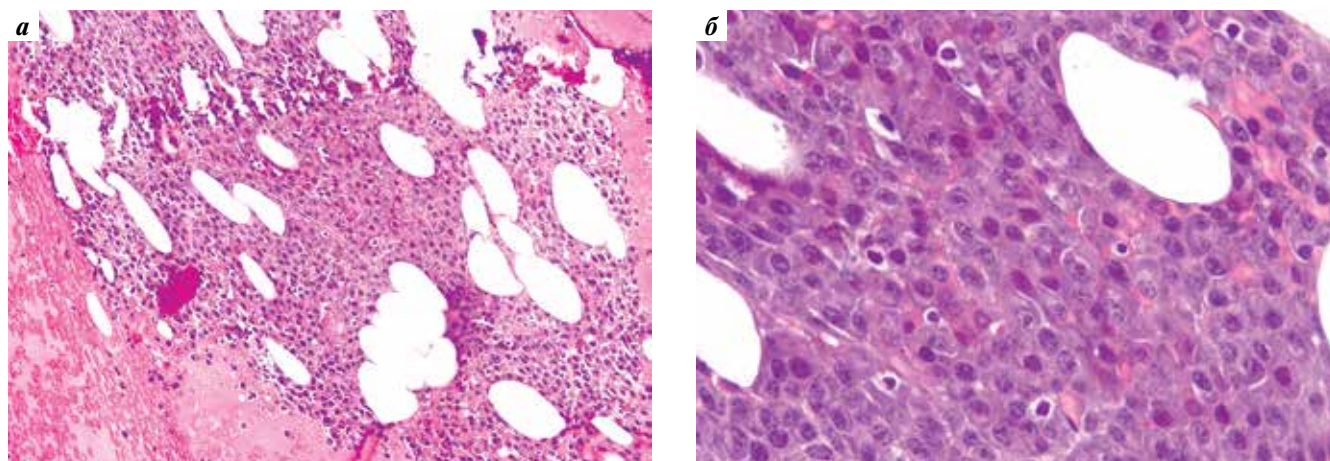


**Рис. 9.** Цитологическое исследование аспирата костного мозга. Множественная миелома. Инфильтрация костного мозга плазматическими клетками (окраска по Романовскому–Гимзе,  $\times 1000$ )  
**Fig. 9.** Cytological examination of bone marrow aspirate. Multiple myeloma. Infiltration of bone marrow by plasma cells (Romanovsky–Giemsa stain,  $\times 1000$ )



**Рис. 10.** Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток  $CD38^{++}SSC^{+}$  (выделены красным цветом): а – по оси абсцисс – экспрессия антигена CD38 на плазмочитах, по оси ординат – показатели бокового светорассеяния SSC; б – по оси абсцисс – экспрессия антигена CD19 на плазмочитах, по оси ординат – показатели бокового светорассеяния SSC; в – по оси абсцисс – экспрессия антигена CD56 на плазмочитах, по оси ординат – показатели бокового светорассеяния SSC; г – по оси абсцисс – экспрессия  $cyIg$   $\kappa$ -типа на плазмочитах, по оси ординат – экспрессия  $cyIg$   $\lambda$ -типа

**Fig. 10.** Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of plasma cells by flow cytometry. Gate of  $CD38^{++}SSC^{+}$  plasma cells (highlighted in red): а – on the abscissa axis – CD38 expression on plasma cells, on the ordinate axis – side light scatter (SSC) parameters; б – on the abscissa axis – CD19 expression on plasma cells, on the ordinate axis – side light scatter (SSC) parameters; в – on the abscissa axis – CD56 expression on plasma cells, on the ordinate axis – side light scatter (SSC) parameters; г – on the abscissa axis –  $cyIg$   $\kappa$ -type expression on plasma cells, on the ordinate axis –  $cyIg$   $\lambda$ -type expression



**Рис. 11.** Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга (окраска гематоксилином и эозином): а – скопления многочисленных плазматических клеток ( $\times 100$ ); б – в опухолевых плазмочитах умеренный ядерный полиморфизм, крупные эозинофильные ядрышки, умеренно развитая цитоплазма ( $\times 630$ )

