

Изатуксимаб, помалидомид и дексаметазон в терапии рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы в реальной клинической практике

В.В. Птушкин¹⁻³, Ю.Б. Кочкарева^{✉1}, Е.А. Сухова¹, Е.А. Никитин^{1,3}

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и переносимость комбинации изатуксимаба, помалидомида, дексаметазона (IsaPd) в терапии рецидивирующей рефрактерной множественной миеломы (РРММ) в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 60 больных (28 мужчин и 32 женщины в возрасте от 39 до 81 года, медиана возраста – 64 года) с рефрактерными и рецидивирующими формами ММ. Все пациенты получали изатуксимаб внутривенно в дозе 10 мг/кг (еженедельно в течение 1 цикла и 1 раз в 2 нед в последующие циклы), помалидомид 4 мг перорально 1 раз в сутки с 1 по 21-й день курса и дексаметазон еженедельно в дозе 40 мг (если возраст <75 лет) или 20 мг (если возраст ≥75 лет). Курсы IsaPd 28 дней назначали до прогрессирования РРММ или развития неприемлемой токсичности.

Результаты. Медиана наблюдения составила 17,3 мес (диапазон: 2–34 мес), медиана продолжительности ответа – 16,3 мес (диапазон: 2–27 мес). Частота общего ответа составила 65,0%. Полный ответ достигнут у 5 (8,3%) больных, очень хороший частичный ответ – у 18 (30%), частичный ответ – у 16 (26,7%), минимальный ответ – у 5 (8,3%), стабилизация – у 3 (5%), прогрессия – у 11 (18,3%). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 16,1 мес (95% доверительный интервал 9,0–23,2), 12-месячная выживаемость без прогрессирования – 58,0%. Медиана общей выживаемости не достигнута, 12-месячная общая выживаемость составила 72,9%. Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении данной схемы были инфекции верхних дыхательных путей (32%) и нейтропения (35%).

Заключение. Комбинация IsaPd демонстрирует благоприятный профиль токсичности и высокую эффективность у пациентов с РРММ в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: множественная миелома, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, изатуксимаб, помалидомид

Для цитирования: Птушкин В.В., Кочкарева Ю.Б., Сухова Е.А., Никитин Е.А. Изатуксимаб, помалидомид и дексаметазон в терапии рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы в реальной клинической практике. Терапевтический архив. 2024;96(12):1182–1189. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203075

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Множественная миелома (ММ), одно из самых распространенных злокачественных гематологических новообразований, остается неизлечимым, несмотря на успехи в его терапии. Применение ингибиторов протеасом, иммуномодуляторов, моноклональных антител (МКАТ), высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток значительно улучшило результаты лечения больных с ММ [1, 2], однако у подавляющего большинства пациентов рано или поздно развиваются рецидивы [3, 4]. Пациенты с двойной рефрактерностью (к леналидомиду и бортезомибу) представляют собой серьезную клиническую проблему ввиду накопленной миелотоксичности, вторичного иммунодефицита и развития лекарственной устойчивости клеток ММ [5, 6]. Для лечения рецидивов,

отягощенных двойной рефрактерностью, в настоящее время широко применяются МКАТ, которые нацелены на поверхностные белки, экспрессируемые злокачественными плазматическими клетками кластера дифференцировки (cluster of differentiation – CD) 38 и сигнальными лимфоцитарными молекулами активации (signaling lymphocytic activation molecule – SLAM) 7, как в монорежиме, так и в комбинациях [7].

МКАТ к CD38 (изатуксимаб, даратумумаб) и SLAMF7 (элотузумаб) эффективны в монотерапии и способны значительно увеличивать противомиеломную активность помалидомида и карфилзомиба у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ (РРММ) [8–10]. В Российской Федерации зарегистрировано несколько комбинаций МКАТ с помалидомидом и карфилзомибом. Одной из наиболее

Информация об авторах / Information about the authors

✉Кочкарева Юлия Борисовна – канд. мед. наук, врач-гематолог ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина». E-mail: kochkareva_yulia@mail.ru

Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина», проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», проф. каф. гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО

Сухова Екатерина Алексеевна – врач-ординатор направления «гематология» ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина»

Никитин Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. дневным стационаром ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина», зав. каф. гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО

✉Yulia B. Kochkareva. E-mail: kochkareva_yulia@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1583-8298

Vadim V. Ptushkin. ORCID: 0000-0002-9368-6050

Ekaterina A. Sukhova. ORCID: 0009-0003-8435-2045

Eugene A. Nikitin. ORCID: 0000-0002-2490-1263

Isatuximab, pomalidomide and dexamethasone in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in real clinical practice

Vadim V. Ptushkin¹⁻³, Yulia B. Kochkareva^{✉1}, Ekaterina A. Sukhova¹, Eugene A. Nikitin^{1,3}

¹Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and tolerability of the combination of isatuximab, pomalidomide, dexamethasone (IsaPd) in the treatment of relapsed refractory multiple myeloma (RRMM) in a real clinical practice.

