

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-115-123>



Эффективность терапии триплетом IsaRomDex больных множественной миеломой с двойной рефрактерностью в реальной клинической практике в России

М.В. Соловьев¹, М.В. Соловьева¹, Л.П. Менделеева¹, Т.И. Поспелова², Н.В. Скворцова², С.В. Волошин³, А.Д. Гарифуллин⁴, А.С. Чупракова⁵, Т.А. Митина⁶, И.С. Усанкин⁷, И.В. Васильева⁷, Н.В. Медведева⁸, В.В. Рябчикова⁸, М.Я. Киселева⁹, Г.А. Дудина¹⁰, Ю.С. Гаммершмидт¹¹, О.С. Кузнецова¹², Ю.В. Долгушина¹², Г.Б. Кучма¹³, Т.Н. Цыганок¹⁴, Е.Н. Мисюрина¹⁵, Е.И. Желнова¹⁵, А.В. Копылова¹⁶, М.Н. Захарова¹⁷, А.В. Коробкин¹⁸, Г.С. Тумян¹⁹, А.А. Семенова¹⁹, Е.Г. Кириллова²⁰, Е.М. Володичева²¹, В.И. Бахтина²², Т.И. Ольховик²³, Н.Р. Соловкова²⁴, М.В. Демченкова²⁵, О.Е. Очирова²⁶, О.Л. Пантелеева²⁷, В.С. Абрамова²⁷

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 630091 Новосибирск, Красный пр-кт, 52;

³ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр-т Луначарского, 45, корп. 2А;

⁴ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024 Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16;

⁵ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница»; Россия, 236005 Калининград, ул. Летняя, 3;

⁶ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

⁷ГБУЗ СО «Центральная городская больница № 7»; Россия, 620137 Екатеринбург, ул. Вилонова, 33;

⁸СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; Россия, 197110 Санкт-Петербург, пр-кт Динамо, 3;

⁹ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко»; Россия, 295017 Симферополь, ул. Киевская, 69;

¹⁰ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1;

¹¹ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница»; Россия, 634063 Томск, ул. И. Черных, 96;

¹²ТАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница № 29 им. А.А. Луцика»; Россия, 654038 Новокузнецк, пр-кт Советской Армии, 49;

¹³ТАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница им. В.И. Войнова»; Россия, 460018 Оренбург, ул. Аксакова, 23;

¹⁴ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница»; Россия, 693004 Южно-Сахалинск, пр-кт Мира, 430;

¹⁵ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3, корп. 3;

¹⁶ГБУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер»; Россия, 398005 Липецк, ул. Адмирала Макарова, 1е;

¹⁷ТАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск»; Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 16;

¹⁸ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; Россия, 454048 Челябинск, ул. Воровского, 70;

¹⁹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²⁰БУЗ ОО «Областная клиническая больница»; Россия, 644012 Омск, ул. Березовая, 3;

²¹ГБУЗ ТО «Тулская областная клиническая больница»; Россия, 300053 Тула, ул. Яблочкова, 1а;

²²КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а;

²³КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7»; Россия, 660003 Красноярск, ул. Академика Павлова, 4;

²⁴ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»; Россия, 664003 Иркутск, ул. Карла Маркса, 29;

²⁵ГБУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер»; Россия, 664035 Иркутск, ул. Фрунзе, 32;

²⁶ТАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Минздрава Республики Бурятия; Россия, 670047 Улан-Удэ, ул. Павлова, 12;

²⁷ГБУЗ ВО «Областная клиническая больница»; Россия, 600023 Владимир, Судогодское шоссе, 41

Контакты: Максим Валерьевич Соловьев taxsolovej@mail.ru

Введение. Данные реальной клинической практики позволяют получить дополнительную информацию об эффективности новых схем противоопухолевой терапии множественной миеломы (ММ), в том числе у больных с наличием критериев невключения в клинические исследования.

Цель исследования – оценить эффективность триплета IsaPomDex у больных ММ в реальной клинической практике.

Материалы и методы. С 2021 по 2024 г. в ретроспективное исследование включены 83 больных ММ с двойной рефрактерностью из 26 центров в возрасте 38–85 лет (медиана – 63 года), получивших триплет IsaPomDex. Скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин детектирована на момент инициации триплета IsaPomDex у 18 % пациентов, 2 из которых получали гемодиализ. Медиана числа линий предшествующей терапии – 2 (1–6). Медиана времени от диагностики до начала терапии триплетом – 47 (5–203) мес. Статистическая обработка выполнялась с помощью программы Statistica (версия 10.0), анализ выживаемости проведен методом Каплана–Майера.

Результаты. Терапия триплетом IsaPomDex характеризовалась достижением общего и почечного ответов в 76 и 61 % случаев соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 13,5 мес. В группе больных, не получавших даратумумаб на предшествующих этапах, медиана выживаемости без прогрессирования была статистически значимо выше и составила 28 мес против 8 мес ($p < 0,05$). Трехлетняя общая выживаемость составила 81 %. Отмена изатуксимаба из-за развития нежелательных явлений констатирована в 2 (2 %) случаях. В группе больных с наличием костных плазмочитом ($n = 46$) терапия IsaPomDex характеризовалась достижением общего ответа в 67 % случаев, 12-месячная выживаемость без прогрессирования – в 48 %, 1-летняя общая выживаемость – в 76 %.

Заключение. Результаты исследования применения триплета IsaPomDex в реальной клинической практике для терапии рецидивов ММ показали сопоставимые с регистрационным исследованием ICARIA данные о частоте достижения ответа, продолжительности выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Показана эффективность триплета у коморбидных больных, пациентов с поздними стадиями и на заместительной почечной терапии.

