

## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

## LYMPHOID TUMORS

### Клиническая эффективность даратумумаба в монотерапии рецидивов и рефрактерной множественной миеломы

### Clinical Efficacy of Daratumumab in Monotherapy of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma

С.С. Бессмельцев<sup>1</sup>, Е.В. Карягина<sup>2</sup>, Е.Ю. Илюшкина<sup>2</sup>,  
Ж.Л. Столыпина<sup>2</sup>, Р.Р. Мифтахова<sup>1</sup>, И.И. Кострома<sup>1</sup>,  
Т.Л. Шелковская<sup>2</sup>

SS Bessmeltsev<sup>1</sup>, EV Karyagina<sup>2</sup>, EYu Ilyushkina<sup>2</sup>,  
ZhL Stolypina<sup>2</sup>, RR Miftakhova<sup>1</sup>, Il Kostroma<sup>1</sup>,  
TL Shelkovskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

<sup>1</sup>Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская больница № 15», ул. Авангардная, д. 4, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 198205

<sup>2</sup>Municipal Hospital No. 15, 4 Avangardnaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 198205

#### РЕФЕРАТ

#### ABSTRACT

**Актуальность.** Даратумумаб — гуманизированное моноклональное антитело IgG1-κ, направленное против антигена CD38. Препарат оказывает прямое воздействие на опухоль и обладает иммуномодулирующим механизмом действия.

**Background.** Daratumumab is IgG1-κ humanized anti-CD38 monoclonal antibody. It has a direct impact on tumor and immunomodulatory effect.

**Цель.** Оценить эффективность даратумумаба в монорежиме у больных с прогрессированием, рецидивами и рефрактерной множественной миеломой (ММ), выявить степень токсичности и безопасности препарата.

**Aim.** To assess the efficacy of daratumumab monotherapy in patients with progressive, and relapsed/refractory multiple myeloma (MM), as well as to find out the degree of toxicity and safety of this drug.

**Материалы и методы.** В исследование включено 10 больных ММ (3 мужчины и 7 женщин) в возрасте 51–74 года (медиана 57 лет). У всех больных установлена III стадия заболевания (по Durie—Salmon), при этом у 2 — IIIB стадия с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. Согласно критериям ISS (международной системы стадирования), у 6 больных установлена II стадия, у 4 — III стадия. Все пациенты ранее получали бортезомиб и леналидомид с развитием двойной рефрактерности у 4 из 10. По 1 больному ранее получали бендамустин и карфилзомиб в комбинированных схемах. Число линий предшествующей терапии колебалось от 3 до 6 (медиана 5).

**Materials & Methods.** The trial included 10 MM patients (3 men and 7 women) aged 51–74 years (median 57 years). Stage 3 (according to Durie-Salmon system) was determined in all patients, in 2 of them stage 3B with creatinine clearance < 30 mL/min was reported. According to ISS (International Staging System) criteria, stage 2 and stage 3 were identified in 6 and 4 patients, respectively. All the patients had been previously treated with bortezomib and lenalidomide with further double refractoriness in 4 out of 10 patients. Bendamustine and carfilzomib were administered to one patient each, both in combined regimens. The number of previous therapy lines was 3–6 (median 5).

**Результаты.** Общий ответ составил 50 %, включая 2 (20 %) пациентов, у которых достигнута очень хорошая частичная ремиссия. У 1 (10 %) больного получена полная ремиссия. При периоде наблюдения 6–32 мес. (медиана 15 мес.) медиана общей выживаемости не достигнута. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 17,8 мес. Даратумумаб обладает благоприятным профилем безопасности. У 20 % больных наблюдались инфузионно-зависимые реакции I–II степени тяжести. Среди других нежелательных явлений следует отметить слабость (30 %), тошноту (10 %), головную боль (10 %), снижение аппетита (10 %), тромбоцитопению (20 %) и нейтропению (30 %). Серьезные осложнения не встречались.

**Results.** Overall response was 50 % including 2 (20 %) patients with very good partial remission. In 1 (10 %) patient complete remission was achieved. During the follow-up of 6–32 months (median 15 months) median overall survival was not achieved. Median progression-free survival was 17.8 months. Daratumumab is characterized by favorable safety profile. In 20 % of patients infusion-induced reactions with severity grades 1–2 were observed. Among other adverse events the following should be pointed out: weakness (30 %), nausea (10 %), headache (10 %), anorexia (10 %), thrombocytopenia (20 %), and neutropenia (30 %). No serious complications were reported.