Materials and methods. The retrospective study included 60 patients (28 men and 32 women aged 39 to 81 years, median age 64 years) with refractory and relapsed forms of MM. All patients received isatuximab intravenously at a dose of 10 mg/kg (weekly during cycle 1 and once every 2 weeks in subsequent cycles), pomalidomide 4 mg orally once a day from day 1 to day 21 of the course, and dexamethasone weekly at a dose of 40 mg (if age <75 years) or 20 mg (if age ≥75 years). IsaPd courses of 28 days were administered until RRMM progression or unacceptable toxicity.

Results. The median follow-up was 17.3 months (range 2–34 months) and the median duration of response was 16.3 months (range 2–27 months). The overall response rate was 65.0%. Complete response was achieved in 5 patients (8.3%), very good partial response in 18 (30%), partial response in 16 (26.7%), minimal response in 5 (8.3%), stabilization in 3 (5%), and progression in 11 (18.3%). Median progression-free survival was 16.1 months (95% confidence interval 9.0–23.2 months), 12-month progression-free survival was 58.0%. Median overall survival was not reached, 12-month overall survival was 72.9%. The most common adverse events with this regimen were upper respiratory tract infections (32%) and neutropenia (35%).

Conclusion. The IsaPd combination demonstrates a favorable toxicity profile and high efficacy in patients with RRMM in the real clinical practice setting.

Keywords: multiple myeloma, overall survival, progression-free survival, isatuximab, pomalidomide

For citation: Ptushkin VV, Kochkareva YuB, Sukhova EA, Nikitin EA. Isatuximab, pomalidomide and dexamethasone in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in real clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1182–1189.

DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203075

эффективных, по данным контролируемого рандомизированного исследования ICARIA-MM, является комбинация МКАТ к CD38 изатуксимаба с помалидомидом. В указанное исследование включены 307 пациентов: 154 получили комбинацию изатуксимаба, помалидомида и дексаметазона (IsaPd), а 153 – помалидомид и дексаметазон (Pd). При медиане наблюдения 11,6 мес продемонстрировано преимущество тройной комбинации: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 11,5 мес в группе IsaPd по сравнению с 6,5 мес в группе Pd, общий ответ (ОО) получен у 60,4% пациентов в группе IsaPd против 35,3% – в группе Pd, как минимум очень хороший частичный ответ (ОХЧО) – у 31,8 и 8,5% соответственно [11, 12]. Наряду с этим в исследовании продемонстрировано значимое увеличение глубины ответа: отрицательный статус минимальной остаточной болезни достигнут у 5,2% пациентов в группе IsaPd, у всех пациентов, получивших Pd, сохранялся положительный статус минимальной остаточной болезни [12]. Преимущество IsaPd представлено во всех подгруппах независимо от возраста, стадии по Международной системе стадирования (International Staging System – ISS), наличия почечной недостаточности, стандартного или высокого цитогенетического риска, а также количества линий предшествующей терапии (менее или более 3) [11–14]. По данным обновленного анализа результатов исследования ICARIA-MM, при медиане наблюдения 35,3 мес медиана ВБП в группе IsaPd составила 11,1 мес vs 5,9 мес в группе Pd [15]. На основании результатов исследования III фазы ICARIA-MM в 2020 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в ускоренном порядке одобрило изатуксимаб в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном для лечения пациентов с РРММ, ранее получивших как минимум 2 режима терапии, включая ингибитор протеасом и леналидомид.

В то же время эффективность тех или иных комбинаций препаратов, полученная в контролируемых исследованиях,

не всегда подтверждается в реальной клинической практике (РКП). Нередко это происходит из-за высокой токсичности в неселективной популяции пациентов. Многие пациенты в тяжелом состоянии (по Шкале оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG 3–4), с наличием сопутствующих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, ранее диагностированных других злокачественных новообразований, почечной недостаточности и других, не включаются в контролируемые исследования [16, 17]. Данные, полученные в РКП без подобных ограничений, могут демонстрировать отличие в эффективности и токсичности по сравнению с результатами клинических исследований (КИ). Примером этого является применение комбинации панобиностаата, бортезомиба и дексаметазона в III фазе исследования PANORAMA 1 у пациентов с РРММ [18]. Медиана ВБП в КИ составила 11,99 мес [18], однако в РКП при применении данной схемы медиана ВБП составила только 3,5 мес, причем 27% пациентов прекратили терапию из-за нежелательных явлений (НЯ), что указывает на значимую токсичность [19]. В 2021 г. опубликовано исследование эффективности применения различных тройных комбинаций при РРММ в РКП в сравнении с данными контролируемых КИ. По результатам проведенного анализа в РКП в большинстве случаев отмечены значимо худшие результаты в достижении ВБП (или времени до следующей линии терапии) [20]. Таким образом, проведение исследований в РКП необходимо как с точки зрения подтверждения эффективности терапии, так и определения токсичности на неотобранной группе пациентов.