Ключевые слова: рефрактерно-рецидивирующая множественная миелома, моноклональное антитело изатуксимаб, триплет IsaPomDex

Для цитирования: Соловьев М.В., Соловьева М.В., Менделеева Л.П. и др. Эффективность терапии триплетом IsaPomDex больных множественной миеломой с двойной рефрактерностью в реальной клинической практике в России. Онкогематология 2024;19(4):115–23.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-115-123>

Efficacy of IsaPomDex triplet therapy in double refractory multiple myeloma patients in real clinical practice in Russia

M. V. Solov'ev¹, M. V. Soloveva¹, L. P. Mendeleeva¹, T. I. Pospelova², N. V. Skvortsova², S. V. Voloshin³, A. D. Garifullin⁴, A. S. Chuprakova⁵, T. A. Mitina⁶, I. S. Usankin⁷, I. V. Vasileva⁷, N. V. Medvedeva⁸, V. V. Ryabchikova⁸, M. Ya. Kiseleva⁹, G. A. Dudina¹⁰, Yu. S. Gammersmidt¹¹, O. S. Kuznetsova¹², Yu. V. Dolgushina¹², G. B. Kuchma¹³, T. N. Tsyganok¹⁴, E. N. Misyurina¹⁵, E. I. Zhelnova¹⁵, A. V. Kopylova¹⁶, M. N. Zakharova¹⁷, A. V. Korobkin¹⁸, G. S. Tumyan¹⁹, A. A. Semenova¹⁹, E. G. Kirillova²⁰, E. M. Volodicheva²¹, V. I. Bakhtina²², T. I. Olkhovik²³, N. R. Solovkova²⁴, M. V. Demchenkova²⁵, O. E. Ochirova²⁶, O. L. Panteleeva²⁷, V. S. Abramova²⁷

¹National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 52 Krasnyy Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia;

³Leningrad Regional Clinical Hospital; Build. 2A, 45 Lunacharskogo Prospekt, St. Petersburg 194291, Russia;

⁴Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; 16 2nd Sovetskaya St., Saint Petersburg 191024, Russia;

⁵Central City Clinical Hospital; 3 Letnyaya St., Kaliningrad 236005, Russia;

⁶M. F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

⁷Central City Hospital No. 7; 33 Vilonova St., Ekaterinburg 620137, Russia;

⁸City Clinical Hospital No. 31; 3 Prospekt Dinamo, Saint Petersburg 197110, Russia;

⁹N. A. Semashko Republican Clinical Hospital; 69 Kievskaya St., Simferopol 295017, Russia;

¹⁰A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

¹¹Tomsk Regional Clinical Hospital; 96 I. Chernykh St., Tomsk 634063, Russia;

¹²A. A. Lutsik Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 29; 49 Sovetskoy Armii Prospekt, Novokuznetsk 654038, Russia;

¹³V. I. Voynov Orenburg Regional Clinical Hospital; 23 Aksakova St., Orenburg 460018, Russia;

¹⁴Sakhalin Regional Clinical Hospital; 430 Mira Prospekt, Yuzhno-Sakhalinsk 693004, Russia;

¹⁵Moscow City Clinical Hospital No. 52; Build. 3, 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

¹⁶Lipetsk Regional Oncological Dispensary; 1e Admirala Makarova St., Lipetsk 398005, Russia;

¹⁷Chelyabinsk City Clinical Hospital No. 1; 16 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia;

¹⁸Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; 70 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454048, Russia;

¹⁹N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²⁰Regional Clinical Hospital; 3 Berezovaya St., Omsk 644012, Russia;

²¹Tula Regional Clinical Hospital; 1a Yablochkova St., Tula 300053, Russia;

²²Regional Clinical Hospital; 3a Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

²³Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 7; 4 Akademika Pavlova St., Krasnoyarsk 660003, Russia;

²⁴Irkutsk Regional Clinical Hospital; 29 Karla Marksa St., Irkutsk 664003, Russia;

²⁵Irkutsk Regional Oncology Dispensary; 32 Frunze St., Irkutsk 664035, Russia;

²⁶N. A. Semashko Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Buryatia; 12 Pavlova St., Ulan-Ude 670047, Russia;

²⁷Regional Clinical Hospital; 41 Sudogodskoye Shosse, Vladimir 600023, Russia

Contacts: Maksim Valerevich Solovov maxsolovej@mail.ru

Background. Data from real-life clinical practice studies provide additional information on the efficacy of new antitumor therapy regimens, including in patients who meet exclusion criteria for clinical trials.

Aim. To evaluate the IsaPomDex triplet efficacy in multiple myeloma patients in real clinical practice.

Materials and methods. From 2021 to 2024, the retrospective study included 83 double refractory multiple myeloma patients from 26 centers aged 38 to 85 years (median 63), who received the IsaPomDex triplet. Glomerular filtration rate <60 mL/min was detected at the time of isatuximab-based triplet initiation in 18 % patients, 2 of whom were on program hemodialysis. The median of previous therapy lines was 2 (1–6). The median time from diagnosis to initiation of isatuximab-based triplet therapy was 47 months (5–203). Survival curves were constructed using the Kaplan–Meier method. Statistical analysis was performed using Statistica 10 program.

Results. IsaPomDex triplet therapy resulted in overall and renal responses in 76 % and 61 % of cases, respectively. The median progression free survival was 13.5 months. In the group of patients who did not receive daratumumab at previous stages, the median progression free survival was significantly higher and was 28 months vs 8 months ($p < 0.05$). Three-year overall survival was 81 %. Discontinuation of isatuximab due to the development of adverse event was recorded in 2 cases (2 %). In the group of patients with bone plasmacytomas ($n = 46$), IsaPomDex therapy resulted in an overall response rate of 67 %; 12-month progression free survival was 48 %, and 1-year overall survival was 76 %.