**Fig. 11.** Histological examination of bone marrow trepanobiopsy (hematoxylin and eosin staining): а – accumulations of numerous plasmacytoid cells ( $\times 100$ ); б – in tumor plasmacytes there is moderate nuclear polymorphism, large eosinophilic nucleoli, moderately developed cytoplasm ( $\times 630$ )



Поскольку пациент в силу возраста и отсутствия значимых сопутствующих заболеваний рассматривался нами как кандидат для последующей высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК, в целях индукции ему было проведено 3 цикла противоопухолевого лекарственного лечения в режиме VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон). На фоне терапии отмечено уменьшение болевого синдрома в костях наряду с сохраняющейся гиперпротеинемией и незначительным уменьшением секреции рIgG к-типа (менее чем на 50 %). С учетом недостаточного противоопухолевого эффекта, отказа больного от предполагаемого выполнения высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК, а также неблагоприятной эпидемиологической обстановки, связанной с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, была рекомендована терапия иксазомибом, леналидомидом, дексаметазоном (IxaRd). После 3 циклов в данном режиме отмечена дальнейшая положительная динамика, однако при обследовании после 6 циклов более глубокий противоопухолевый ответ достигнут не был. Зафиксированы стабилизация заболевания и возобновление болевого синдрома в костях, в связи с чем проведена смена программы лечения на МКА элутузумаб в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (EloRd). После 2 циклов в этом режиме сохранялась стабилизация заболевания, усилился болевой синдром и вместе с тем было отмечено дальнейшее увеличение секреции свободных легких цепей к-типа, что повышало риск прогрессирования.

Согласно клиническим рекомендациям, после 2 линий предшествующей терапии, при рефрактерности к леналидомиду и ингибиторам протеасом используется режим IsaPd. С апреля 2023 г. пациенту была начата терапия по данной программе: изатуксимаб 10 мг/кг внутривенно в дни 1, 8, 15, 22 (со 2-го цикла: дни 1 и 15); помалидомид 4 мг внутрь в дни 1–21; дексаметазон 40 мг в дни 1, 8, 15, 22. Цикл 28 дней. После 8 введений изатуксимаба оценен противоопухолевый эффект. Зафиксированы уменьшение плазмоклеточной инфильтрации костного мозга до 3,8 % с сохранением МОБ-положительного статуса, а также снижение секреции рIgG к-типа более чем на 50 %. Диагностирована ЧР. Больной отметил полное купирование болевого синдрома в костях. Из нежелательных явлений, наблюдаемых в процессе терапии, было зафиксировано 3 эпизода инфекций верхних дыхательных путей и 1 эпизод нейтропении III степени, которые не повлияли на увеличение межкурсовых интервалов и не привели к редукции доз вводимых противоопухолевых агентов.

Пациент отмечает удовлетворительную переносимость лечения, которое в настоящее время продолжается в прежних рекомендованных дозах, без возобновления болевого синдрома.

### Обсуждение

Результаты проведенных рандомизированных исследований убедительно продемонстрировали высокую эффективность изатуксимаба в лечении пациентов

с р/р ММ, в том числе в подгруппах с неблагоприятным прогнозом, двойной рефрактерностью и высоким цитогенетическим риском. Показано, что использование изатуксимаба в составе триплетов значимо увеличивает глубину противоопухолевого ответа, частоту достижения МОБ-отрицательного статуса, выживаемость, особенно при применении на более ранних этапах.

Высокая прогностическая ценность МОБ-отрицательного статуса в качестве маркера выживаемости у пациентов с впервые диагностированной ММ, по данным ряда проведенных исследований, не вызывает сомнения. Результаты оценки влияния МОБ-отрицательного статуса на прогноз у пациентов с р/р ММ представлены в литературе реже. Однако, по данным крупного метаанализа, 3-летняя ВБП у пациентов с р/р ММ и МОБ-отрицательным статусом была значимо выше по сравнению с группой больных, у которых сохранялся МОБ-положительный статус (71,8 и 23,4 % соответственно;  $p < 0,001$ ). Преимущество наблюдалось и в достижении 3-летней ОВ, частота которой составила 86,4 % у пациентов с МОБ-отрицательным статусом и 58,1 % — с МОБ-положительным статусом ( $p < 0,001$ ) [50].