В настоящее время в литературе опубликовано несколько исследований по применению комбинации IsaPd в РКП [21–23]. Данных по применению комбинации IsaPd в России не опубликовано. Для определения эффективности и переносимости терапии IsaPd мы провели ретроспективный анализ пациентов с РРММ, получивших изатуксимаб в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном в ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина».

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, заболевания и предшествующего лечения
Table 1. Baseline characteristics of patients, disease, and prior treatment

Показатель	Число пациентов, абс. (%) [*]
Число больных	60 (100)
Медиана возраста (диапазон), лет	64 (39–81)
Возраст, лет	
<65	27 (45)
65–75	30 (50)
>75	3 (5)
Пол	
женский	32 (53)
мужской	28 (47)
Стадия по Durie–Salmon	
I	2 (3)
II	25 (42)
III	33 (55)
Стадия по ISS	
I	3 (5)
II	22 (37)
III	28 (47)
неизвестно	7 (12)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	
<30	6 (10)
<60	14 (23)

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость комбинации IsaPd в терапии RРММ в РКП.

Материалы и методы

В рамках ретроспективного исследования проанализированы данные пациентов, получивших 1 курс IsaPd или более, начавших терапию с января 2022 по июль 2023 г. в ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина». Все пациенты с ММ соответствовали диагностическим критериям IMWG – Международной рабочей группы по изучению миеломы (2014 г.) [24].

Все пациенты получали изатуксимаб внутривенно в дозе 10 мг/кг (еженедельно в течение 1 цикла и 1 раз в 2 нед в последующие циклы), помалидомид 4 мг перорально 1 раз в сутки с 1 по 21-й день курса и дексаметазон еженедельно в дозе 40 мг (если возраст <75 лет) или 20 мг (если возраст ≥75 лет). Курсы IsaPd 28 дней назначали до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. При развитии НЯ дозы помалидомида и дексаметазона могли быть скорректированы.

Оценку эффективности лечения ММ осуществляли согласно критериям Международной рабочей группы по изучению миеломы (2016 г.) [25]. НЯ описывали с помощью терминологических критериев по НЯ Национального института рака США (CTCAE, версия 4.03). Продолжительность ответа оценивали у пациентов, достигших по

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, заболевания и предшествующего лечения (Окончание)
Table 1. Baseline characteristics of patients, disease, and prior treatment (End)

Показатель	Число пациентов, абс. (%) [*]
Тип парапρωтеина	
иммуноглобулин класса	
G	27 (45)
A	9 (15)
D	1 (2)
белок Бенс-Джонса	12 (20)
несекретирующая плазмочитома	11 (18)
Цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации in situ	
высокий риск	8 (13)
стандартный риск	30 (50)
неизвестно	22 (37)
Медиана линий терапии на момент начала IsaPd (диапазон)	2 (2–7)
Предшествующая терапия	
бортезомибом	60 (100)
леналидомидом	60 (100)
алкилирующими агентами	40 (67)
аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	19 (32)
даратумумабом	17 (28)
Рефрактерность	
к даратумумабу	11 (18)
леналидомиду	39 (65)
предшествующей линии терапии	41 (68)

^{*}Кроме показателей «Медиана возраста» и «Медиана линий терапии на момент начала IsaPd».

крайней мере частичного ответа (ЧО), и определяли как время от начала лечения IsaPd до прогрессирования. ВБП измеряли с даты начала терапии до прогрессии или смерти больного. Общую выживаемость (ОВ) измеряли с начала лечения IsaPd до наступления смерти от любой причины. Рефрактерность к терапии определяли как прогрессирование на фоне продолжения терапии или прогрессирование в течение 60 дней после завершения лечения согласно Международному консенсусу по миеломе [26].

Статистический анализ проводили по методу Каплана–Мейера.

Результаты

Пациенты. В исследование включены 60 больных: 28 (47%) мужчин и 32 (53%) женщины. Медиана возраста пациентов составила 64 года (диапазон 39–81 год). Медиана линий терапии перед IsaPd составила 2 (диапазон 2–7). Предшествующая терапия всех (100%) пациентов включала применение ингибитора протеасом (бортезомиб) и

Таблица 2. Частота ответов на терапию IsaPd, n=60
Table 2. IsaPd therapy response rate, n=60

Показатель	Число пациентов, абс. (%)
ОО	39 (65,0)
ПО	5 (8,3)
ОХЧО	18 (30,0)
ЧО	16 (26,7)
Минимальный ответ	5 (8,3)
Стабилизация	3 (5,0)
Прогрессия заболевания	11 (18,3)
Непереносимость	2 (3,3)
Всего пациентов с оценкой ответа	58 (96,6)
Не оценен ответ на терапию	2 (3,3)