Conclusion. The results of the IsaPomDex triplet use in real clinical practice for the treatment of relapsed multiple myeloma showed data comparable to the ICARIA registration study on the frequency of achieving a response, duration of progression free survival and overall survival. The triplet efficiency was shown in comorbid patients, with advanced stages and those undergoing renal replacement therapy.

Keywords: relapsed or refractory multiple myeloma, monoclonal antibody isatuximab, IsaPomDex triplet

For citation: Solovov M.V., Soloveva M.V., Mendeleeva L.P. et al. Efficacy of IsaPomDex triplet therapy in double refractory multiple myeloma patients in real clinical practice in Russia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):115–23. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-115-123>

Введение

Множественная миелома (ММ) — распространенное злокачественное заболевание системы крови. У большинства пациентов развиваются рецидивы, подходы к лечению которых претерпевают изменения с появлением новых противоопухолевых препаратов. Изатуксимаб — моноклональное антитело класса IgG-κ к CD38, обладающее противоопухолевой активностью посредством нескольких механизмов действия [1]. В исследование эффективности и безопасности изатуксимаба фазы I включены 84 пациента с рецидивирующей/рефрактерной ММ, частота достижения общего ответа составила 23,8 %, а частота отмены препарата ввиду развития нежелательных явлений — 4,8 % [2]. В рандомизированном контролируемом исследовании фазы III ICARIA-ММ изучалась эффективность добавления изатуксимаба к помалидомиду и дексаметазону (IsaPomDex) для терапии рефрактерно-рецидивирующей ММ [3]. Продemonстрировано значительное повышение медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) при лечении триплетом в сравнении с терапией только помалидомидом и дексаметазоном. При этом преимущества терапии IsaPomDex подтверждены в обновленном анализе с более длительным наблюдением — 35,3 мес (медиана ВБП — 11,1 мес против 5,9 мес; $p < 0,0001$) [4]. На основании результатов ICARIA-ММ изатуксимаб в сочетании с помалидомидом и дексаметазоном одобрен для лечения рефрактерно-рецидивирующей ММ во многих странах, в том числе в России.

Однако в регистрационное исследование не были включены пациенты со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин. Предполагается, что триплет IsaPomDex будет хорошим вариантом лечения пациентов с поражением почек, однако большого клинического опыта применения схемы у больных на заместительной почечной терапии нет, а публикации ограничиваются клиническими случаями [5, 6]. Кроме того, критерием невключения в рандомизированные клинические исследования, как правило, является наличие тяжелых сопутствующих заболеваний. Условия реальной клинической практики отличаются от рамок строгой селекции больных для рандомизированного исследования. В процессе длительной противоопухолевой терапии появляются новые факторы, ассоциированные с состоянием пациента. Как минимум 30 % больных ослаблены вследствие симптомов, связанных с ММ, пожилым возрастом, коморбидностью, полипрагмазией [7]. Согласно отчетам регистра CONNECT-ММ, около 40 % пациентов с впервые диагностированной ММ не являются кандидатами для включения в клинические исследования [8].

В 2022 г. опубликованы результаты ретроспективного исследования из Великобритании, в котором анализировались данные реальной клинической практики применения схемы IsaPomDex у 107 больных ММ из 24 онкологических центров [9]. Авторы показали обнадеживающие результаты применения триплета в реальной практике, сопоставимые с регистрационным исследованием.

В другом крупном неинтервенционном ретроспективном исследовании IMAGE оценивалась эффективность схемы IsaPomDex в реальной практике Франции. Это первое исследование, в котором представлены доказательства эффективности IsaPomDex на 2-й линии терапии [10].

Эффективность триплетов на основе изатуксимаба также изучалась в неинтервенционном многонациональном наблюдательном исследовании IONA-MM [11].

Таким образом, данные исследований реальной клинической практики позволяют получить дополнительную информацию об эффективности новых схем противоопухолевой терапии, в том числе у больных с наличием критериев не включения в клинические исследования: пациенты с сопутствующими заболеваниями, поздними стадиями, пожилые и ослабленные, с низкой СКФ и на программном гемодиализе.

Цель исследования — оценить эффективность триплета IsaPomDex у больных ММ в реальной клинической практике России.

Материалы и методы

С 2021 по 2024 г. в ретроспективное исследование включены 83 больных ММ (31 мужчина, 52 женщины) из 26 центров в возрасте 38–85 лет (медиана — 63 года), получивших триплет IsaPomDex для терапии очередного рецидива. На момент начала противорецидивной терапии 25 % (21 из 83) больных были >75 лет. СКФ <60 мл/мин детектирована на момент установления диагноза ММ у 27 % пациентов, на момент инициации триплета на основе изатуксимаба — у 18 % пациентов, 2 из которых находились на программном гемодиализе.

Больные ММ получили 1–6 линий предшествующей терапии (медиана — 2). Анализировались эффективность лечения, исходы (рецидив, прогрессирование, смерть), нежелательные явления. Статистическая обработка выполнялась с помощью программы Statistica (версия 10.0), анализ выживаемости проведен методом Каплана–Майера.

Результаты

Множественная миелома диагностирована на поздних стадиях у большинства пациентов, включенных в исследование. У 76 % больных ММ установлена III стадия заболевания согласно D-S; III стадия по Международной системе стадирования (ISS) и пересмотренной Международной системе стадирования (R-ISS) констатируется у 50 и 32 % пациентов соответственно (рис. 1).

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга проведено у 58 (70 %) пациентов с ММ. У 10 (17 %) больных в дебюте ММ отмечались цитогенетические aberrации высокого риска (del17p13, t(4;14) или t(14;16)). У 55 % больных заболевание характеризовалось наличием костных или экстрамедуллярных плазмочитом перед началом терапии по схеме IsaPomDex. СКФ <60 мл/мин установлена в дебюте ММ у 27 % пациентов, на момент инициации триплета на основе изатуксимаба — у 18 % пациентов, 2 из которых получали программный гемодиализ.