В представленном нами наблюдении отмечена высокая эффективность наряду с управляемым профилем безопасности изатуксимаба в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном у пациента, получившего 3 линии противоопухолевого лекарственного лечения, включая ингибиторы протеасомы 2 классов, леналидомид и МКА элутузумаб. После 3 циклов терапии (8 введений изатуксимаба) была зафиксирована ЧР. Несмотря на сохраняющийся МОБ-положительный статус, мы предполагаем дальнейшее углубление противоопухолевого ответа наряду с достижением МОБ-отрицательного статуса и улучшение прогноза заболевания, что полностью согласуется с данными литературы.

Возможно, что достигнутый противоопухолевый ответ обусловлен индивидуальным подходом к ведению пациента, комплексной оценкой клиничко-лабораторных данных и их сопоставлением с имеющимися в настоящее время возможными комбинациями лекарственных агентов, применяемых при р/р ММ. Большую роль может играть понимание молекулярной биологии ММ, механизмов действия того или иного противоопухолевого средства и особенности применения на различных этапах терапии.

Несмотря на доказанную эффективность МКА наряду с благоприятным профилем токсичности, рецидивы ММ остаются неизбежными, может наблюдаться тройная рефрактерность. В связи с этим дальнейшее развитие иммунотерапии актуально и предполагает разработку и внедрение в клиническую практику не только новых моноклональных, но и биспецифических и триспецифических антител, конъюгатов антител — лекарственное средство, ингибиторов иммунных контрольных точек, вакцин и адоптивной клеточной иммунотерапии.

## Заключение

Особенности биологии ММ, проявляющиеся в образовании опухолевых клонов в процессе терапии, приводящие к развитию рефрактерности и невозможности полного излечения, обуславливают поиск новых высокоэффективных лекарственных средств и их комбинаций

с управляемым профилем безопасности, направленных на преодоление резистентности. Такая тактика в совокупности с применением этих агентов на более ранних этапах и в сочетании с персонализированным подходом к пациентам позволяет надеяться на значительное улучшение прогноза в группе как стандартного, так и высокого риска.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. и др. Множественная миелома. Клинические рекомендации. Современная онкология 2020;22(4):6–28. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457
2. Mendeleeva L.P., Votikova O.M., Rekhtina I.G. et al. Multiple myeloma. Clinical recommendations. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2020;22(4):6–28. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457
3. Benboubker L., Dimopoulos M.A., Dispenzieri A. et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med 2014;371(10):906–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1402551
4. Weisel K., Doyen C., Dimopoulos M. et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. Leuk Lymphoma 2017;58(1):153–61. DOI: 10.1080/10428194.2016.1177772
5. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. N Engl J Med 2017;376(14):1311–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1611750
6. Kumar S.K., Dimopoulos M.A., Kastritis E. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. Leukemia 2017;31:2443–8. DOI: 10.1038/leu.2017.138
7. Miguel J.S., Weisel K., Moreau P. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone *versus* high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:1055–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2
8. Moreau P., Masszi T., Grzasko N. et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;374(17):1621–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282
9. Moreau P., Mateos M.V., Berenson J.R. et al. Once weekly *versus* twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2018;19(7):953–64. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30354-1
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. Dimopoulos M.A., Oriol A., Nahi H. et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;375(14):1319–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1607751
12. Chari A., Suvannasankha A., Fay J.W. et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. Blood 2017;130(8):974–81. DOI: 10.1182/blood-2017-05-785246
13. Dimopoulos M., Quach H., Mateos M.V. et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab *versus* carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 2020;396(10245):186–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30734-0
14. Dimopoulos M.A., Dytfield D., Grosicki S. et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. Engl J Med 2018;379(19):1811–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1805762
15. Kelly K.R., Ailawadhi S., Siegel D.S. et al. Indatuximab ravtansine plus dexamethasone with lenalidomide or pomalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: a multicentre, phase 1/2a study. Lancet Haematol 2021;8(11):e794–807. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00208-8
16. Orłowski R.Z., Gercheva L., Williams C. et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study of siltuximab (anti-IL-6 mAb) and bortezomib *versus* bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Am J Hematol 2015;90(1):42–9. DOI: 10.1002/ajh.23868
17. Chatziravdeli V., Katsaras G.N., Katsaras D. et al. A systematic review and meta-analysis of interventional studies of bisphosphonates and denosumab in multiple myeloma and future perspectives. J Musculoskelet Neuronal Interact 2022;22(4):596–621.
18. Raje N.S., Moreau P., Terpos E. et al. Phase 2 study of tabalumab, a human anti-B-cell activating factor antibody, with bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma. Br J Haematol 2017;176(5):783–95. DOI: 10.1111/bjh.14483
19. Badros A., Hyjek E., Ma N. et al. Pembrolizumab, pomalidomide, and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. Blood 2017;130:1189–97. DOI: 10.1182/blood-2017-03-775122
20. Lesokhin A.M., Ansell S.M., Armand P. et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase Ib study. J Clin Oncol 2016;34:2698–704. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.9789
21. Varga C., Laubach J.P., Anderson K.C., Richardson P.G. Investigational agents in immunotherapy: a new horizon for the treatment of multiple myeloma. Br J Haematol 2018;181(4):433–46. DOI: 10.1111/bjh.15116
22. Dimopoulos M.A., Dytfield D., Grosicki S. et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: final overall survival analysis from the randomized phase II ELOQUENT-3 Trial. J Clin Oncol 2023;41(3):568–78. DOI: 10.1200/JCO.21.02815
23. Usmani S.Z., Quach H., Mateos M.V. et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab *versus* carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2022;23(1):65–76. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00579-9
24. Landgren O., Weisel K., Rosinol L. et al. Evaluation of Minimal Residual Disease (MRD) negativity in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated in the CANDOR study. Presented 06.12.2020 on 62<sup>th</sup> ASH Virtual Congress, 2020. Abstract: 2282. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper141291.html> (access date 09.03.2021).
25. Shen F., Shen W. Isatuximab in the treatment of multiple myeloma: a review and comparison with daratumumab. Technol Cancer Res Treat 2022;21:15330338221106563. DOI: 10.1177/15330338221106563
26. De Flora A., Zocchi E., Guida L. et al. Autocrine and paracrine calcium signaling by the CD38/NAD<sup>+</sup>/cyclic ADP-ribose system.