Таблица 3. Частота ответов на терапию IsaPd в подгруппе пациентов, получивших 2 линии предшествующей терапии, n=29
Table 3. IsaPd therapy response rate in a subgroup of patients who received two lines of previous therapy, n=29

Показатель	Число пациентов, абс. (%)
ОО	25 (86,2)
ПО	5 (17,2)
ОХЧО	11 (37,9)
ЧО	9 (31,0)
Минимальный ответ	1 (3,5)
Стабилизация	1 (3,5)
Прогрессия заболевания	2 (6,9)

иммуномодулятора (леналидомид). У 40 (67%) пациентов предшествующая терапия включала алкилирующие препараты; 17 (28%) пациентов ранее получали даратумумаб; рефрактерность к даратумумабу зарегистрирована у 11 (18%) человек. У 65% пациентов развилась рефрактерность к леналидомиду, у 68% пациентов развилась рефрактерность к предыдущей терапии. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток до начала IsaPd проведена 19 (32%) больным.

У большинства (55%) пациентов диагностирована ММ III стадии согласно классификации Durie–Salmon, у 47% больных – ММ III стадии по классификации ISS. Цитогенетическое исследование клеток костного мозга методом флуоресцентной гибридизации *in situ* проведено 38 (63%) пациентам. Аномалии высокого риска del 17p и/или t (4; 14) и/или t (14; 16) выявлены у 8 больных из 38 (21%). У 11 (18%) пациентов по данным комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии диагностированы мягкотканые плазмочитомы до начала терапии IsaPd. Подробные исходные характеристики пациентов, заболевания и предшествующего лечения представлены в **табл. 1**.

Оценка ответа. Эффективность лечения оценивалась у всех больных, за исключением 2 пациентов, прекративших лечение в процессе 1-го курса из-за развития инфузионной реакции 3-й степени на введения изатуксимаба.

Таблица 4. Частота ответов на терапию IsaPd в подгруппе пациентов с плазмочитомами, n=11
Table 4. IsaPd therapy response rate in a subgroup of patients with plasmacytomas, n=11

Показатель	Число пациентов, абс. (%)
ОО	7 (63,6)
ПО	–
ОХЧО	3 (27,3)
ЧО	4 (36,4)
Стабилизация	2 (18,2)
Прогрессия заболевания	2 (18,2)

Таблица 5. Частота ответов на терапию IsaPd в подгруппе пациентов, предшествующая терапия которых включала даратумумаб, n=17
Table 5. IsaPd therapy response rate in a subgroup of patients who received daratumumab in previous therapy, n=17

Показатель	Число пациентов, абс. (%)
ОО	5 (29,4)
ПО	–
ОХЧО	2 (11,8)
ЧО	3 (17,7)
Минимальный ответ	2 (11,7)
Стабилизация	3 (17,7)
Прогрессия заболевания	7 (41,2)

При медиане наблюдения 17,3 мес (диапазон 2–34 мес) медиана продолжительности ответа была 16,3 мес (диапазон 2–27 мес). Частота ОО составила 65,0%. Полный ответ (ПО) достигнут у 5 (8,3%) больных, ОХЧО – у 18 (30%), ЧО – у 16 (26,7%), минимальный ответ – у 5 (8,3%), стабилизация – у 3 (5%), прогрессия – у 11 (18,3%), распределение ответов приведено в **табл. 2**.

Проведена оценка ответа в подгруппе пациентов, получивших 2 линии предшествующей терапии. Частота ОО в подгруппе составила 86,2%. Медиана продолжительности ответа в указанной подгруппе на момент анализа данных составила 16,0 мес (диапазон 4–27 мес). Частота ответов представлена в **табл. 3**.

Оценена эффективность комбинации IsaPd в подгруппе пациентов с мягкоткаными плазмочитомами – ОО получен у 7 пациентов из 11 (63,6%). Медиана продолжительности ответа в данной подгруппе на момент анализа данных составила 14,8 мес (диапазон 3–29 мес), распределение ответов на терапию приведено в **табл. 4**.

Отдельно оценена эффективность комбинации IsaPd в подгруппе пациентов с предшествующей терапией даратумумабом – ОО получен у 5 пациентов из 17 (29,4%). Медиана продолжительности ответа в данной подгруппе составила 10,2 мес (диапазон 3–24 мес). На момент анализа данных только 3 пациента продолжают терапию (17,7%), остальные прекратили ее в связи с прогрессией заболевания. Подробная характеристика ответа на терапию приведена в **табл. 5**.