Медиана числа линий предшествующей терапии составила 2 (1–6). Большинство больных получили бортезомиб (99 %) и леналидомид (94 %); 28 % — даратумумаб; 18 % — карфилзомиб; 10 % — помалидомид; 8 % — иксазомиб; 8 % — элутузумаб. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток выполнялась у 43 % больных. Медиана времени от диагностики до начала терапии триплетом на основе изатуксимаба составила 47 (5–203) мес (табл. 1).

Результаты анализа исследования реальной клинической практики применения IsaPomDex в 26 центрах продемонстрировали, что терапия триплетом характеризовалась достижением общего ответа в 76 % случаев (рис. 2), почечного ответа — в 61 %. На момент анализа проведено 1–24 курса (медиана — 6).

Медиана ВБП больных составила 13,5 мес, при этом 45 % больных сохраняли достигнутый противоопухолевый ответ в течение 2 лет (рис. 3). При назначении триплета больным, ранее получившим 1 линию терапии, медиана ВБП не достигнута, 2 линии — 14,3 мес. Если же триплет назначали пациентам,

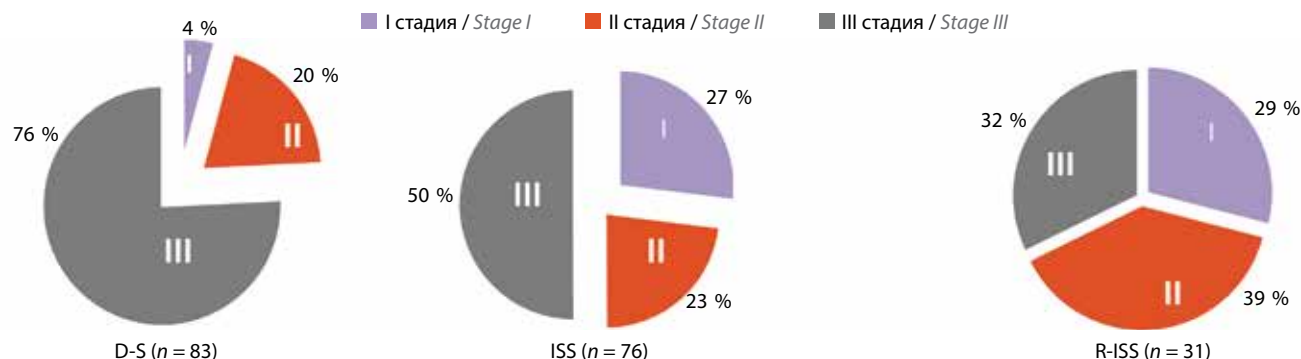


Рис. 1. Распределение больных множественной миеломой по стадиям (данные реальной клинической практики): ISS — Международная система стадирования; R-ISS — пересмотренная Международная система стадирования

Fig. 1. Distribution of multiple myeloma patients by stages (real clinical practice data): ISS — International Staging System; R-ISS — Revised International Staging System

Таблица 1. Характеристика предшествующей терапии больных множественной миеломой, получивших IsaPomDex ($n = 83$)Table 1. Previous therapy characteristics in multiple myeloma patients who received IsaPomDex ($n = 83$)

Показатель Parameter	Значение Value
Линии терапии, n (%): Therapy lines, n (%):	
1	18 (22)
2	31 (37)
≥ 3	34 (41)
Предшествующая терапия, n (%): Previous therapy, n (%):	
бортезомиб bortezomib	82 (99)
леналидомид lenalidomide	78 (94)
даратумумаб daratumumab	23 (28)
карфилзомиб carfilzomib	15 (18)
помалидомид pomalidomide	8 (10)
иксазомиб ixazomib	7 (8)
элотузумаб elotuzumab	7 (8)
Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в анамнезе, n (%) History of autologous hematopoietic stem cell transplantation, n (%)	36 (43)
Медиана времени от диагностики до начала терапии триплетом (диапазон), мес Median time from diagnosis to triplet therapy initiation (range), months	47 (5–203)

■ Строгая полная ремиссия / Stringent complete remission
■ Полная ремиссия / Complete remission
■ Очень хорошая частичная ремиссия / Very good partial remission
■ Частичная ремиссия / Partial remission
■ Стабилизация / Stabilization
■ Прогрессирование / Progression

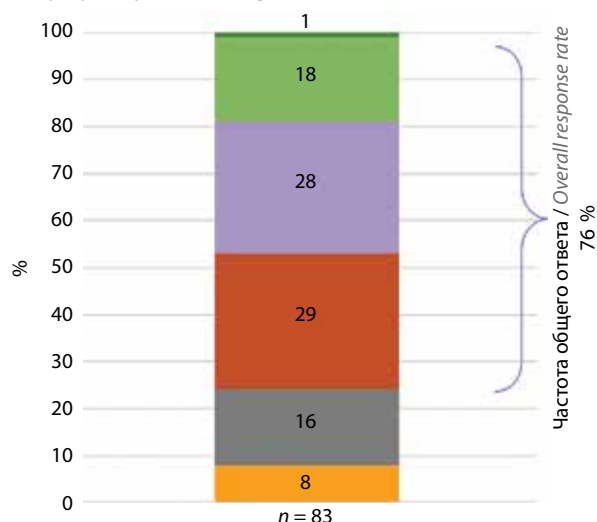
**Рис. 2.** Частота противоопухолевого ответа на терапию IsaPomDex (данные реальной клинической практики)

Fig. 2. Antitumor response rate to IsaPomDex therapy (real clinical practice data)