- Ann N Y Acad Sci 2004;1028:176–91. DOI: 10.1196/annals.1322.021
26. Guse A.H. Regulation of calcium signaling by the second messenger cyclic adenosine diphosphoribose (cADPR). *Curr Mol Med* 2004;4(3):239–48. DOI: 10.2174/1566524043360771
  27. Салмина А.Б., Инжутова А.И., Моргун А.В. и др. НАД<sup>+</sup>-конвертирующие ферменты в клетках нейрональной и глиальной природы: CD38 как новая молекула-мишень для нейропротекции. Актуальные вопросы неврологии. Вестник РАМН 2012;(10):29–37.  
Salmina A.B., Inzhutova A.I., Morgun A.V. et al. NAD<sup>+</sup>-converting enzymes in neuronal and glial cells: CD38 as a new target molecule for neuroprotection. *Current issues in neurology. Vestnik RAMN = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences* 2012;(10): 29–37. (In Russ.).
  28. Morandi F., Airolidi I., Marimpietri D. et al. CD38, a receptor with multifunctional activities: from modulatory functions on regulatory cell subsets and extracellular vesicles, to a target for therapeutic strategies. *Cells* 2019;8(12):1527. DOI: 10.3390/cells8121527
  29. 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
  30. Lee H.T., Kim Y., Park U.B. et al. Crystal structure of CD38 in complex with daratumumab, a first-in-class anti-CD38 antibody drug for treating multiple myeloma. *Biochem Biophys Res Commun* 2021;536:26–31. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.12.048
  31. Martin T.G., Corzo K., Chiron M. et al. Therapeutic opportunities with pharmacological inhibition of CD38 with isatuximab. *Cells* 2019;8(12):1522. DOI: 10.3390/cells8121522
  32. Deckert J., Wetzl M.C., Bartle L.M. et al. SAR650984, a novel humanized CD38-targeting antibody, demonstrates potent antitumor activity in models of multiple myeloma and other CD38+ hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2014;20:4574–83. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0695
  33. Zhu C., Song Z., Wang A. et al. Isatuximab acts through Fc-dependent, independent, and direct pathways to kill multiple myeloma cell. *Front Immunol* 2020;11:1771. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01771
  34. Cai T., Wetzl M.C., Nicolazzi C. et al. Preclinical characterization of SAR650984, a humanized anti-CD38 antibody for the treatment of multiple myeloma. In *Proceedings of the 14<sup>th</sup> International Myeloma Workshop (IMW)*, Kyoto, Japan, 3–7 April 2013. P. 288.
  35. Moreno L., Perez C., Zabaleta A. et al. The mechanism of action of the anti-CD38 monoclonal antibody isatuximab in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2019;25(10):3176–87. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1597
  36. Gozzetti A., Ciofini S., Simoncelli M. et al. Anti CD38 monoclonal antibodies for multiple myeloma treatment. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18(5):2052658. DOI: 10.1080/21645515.2022.2052658
  37. Jiang H., Acharya C., An G. et al. SAR650984 directly induces multiple myeloma cell death via lysosomal-associated and apoptotic pathways, which is further enhanced by pomalidomide. *Leukemia* 2016;30(2):399–408. DOI: 10.1038/leu.2015.240
  38. Sanofi-Aventis. SARCLISA (isatuximab): EU summary of product characteristics. 2021. <https://www.ema.europa.eu> (accessed 22 Apr 2021).
  39. Dimopoulos M., Bringhen S., Anttila P. et al. Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2021;137(9):1154–65. DOI: 10.1182/blood.202008209
  40. Richardson P.G., Attal M., Campana F. et al. Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone *versus* pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design. *Future Oncol* 2018;14(11):1035–47. DOI: 10.2217/fon-2017-0616