Результаты ОВ и ВБП. При медиане наблюдения 17,3 мес (95% доверительный интервал – ДИ 2–34 мес) ме-

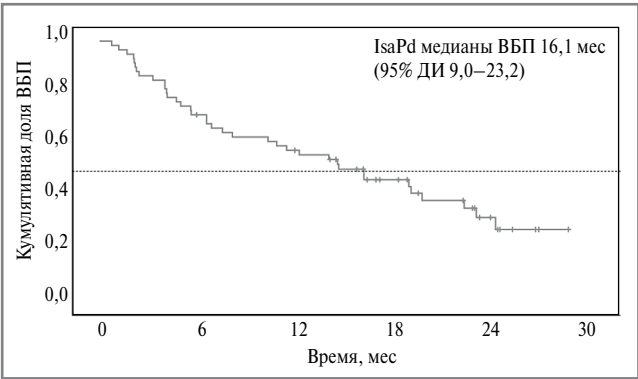


Рис. 1. ВБП пациентов при применении терапии IsaPd.
Fig. 1. PFS of patients receiving IsaPd therapy.

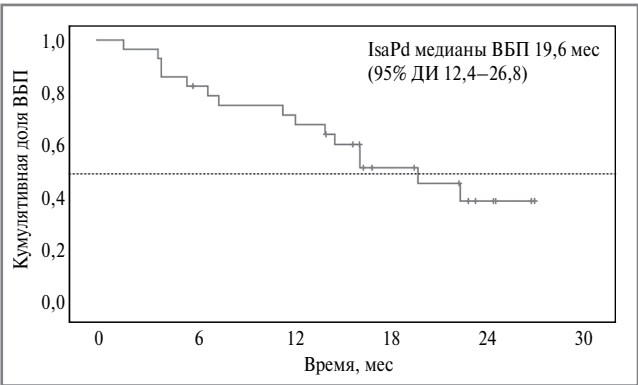


Рис. 2. ВБП пациентов при применении терапии IsaPd в подгруппе пациентов, получивших 2 линии предшествующей терапии, *n*=29.
Fig. 2. PFS of patients receiving IsaPd therapy in a subgroup of patients who received two lines of previous therapy, *n*=29.

Таблица 6. НЯ при применении терапии IsaPd	
Table 6. AE associated with IsaPd therapy	
НЯ (у ≥10% исследуемых)	Число пациентов, абс. (%)
Гематологическая токсичность 3-й степени и выше	
Нейтропения	21 (35)
Тромбоцитопения	6 (10)
Анемия	9 (15)
Негематологическая токсичность 2-й степени и выше	
Инфекции верхних дыхательных путей	19 (32)
Бронхит	17 (28)
Пневмония	7 (12)
Инфузионная реакция	2 (3)

диана ВБП составила 16,1 мес (95% ДИ 9,0–23,2 мес), 12-месячная ВБП – 58,0% (**рис. 1**). Медиана ВБП в подгруппе пациентов, получивших 2 линии предшествующей терапии, составила 19,6 мес (95% ДИ 12,4–26,8 мес); **рис. 2**. Медиана ВБП в подгруппе пациентов,

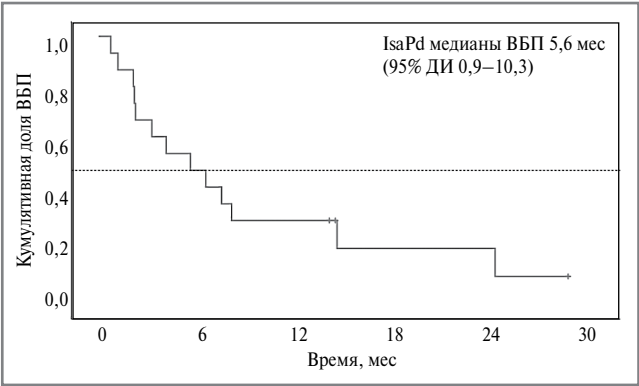


Рис. 3. ВБП пациентов при применении терапии IsaPd в подгруппе пациентов, предшествующая терапия которых включала даратумумаб, *n*=17.
Fig. 3. PFS of patients receiving IsaPd therapy in a subgroup of patients who received daratumumab in previous therapy, *n*=17.

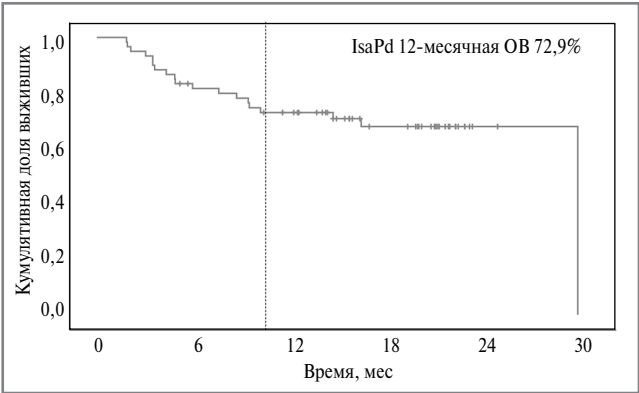


Рис. 4. ОВ пациентов при применении терапии IsaPd.
Fig. 4. OS of patients receiving IsaPd therapy.