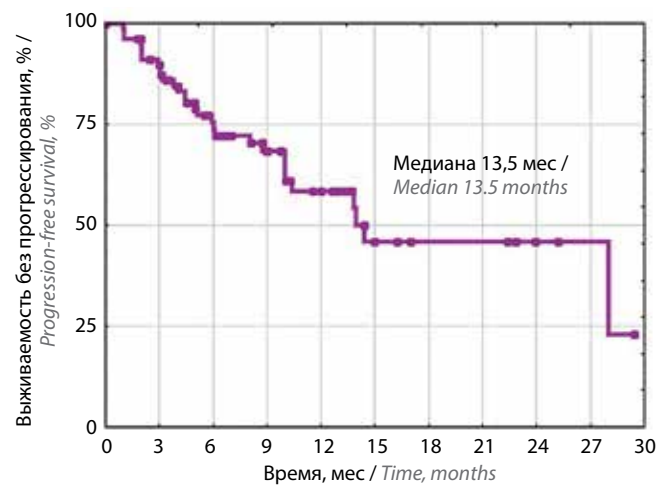
**Рис. 3.** Выживаемость без прогрессирования больных при терапии IsaPomDex (данные реальной клинической практики)

Fig. 3. Progression-free survival of patients on IsaPomDex therapy (real clinical practice data)

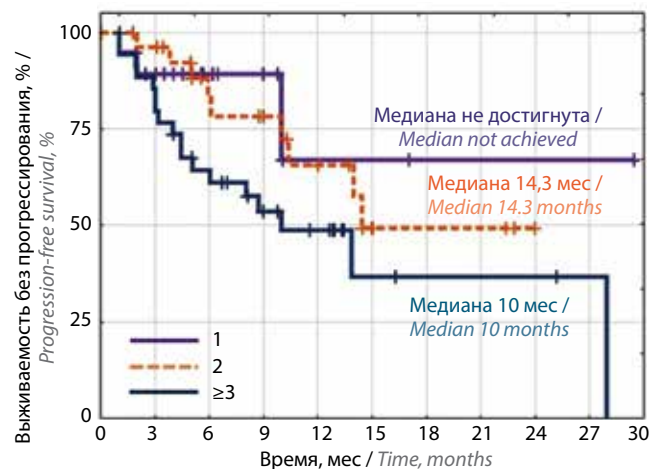
**Рис. 4.** Выживаемость без прогрессирования больных при терапии IsaPomDex в зависимости от числа линий предшествующей терапии

Fig. 4. Progression-free survival of patients received IsaPomDex triplet by previous therapy lines number

получившим ≥ 3 линий терапии, показатели ВБП были наименее благоприятными — медиана составила 10 мес (рис. 4).

Проанализированы параметры выживаемости больных в зависимости от применения моноклонального антитела даратумумаба на предыдущих линиях терапии. В группе больных, не получавших даратумумаб на предшествующих этапах, медиана ВБП была статистически значимо выше и составила 28 мес против 8 мес ($p < 0,05$) (рис. 5).

Трехлетняя общая выживаемость составила 81 % (рис. 6).

Эффективность лечения отдельно оценена в группе больных с наличием плазмочитов, которые определялись перед началом противоопухолевой терапии триплетом ($n = 46$) (табл. 2). Терапия IsaPomDex характеризовалась достижением общего ответа

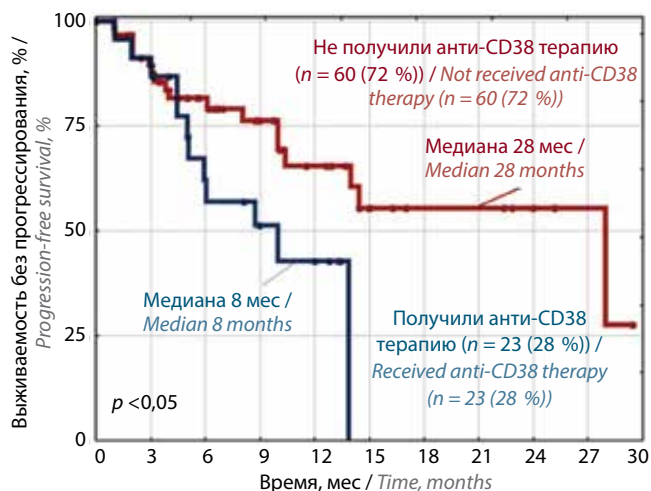


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования больных при терапии IsaPomDex в зависимости от применения моноклонального антитела к CD38 на предшествующих этапах

Fig. 5. Progression-free survival of patients received IsaPomDex triplet depending on the use of monoclonal antibody to CD38 in the previous stages

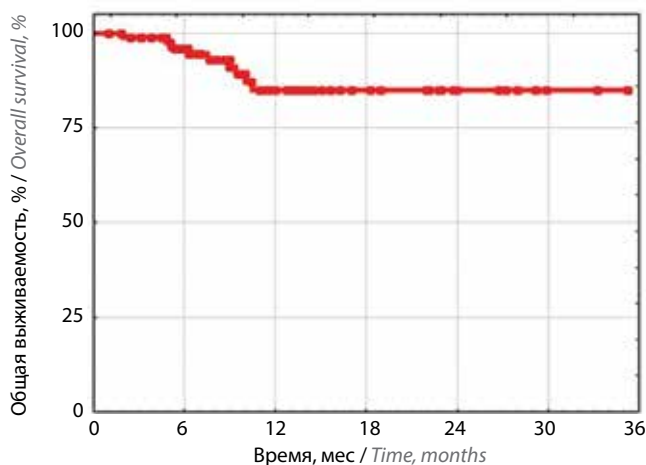


Рис. 6. Общая выживаемость больных множественной миеломой при терапии IsaPomDex (данные реальной клинической практики)

Fig. 6. Overall survival of multiple myeloma patients received IsaPomDex (real clinical practice data)

в 67 % случаев, 12-месячная ВБП составила 48 %, 1-летняя общая выживаемость – 76 %.