  41. Attal M., Richardson P.G., Rajkumar S.V. et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone *versus* pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394(10214):2096–107. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5
  42. Richardson P.G., Perrot A., San-Miguel J. et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone *versus* pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022;23(3):416–27. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00019-5
  43. Hulin C., Richardson P.G., Attal M. et al. Depth of response and response kinetics in the ICARIA-MM study of isatuximab with pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2019;134(Suppl 1):3185. DOI: 10.1182/blood-2019-12984
  44. Moreau P., Dimopoulos M.A., Mikhael J. et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10292):2361–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00592-4
  45. Martin T., Dimopoulos M.A., Mikhael J. et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: updated results from IKEMA, a randomized phase 3 study. *Blood Cancer J* 2023;13(1):72. DOI: 10.1038/s41408-023-00797-8
  46. Hallett W.H., Jing W., Drobyski W.R., Johnson B.D. Immunosuppressive effects of multiple myeloma are overcome by PD-L1 blockade. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(8):1133–45. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.03.011
  47. Lesokhin A., LeBlanc R., Dimopoulos M.A. et al. Isatuximab in combination with cemiplimab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a phase 1/2 study. *Cancer Med* 2023;12(9):10254–66. DOI: 10.1002/cam4.5753
  48. Martin T.G., Shah N., Richter J. et al. Phase 1b trial of isatuximab, an anti-CD38 monoclonal antibody, in combination with carfilzomib as treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Cancer* 2021;127(11):1816–26. DOI: 10.1002/cncr.33448
  49. Richardson P., Perrot A., San-Miguel J.F. et al. Updates from ICARIA-MM, a phase 3 study of isatuximab (Isa) plus pomalidomide and low-dose dexamethasone (Pd) *versus* Pd in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol* 2021;39(15\_suppl):8017.
  50. Munshi N.C., Avet-Loiseau H., Anderson K.C. et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv* 2020;4(23):5988–99. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002827

**Вклад авторов**

Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;

Ф.М. Аббасбейли, О.Л. Тимофеева: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, наблюдение пациента;

Т.Т. Валиев: анализ публикаций по теме статьи, научное консультирование;

Н.А. Купрышина, А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование.

**Authors' contributions**

Yu.E. Ryabukhina: diagnostics, data analysis and interpretation, review of publications on the article topic, article writing;

P.A. Zeynalova: study design development, article scientific editing, scientific consulting;

F.M. Abbasbeyli, O.L. Timofeeva: diagnostics, analysis of the data obtained, patient monitoring;

T.T. Valiev: review of publications on the article topic, scientific consulting;

N.A. Kupryshina, A.G. Zhukov: diagnostics, expert assessment of data, scientific consulting.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Н.А. Купрышина / N.A. Kupryshina: <https://orcid.org/0000-0001-8509-0954>

А.Г. Жуков / A.G. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0001-5353-8857>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.