предшествующая терапия которых включала даратумумаб, составила 5,6 мес (95% ДИ 0,9–10,3 мес); **рис. 3**. Медиана ОВ не достигнута, 12-месячная ОВ составила 72,9% (**рис. 4**). Причинами смерти 19 больных стали прогрессия заболевания – у 9 пациентов из 19 (47%), инфекция COVID-19 – у 3 (16%), пневмония – у 4 (21%), 2-я опухоль – у 1 (5%), инфаркт миокарда – у 1 (5%). У 1 пациента причину смерти установить не удалось. **НЯ при применении терапии IsaPd.** Анализ НЯ проводили у всех пациентов. Самыми частыми негематологическими НЯ 2-й степени и выше стали инфекции верхних дыхательных путей (32%), бронхит (28%), пневмония (12%), инфузионные реакции (13%). Гематологическая токсичность 3-й степени и выше: нейтропения зарегистрирована у 35% пациентов, тромбоцитопения – у 10%, анемия – у 15% соответственно. У 2 (3%) пациентов терапия прекращена в связи с развитием инфузионной реакции 3-й степени (одышка, гипотензия) на введение изатуксимаба. НЯ, описанные в соответствии с критериями СТСАЕ, представлены в **табл. 6**. **Обсуждение** На данный момент опубликовано несколько исследований по применению комбинации IsaPd в РКП. Первое – ретроспективное исследование, проведенное в Великобритании, включавшее 107 пациентов с РРММ, получивших

терапию IsaPd [21]. При медиане наблюдения 12,1 мес ОО получен у 66,4% пациентов, как минимум ОХЧО фиксирован у 31,8%. Медиана ВБП составила 10,9 мес, медиана ОВ – 18,8 мес [21]. Второе исследование, проведенное во Франции, – IMAGE, опубликовано в мае 2024 г., в нем ретроспективно оценена эффективность IsaPd среди 294 пациентов. При медиане наблюдения 14,2 мес медиана ВБП в общей когорте составила 12,4 мес [22], ОО получен у 46,3% больных, причем ОХЧО – у 27,9%. IsaPd в РКП показал эффективность в подгруппах пожилых исследуемых лиц (ВБП – 11,4 мес), пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (ВБП – 10,0 мес) и больных, рефрактерных к леналидому (9,0 мес). Показано преимущество при использовании IsaPd в качестве 2-й линии терапии, а также у пациентов, которые ранее получали терапию с использованием даратумумаба, но не были рефрактерны к нему [22]. Оценка безопасности и эффективности использования комбинации IsaPd в пострегистрационном наблюдении в Японии включало 211 пациентов с РРММ [23]. ОО составил 55%, это ниже, чем в исследовании ICARIA-MM (63%), что авторы связывают с медианой возраста и более высоким ECOG (по Шкале оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG – The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status). Кроме того, процент пациентов, ранее получавших терапию даратумумабом и помалидомидом, был выше в пострегистрационном наблюдении, в то время как в ICARIA-MM подавляющее большинство участников ранее не получали даратумумаб [11, 12, 27]. В подгруппе пациентов, ранее не получавших даратумумаб или даратумумаб и помалидомид, показатель ОО был аналогичен зарегистрированному в исследовании ICARIA-MM. НЯ наблюдались у 57,5% пациентов, наиболее распространенной была гематологическая токсичность, инфузионные реакции и пневмонии. Серьезные НЯ отмечены у 28,3%, наиболее частой была фебрильная нейтропения [23]. Проведенное исследование показало безопасность комбинации IsaPd в РКП Японии и подтвердило результаты исследования ICARIA-MM, никаких новых сигналов безопасности не зарегистрировано.

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой эффективности IsaPd в РКП. При медиане наблюдения 17,3 мес (диапазон 2–34 мес) медиана ВБП составила 16,1 мес (95% ДИ 9,0–23,2 мес), что превосходит результаты регистрационного КИ ICARIA-MM с 11,1 мес и исследований РКП: Великобритании с 10,9 мес, Франции (IMAGE) с 12,4 мес и Японии – 9,1 мес, что может объясняться меньшим возрастом больных (медиана возраста 64 лет vs 68 лет в ICARIA-MM, 69 лет – в исследовании Великобритании, 70 лет – в исследовании IMAGE и 73,5 года – в исследовании Японии), меньшей частотой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² у 23% пациентов против 39, 43 и 37% соответственно) [15, 21–23].

Медиана линий терапии как в нашем исследовании, так и в исследовании IMAGE составила 2, что меньше, чем в исследованиях ICARIA-MM и РКП Великобритании, где была получена медиана линий терапии 3 [10, 18, 19], а в пострегистрационном наблюдении в Японии медиана равна 4 [23]. Рефрактерность к леналидому зарегистрирована у 65% пациентов, а рефрактерность к предыдущей линии терапии – у 68% пациентов, это меньше, чем в исследованиях ICARIA-MM (94 и 97%) и IMAGE (73 и 70% соответственно), что также может объясняться более высокой медианой ВБП в нашем исследовании [15, 22].