Опыт применения IsaPomDex демонстрирует хорошую переносимость. Спектр и частота наиболее частых осложнений терапии представлены на рис. 7. Отмена изатуксимаба из-за развития нежелательных явлений потребовалась в 2 (2 %) случаях. Комбинацию IsaPomDex получали 2 пациента с хронической болезнью почек V стадии на фоне заместительной почечной терапии, значимого увеличения частоты осложнений не отмечено.

Наиболее частым (70 %) гематологическим нежелательным явлением была нейтропения, при этом IV степень констатирована у 17 % больных. У 42 % пациентов диагностирована тромбоцитопения, в большинстве случаев – I степени (рис. 8).

Таблица 2. Эффективность терапии IsaPomDex у больных множественной миеломой с плазмочитомами (n = 46; данные реальной клинической практики)

Table 2. Efficacy of IsaPomDex therapy in multiple myeloma patients with plasmacytomas (n = 46; real clinical practice data)

Показатель Parameter	Значение Value
12-месячная выживаемость без прогрессирования, % 12-month progression-free survival, %	48
Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	Не достигнута Not achieved
12-месячная общая выживаемость, % 12-month overall survival, %	76
Частота общего ответа, % Overall response rate, %	67
Очень хорошая частичная ремиссия, % Very good partial remission, %	20

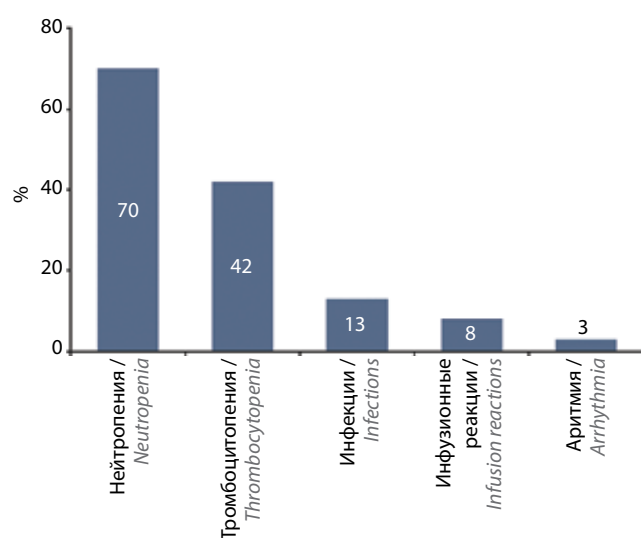


Рис. 7. Спектр и частота нежелательных явлений на фоне терапии триплетом IsaPomDex больных множественной миеломой

Fig. 7. Spectrum and frequency of adverse events during IsaPomDex triplet therapy in multiple myeloma patients

Проведена оценка последующего лечения у 31 пациента с ММ. Благодаря применению триплета IsaPomDex и достижению противоопухолевого ответа у 39 % больных при достижении ответа реализованы высокодозные трансплантационные методики.

Обсуждение

В настоящей работе представлен анализ эффективности триплета IsaPomDex при рефрактерно-рецидивирующей ММ в условиях реальной клинической практики 26 центров России. У пациентов, включенных в исследование, регистрировались более поздние стадии болезни, чем в исследовании ICARIA-MM. Так, III стадия по ISS отмечена у 50 % больных против 22,1 %

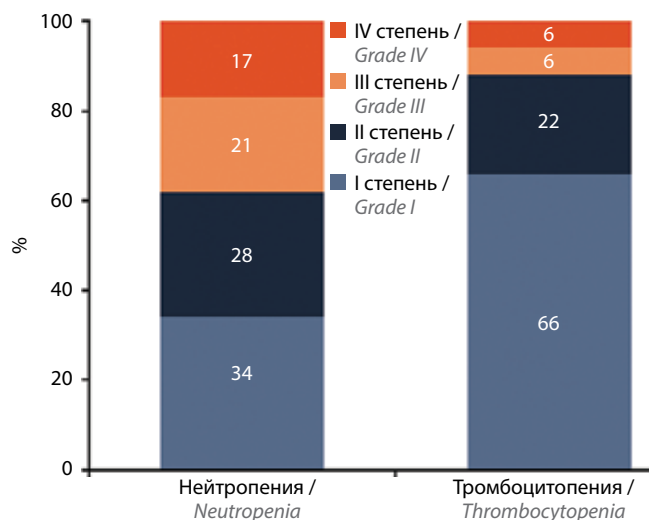


Рис. 8. Гематологическая токсичность на фоне терапии триплетом IsaPomDex больных множественной миеломой

Fig. 8. Hematological toxicity during IsaPomDex triplet therapy in multiple myeloma patients

в регистрационном исследовании [4]. В других исследованиях по изучению триплета IsaPomDex в условиях реальной практики также чаще зафиксированы поздние стадии миеломы: в исследовании IMAGE III стадия по ISS отмечена у 36,4 % пациентов, а в исследовании авторов из Великобритании — у 32,9 % [9, 10]. К группе высокого цитогенетического риска отнесены 17 % больных, что сопоставимо с результатами международных исследований (13,6–15,6 %) [4, 9, 10].

На момент инициации триплета IsaPomDex СКФ <60 мл/мин зафиксирована у 18 % пациентов, 2 больным проводилась заместительная почечная терапия. Полученный опыт применения триплета на основе изатуксимаба у особой когорты больных с тяжелым повреждением почек требует тиражирования среди гематологов, поскольку результаты нашего многоцентрового исследования показали удовлетворительный профиль безопасности.