Другим немаловажным фактором является предшествующая терапия даратумумабом у 28% пациентов, рефрактерность к даратумумабу у 18% пациентов, что соответствует исследованию IMAGE, где у 26,5% пациентов предшествующая терапия включала даратумумаб и у 19,1% пациентов зарегистрирована рефрактерность [22]. В то же время, как и в исследовании ICARIA-MM, исключали пациентов, у которых развилась рефрактерность к моноклональным препаратам (CD38), а в РКП Великобритании предшествующую терапию моноклональными препаратами к CD38 получили 4,7% пациентов [15, 21]. В нашем исследовании медиана ВБП в подгруппе пациентов, предшествующая терапия которых включала даратумумаб, составила 5,6 мес (95% ДИ 0,9–10,3 мес). Это согласуется с полученными данными пострегистрационного исследования Японии, в котором 41% больных имели предшествующую терапию даратумумабом, медиана ВБП у них была значительно короче, чем у тех пациентов, которые ранее даратумумаб не получали (2,1 мес vs 23,0 мес) [23].

В подгруппе получивших 2 линии предшествующей терапии медиана ВБП составила 19,6 мес (95% ДИ 12,4–26,8 мес), что выше, чем в общей когорте пациентов, и демонстрирует эффективность комбинации IsaPd при применении в 3-ю линию терапии.

Полученная частота ОО в нашем исследовании – 65% – соответствует данным исследования ICARIA-MM (60%), результатам исследования РКП Великобритании (66,4%) и превосходит результат исследования Франции IMAGE (46,3%) и Японии (55%) [15, 21–23]. Наилучшие результаты, как и ожидалось, получены в подгруппе пациентов, получивших 2 линии предшествующего лечения, где частота ОО составила 86,2%.

По данным исследований, режим IsaPd эффективен как в общей популяции больных, так и в группах высокого клинического риска. Одним из неблагоприятных прогностических факторов является наличие экстрамедуллярных плазмочитом. В нашем исследовании оценен ответ на терапию IsaPd в подгруппе пациентов с мягкоткаными плазмочитомами, величина ОО в подгруппе составила 63,6%, причем ОХЧО был 27,3%, что превосходит результат подгруппового анализа ICARIA-MM, где в подгруппе пациентов с плазмочитомами ОО составил 50%, ОХЧО – 21,4% [28, 29].

На момент анализа данных в нашем исследовании медиана ОВ не достигнута, 12-месячная ОВ составила 72,9%. Медиана ОВ в исследовании IMAGE, пострегистрационном исследовании Японии также не была достигнута [22, 23]. Медиана ОВ в исследовании РКП Великобритании составила 18,8 мес [21]. В 2024 г. опубликованы окончательные результаты исследования ICARIA-MM, где при медиане наблюдения 52,4 мес в группе IsaPd медиана ОВ составила 24,6 мес [27].

Анализ НЯ не зафиксировал новых проявлений токсичности и продемонстрировал достаточно благоприятный профиль безопасности. Только у 2 (3%) больных терапия прекращена в связи с развитием НЯ. Инфузионные реакции, вероятно, редко регистрировались в связи с легким течением и быстрым купированием симптомов.

Ограничениями исследования является ретроспективный дизайн, участие пациентов из одного медицинского учреждения, неизвестный цитогенетический риск более чем у 1/3 пациентов.

Заключение

Комбинация IsaPd демонстрирует достаточно благоприятный профиль токсичности и высокую эффективность у пациентов с РРММ в условиях РКП.

Своевременное назначение оптимальных режимов терапии повышает шансы на достижение длительной ремиссии, что подтверждает собственный клинический опыт, который согласуется с данными мировой РКТ Великобритании, Франции (IMAGE), Японии и результатами регистрационного исследования (ICARIA-MM) – медианы ВБП 16,1 мес vs 10,9 мес vs 12,4 мес vs 9,1 мес vs 11,1 мес соответственно.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ВБП – выживаемость без прогрессирования
ДИ – доверительный интервал
КИ – клиническое исследование
МКАТ – моноклональное антитело
ММ – множественная миелома
НЯ – нежелательное явление
ОВ – общая выживаемость
ОО – общий ответ
ОХЧО – очень хороший частичный ответ

ПО – полный ответ
РКТ – реальная клиническая практика
РРММ – рецидивирующая/рефрактерная множественная миелома
ЧО – частичный ответ
CD (cluster of differentiation) – кластер дифференцировки
IsaPd – изатуксимаб, помалидомид и дексаметазон
ISS (International Staging System) – Международная система стадирования
Pd – помалидомид и дексаметазон

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Moore KLF, Turesson I, Genell A, et al. Improved survival in myeloma patients – a nationwide registry study of 4,647 patients ≥ 75 years treated in Denmark and Sweden. *Haematologica*. 2023;108(6):1640–51. DOI:10.3324/haematol.2021.280424
- Kumar S, Williamson M, Ogbu U, et al. Front-line treatment patterns in multiple myeloma: An analysis of U.S.-based electronic health records from 2011 to 2019. *Cancer Med*. 2021;10(17):5866–77. DOI:10.1002/cam4.4137
- Pinto V, Bergantim R, Caires HR, et al. Multiple myeloma: Available therapies and causes of drug resistance. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2):407. DOI:10.3390/cancers12020407
- Bhatt P, Kloock C, Comenzo R. Relapsed/refractory multiple myeloma: A review of available therapies and clinical scenarios encountered in myeloma relapse. *Curr Oncol*. 2023;30(2):2322–47. DOI:10.3390/curroncol30020179
- Ziccheddu B, Biancon G, Bagnoli F, et al. Integrative analysis of the genomic and transcriptomic landscape of double-refractory multiple myeloma. *Blood Adv*. 2020;4(5):830–44. DOI:10.1182/bloodadvances.2019000779
- Allegra A, Tonacci A, Musolino C, et al. Secondary immunodeficiency in hematological malignancies: Focus on multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. *Front Immunol*. 2021;12:738915. DOI:10.3389/fimmu.2021.738915
- van de Donk NWCJ, Zweegman S. Monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2024;38(2):337–60. DOI:10.1016/j.hoc.2023.12.002
- Leleu X, Martin T, Weisel K, et al. Anti-CD38 antibody therapy for patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Differential mechanisms of action and recent clinical trial outcomes. *Ann Hematol*. 2022;101(10):2123–37. DOI:10.1007/s00277-022-04917-5
- Petrucchi MT, Vozella F. The anti-CD38 antibody therapy in multiple myeloma. *Cells*. 2019;8(12):1629–38. DOI:10.3390/cells8121629
- Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2018;379(19):1811–22. DOI:10.1056/NEJMoa1805762
- Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. ICARIA-MM study group. 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. Erratum in: *Lancet*. 2019;394(10214):2072.
- Hulin C, Richardson PG, 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-2019-129840
- Harrison SJ, Perrot A, Alegre A, et al. Subgroup analysis of ICARIA-MM study in relapsed/refractory multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics. *Br J Haematol*. 2021;194(1):120–31. DOI:10.1111/bjh.17499
- Dimopoulos MA, 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
- Richardson PG, 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. *Lancet Oncol*. 2022;23(3):416–27. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00019-5

16. Chari A, Romanus D, Palumbo A, et al. Randomized clinical trial representativeness and outcomes in real-world patients: Comparison of 6 hallmark randomized clinical trials of relapsed/refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(1):8-17.e16. DOI:10.1016/j.clml.2019.09.625
17. Bertamini L, Bertuglia G, Oliva S. Beyond clinical trials in patients with multiple myeloma: A critical review of real-world results. *Front Oncol*. 2022;12:844779. DOI:10.3389/fonc.2022.844779
18. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: A multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1195-206. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70440-1. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2015;16(1):e6.
19. Bird S, Pawlyn C, Nallamilli S, et al. A real-world study of panobinostat, weekly bortezomib and dexamethasone in a very heavily pretreated population of multiple-myeloma patients. *Br J Haematol*. 2020;191(5):927-30. DOI:10.1111/bjh.17076
20. Davies F, Rifkin R, Costello C, et al. Real-world comparative effectiveness of triplets containing bortezomib (B), carfilzomib (C), daratumumab (D), or ixazomib (I) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) in the US. *Ann Hematol*. 2021;100(9):2325-37. DOI:10.1007/s00277-021-04534-8
21. 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
22. 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
23. Tagami N, Uchiyama M, Suzuki K, et al. Isatuximab with pomalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Post-marketing surveillance in Japan. *Int J Hematol*. 2024;120(2):217-28. DOI:10.1007/s12185-024-03800-5
24. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-48. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
25. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328-46. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30206-6
26. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117(18):4691-5. DOI:10.1182/blood-2010-10-299487
27. Richardson PG, Perrot A, Miguel JS, et al. Isatuximab-pomalidomide-dexamethasone versus pomalidomide-dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: Final overall survival analysis. *Haematologica*. 2024;109(7):2239-49. DOI:10.3324/haematol.2023.284325
28. Capra MEZ, Beksac M, Richardson P, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and soft-tissue plasmacytomas: ICARIA-MM subgroup analysis. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020;42:263-4. DOI:10.1016/j.htct.2020.10.440
29. Beksac M, Spicka I, Hajek R, et al. Evaluation of isatuximab in patients with soft-tissue plasmacytomas: An analysis from ICARIA-MM and IKEMA. *Leuk Res*. 2022;122:106948. DOI:10.1016/j.leukres.2022.106948

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.09.2024



OMNIDOCOR.RU