По данным нашего исследования, частота общего ответа была высока и составила 76 %. Этот параметр несколько выше такового в регистрационном исследовании (63 %) и в доступных исследованиях реальной клинической практики. Так, в большом исследовании из Франции IMAGE, в которое включены 294 пациента, частота достижения общего ответа составила 46,3 %, а в анализе реальной практики Великобритании — 66,4 % [9, 10].

Медиана ВБП в общей группе составила 13,5 мес, что сопоставимо с показателями регистрационного исследования ICARIA-MM (11,1 мес), а также с опубликованными данными по изучению триплета на основе изатуксимаба в реальной практике Франции и Великобритании (12,4 и 10,9 мес соответственно) [4, 9, 10].

По данным настоящего исследования, при назначении схемы IsaPomDex больным, ранее получившим 1 линию терапии, медиана ВБП не достигнута, а в слу-

чае предшествующих ≥ 3 линий медиана составила 10 мес.

Важно, что медиана ВБП статистически значимо выше в группе больных, не получавших моноклональное антитело к CD38 на предшествующих этапах лечения: 28 мес против 8 мес ($p < 0,05$), что следует учитывать при выборе тактики ведения пациента.

Мы отдельно оценили эффективность терапии триплетом IsaPomDex в группе больных ММ с плазмочитомами, сравнив данные с регистрационным исследованием ICARIA-MM [4]. Результаты оказались сопоставимыми: частота достижения очень хорошей частичной ремиссии составила 20 % по нашим данным и 21,4 % по данным регистрационного исследования, общая выживаемость в течение 1 года — 76 и 71 % соответственно.

Наш опыт применения триплета IsaPomDex в реальной клинической практике показал, что лечение переносится удовлетворительно даже у когорты ослабленных и коморбидных больных с поздними стадиями болезни. У пациентов >75 лет спектр и частота осложнений не отличались от других возрастных групп. Мы акцентируем внимание на том, что триплет получили 2 пациента на программном гемодиализе, и это не привело к увеличению частоты нежелательных явлений. В исследовании ММ-013, где изучалась эффективность комбинации помалидомида с дексаметазоном при ММ, осложненной поражением почек, медиана ВБП больных со снижением СКФ <30 мл/мин и диализзависимых пациентов была сопоставима с таковой у пациентов с нормальной функцией почек [12]. Преимущество помалидомида перед другими иммуномодулирующими агентами в том, что он метаболизируется в печени с помощью цитохрома P450 и <5 % дозы препарата выводится в неизменном виде с мочой [13, 14].

Наиболее частыми нежелательными явлениями при лечении триплетом IsaPomDex, по результатам настоящего исследования, выступают нейтропения, тромбоцитопения, инфекционные осложнения, что согласуется с данными литературы. Адекватная коррекция дозы помалидомида, сопутствующая сопроводительная терапия и своевременное лечение осложнений призваны улучшить результаты лечения больных этой сложной категории, не приводя к отмене триплета IsaPomDex.

Заключение

Результаты исследования реальной клинической практики в России по применению триплета IsaPomDex для терапии рецидивов ММ показали сопоставимые с регистрационным исследованием ICARIA-MM данные по частоте достижения ответа, продолжительности ВБП и общей выживаемости. Вместе с тем показана эффективность триплета у пожилых больных (25 %), с поздними стадиями заболевания и на заместительной почечной терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- 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
- Martin T., Strickland S., Glenn M. et al. Phase I trial of isatuximab monotherapy in the treatment of refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2019;9(4):41. DOI: 10.1038/s41408-019-0198-4
- 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 [published correction appears in *Lancet* 2019;394(10214):2072]. *Lancet* 2019;394(10214):2096–107. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5
- 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 randomised, phase 3 study [published correction appears in *Lancet Oncol* 2022;23(9):e404]. *Lancet Oncol* 2022;23(3):416–27. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00019-5
- Takakuwa T., Ohta K., Sogabe N. et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in a patient with dialysis-dependent multiple myeloma. *Chemotherapy* 2021;66(5–6):192–5. DOI: 10.1159/000519783
- Dimopoulos M.A., Leleu X., Moreau P. et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. *Leukemia* 2021;35(2):562–72. DOI: 10.1038/s41375-020-0868-z
- Zwegman S., Engelhardt M., Larocca A. Elderly patients with multiple myeloma: towards a frailty approach? *Curr Opin Oncol* 2017;29(5):315–21. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000395
- Shah J.J., Abonour R., Gasparetto C. et al. Analysis of common eligibility criteria of randomized controlled trials in newly diagnosed multiple myeloma patients and extrapolating outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(9):575–83.e2. DOI: 10.1016/j.clml.2017.06.013
- Djebbari F., Rampotas A., Vallance G. et al. Efficacy of isatuximab with pomalidomide and dexamethasone in relapsed myeloma: results of a UK-wide real-world dataset. *HemaSphere* 2022;6(6):e738. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000738
- Decaux O., Fontan J., Perrot A. et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in real-world: the retrospective IMAGE study. *Eur J Haematol* 2024;113(3):290–7. DOI: 10.1111/ejh.14225
- Manasanch E.E., Beksac M., Cavo M. et al. MM-086 real-world experience with isatuximab (Isa) in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: IONA-MM first interim analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022;22:S405–6. DOI: 10.1016/S2152-2650(22)01590-7
- Dimopoulos M., Weisel K., van de Donk N.W.C.J. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal impairment: results from a phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36(20):2035–43. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.1742
- Yadav P., Cook M., Cockwell P. Current trends of renal impairment in multiple myeloma. *Kidney Dis (Basel)* 2016;1(4):241–57. DOI: 10.1159/000442511
- Kasserra C., Assaf M., Hoffmann M. et al. Pomalidomide: evaluation of cytochrome P450 and transporter-mediated drug-drug interaction potential *in vitro* and in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2015;55(2):168–78. DOI: 10.1002/jcph.384

Вклад авторов

М.В. Соловьев: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ данных, написание текста рукописи;
М.В. Соловьева: анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи;
Л.П. Менделеева: разработка концепции исследования, редактирование и окончательное одобрение рукописи;
Т.И. Поспелова, Н.В. Скворцова, С.В. Волошин, А.Д. Гарифуллин, А.С. Чупракова, Т.А. Митина, И.С. Усанкин, И.В. Васильева, Н.В. Медведева, В.В. Рябчикова, М.Я. Киселева, Г.А. Дудина, Ю.С. Гаммершмидт, О.С. Кузнецова, Ю.В. Долгушина, Г.Б. Кучма, Т.Н. Цыганок, Е.Н. Мисюрина, Е.И. Желнова, А.В. Копылова, М.Н. Захарова, А.В. Коробкин, Г.С. Тумян, А.А. Семенова, Е.Г. Кириллова, Е.М. Володичева, В.И. Бахтина, Т.И. Ольховик, Н.Р. Соловкова, М.В. Демченкова, О.Е. Очирова, О.Л. Пантелеева, В.С. Абрамова: получение данных для анализа, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

M.V. Solovov: concept and design development, review of publications on the article topic, data analysis, article writing;
M.V. Soloveva: data analysis and interpretation, article writing;
L.P. Mendeleeva: concept development, article editing, final article approval;
T.I. Pospelova, N.V. Skvortsova, S.V. Voloshin, A.D. Garifullin, A.S. Chuprakova, T.A. Mitina, I.S. Usankin, I.V. Vasileva, N.V. Medvedeva, V.V. Ryabchikova, M.Ya. Kiseleva, G.A. Dudina, Yu.S. Gammershmidt, O.S. Kuznetsova, Yu.V. Dolgushina, G.B. Kuchma, T.N. Tsyganok, E.N. Misyurina, E.I. Zhelnova, A.V. Kopylova, M.N. Zakharova, A.V. Korobkin, G.S. Tumyan, A.A. Semenova, E.G. Kirillova, E.M. Volodicheva, V.I. Bakhtina, T.I. Olkhovik, N.R. Solovkova, M.V. Demchenkova, O.E. Ochirova, O.L. Panteleeva, V.S. Abramova: data collection for analysis, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Соловьев / M.V. Solovov: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>
М.В. Соловьева / M.V. Soloveva: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>
Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleeva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>
Т.И. Поспелова / T.I. Pospelova: <https://orcid.org/0000-0002-1261-5470>
Н.В. Скворцова / N.V. Skvortsova: <https://orcid.org/0000-0001-6938-3802>
С.В. Волошин / S.V. Voloshin: <https://orcid.org/0000-0003-1784-0375>
А.Д. Гарифуллин / A.D. Garifullin: <https://orcid.org/0000-0003-0946-383X>
А.С. Чупракова / A.S. Chuprakova: <https://orcid.org/0009-0003-3438-1294>
Т.А. Митина / T.A. Mitina: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>
И.С. Усанкин / I.S. Usankin: <https://orcid.org/0009-0008-1865-9547>
И.В. Васильева / I.V. Vasileva: <https://orcid.org/0000-0001-6597-4752>

Н.В. Медведева / N.V. Medvedeva: <https://orcid.org/0000-0002-4350-4204>
М.Я. Киселева / M.Ya. Kiseleva: <https://orcid.org/0009-0006-4444-7228>
Г.А. Дудина / G.A. Dudina: <https://orcid.org/0000-0001-9673-1067>
Ю.С. Гаммершмидт / Yu.S. Gammershmidt: <https://orcid.org/0000-0001-6968-7064>
О.С. Кузнецова / O.S. Kuznetsova: <https://orcid.org/0009-0006-1165-452X>
Ю.В. Долгушина / Yu.V. Dolgushina: <https://orcid.org/0009-0005-4416-962X>
Г.Б. Кучма / G.B. Kuchma: <https://orcid.org/0000-0002-2063-8859>
Т.Н. Цыганок / T.N. Tsyganok: <https://orcid.org/0009-0009-3625-8779>
Е.Н. Мисюрина / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>
Е.И. Желнова / E.I. Zhelnova: <https://orcid.org/0000-0002-0343-9348>
А.В. Копылова / A.V. Kopylova: <https://orcid.org/0009-0003-1271-4940>
М.Н. Захарова / M.N. Zakharova: <https://orcid.org/0009-0001-4324-3235>
А.В. Коробкин / A.V. Korobkin: <https://orcid.org/0000-0003-4922-3742>
Г.С. Тумян / G.S. Tumyan: <https://orcid.org/0000-0002-5771-4413>
А.А. Семенова / A.A. Semenova: <https://orcid.org/0000-0003-4951-3053>
Е.Г. Кириллова / E.G. Kirillova: <https://orcid.org/0009-0005-9602-2208>
В.И. Бахтина / V.I. Bakhtina: <https://orcid.org/0000-0002-6465-9942>
Т.И. Ольховик / T.I. Olkhovik: <https://orcid.org/0000-0002-4526-1920>
Н.Р. Соловкова / N.R. Solovkova: <https://orcid.org/0009-0008-8283-6210>
М.В. Демченкова / M.V. Demchenkova: <https://orcid.org/0000-0001-6606-1154>
О.Е. Очирова / O.E. Ochirova: <https://orcid.org/0000-0002-0145-3226>
О.Л. Пантелеева / O.L. Panteleeva: <https://orcid.org/0000-0002-6616-656X>
В.С. Абрамова / V.S. Abramova: <https://orcid.org/0009-0006-9601-7502>

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 локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.