**Заключение.** Лечение даратумумабом является безопасным и эффективным методом лекарственного противопухолевого воздействия при рецидивах и рефрактерном течении ММ.

**Conclusion.** Daratumumab treatment is a safe and effective method of anticancer drug therapy in relapsed/refractory MM.

**Ключевые слова:** даратумумаб, множественная миелома, полная ремиссия, общий ответ, выживаемость, двойная рефрактерность.

**Keywords:** daratumumab, multiple myeloma, complete remission, overall response, survival, double refractoriness.

**Получено:** 22 августа 2019 г.

**Принято в печать:** 10 декабря 2019 г.

**Received:** August 22, 2019

**Accepted:** December 10, 2019

*Для переписки:* Станислав Семенович Бессмельцев, д-р мед. наук, профессор, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024; тел.: +7(812)717-67-80, +7(911)228-18-01; e-mail: bsshem@hotmail.com, bessmeltsev@yandex.ru

*For correspondence:* Prof. Stanislav Semenovich Bessmeltsev, MD, PhD, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024; Tel.: +7(812)717-67-80, +7(911)228-18-01; e-mail: bsshem@hotmail.com, bessmeltsev@yandex.ru

*Для цитирования:* Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Илюшкина Е.Ю. и др. Клиническая эффективность даратумумаба в монотерапии рецидивов и рефрактерной множественной миеломы. Клиническая онкогематология. 2020;13(1):25–32.

*For citation:* Bessmeltsev SS, Karyagina EV, Ilyushkina EYu, et al. Clinical Efficacy of Daratumumab in Monotherapy of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Clinical oncohematology. 2020;13(1):25–32 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-25-32

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-25-32

## ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) — опухолевое заболевание системы крови, характеризующееся рецидивирующим течением. За последние 20 лет показатели выживаемости пациентов с ММ существенно улучшились, что связано с внедрением в клиническую практику двух новых классов лекарственных препаратов: ингибиторов протеасом (бортезомиб) и иммуномодулирующих препаратов (талидомид, леналидомид), а также с более широким использованием высокодозной химиотерапии и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Однако, несмотря на достигнутые успехи, у больных ММ неизбежно развиваются рецидивы болезни, отмечается прогрессирование опухоли, возникает лекарственная устойчивость [1]. С каждым последующим рецидивом больных все труднее лечить. Частота и тяжесть сопутствующих заболеваний, а также осложнений, связанных с ММ, возрастают.

Для пациентов с резистентной ММ и/или непереносимостью ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов (бортезомиба и леналидомида соответственно), а также получивших 3 линии терапии и более, включая ингибиторы протеасом и иммуномодуляторы, введен термин «двойная рефрактерность» [1, 2]. К настоящему времени это основной вид рефрактерности (наиболее распространенный вариант среди пациентов с ММ, проживающих в Российской Федерации). Медиана общей выживаемости (ОВ) этой категории больных составляет 7,8 мес., а медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 5 мес. [2, 3]. В последние годы разработаны и уже успешно применяются в лечении рецидивов/рефрактерных форм ММ следующие поколения ингибиторов протеасом (карфилзомиб, иксазомиб) и иммуномодулирующих препаратов (помалидомид) [4–6]. Однако результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о широком разбросе показателей ВБП у больных с рецидивами/рефрактерными формами ММ, получавших эти лекарственные средства. Так, по данным исследования ММ-003 (помалидомид + дексаметазон vs высокие дозы декса-

метазона), медиана ВБП составила 4 мес. [7], а по результатам исследования ASPIRE (карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон vs леналидомид + дексаметазон) — 26,3 мес. [8], причем рецидивы остаются неизбежными. Кроме того, и к этим новым препаратам развивается устойчивость. В связи с этим появилось еще два термина. При рефрактерности к 2 различным ингибиторам протеасом и 1 иммуномодулятору или 1 ингибитору протеасом и 2 различным иммуномодуляторам у больного устанавливается тройная рефрактерность. При рефрактерности к любым комбинациям из 2 различных ингибиторов протеасом и 3 различными иммуномодуляторами, включая карфилзомиб и помалидомид, — четверную [2, 3]. Медиана ОВ при тройной и последующей рефрактерности составляет 5,1 мес.

В связи с этим разработка препаратов, эффективных при рецидивах/рефрактерных формах ММ и (особенно) двойной рефрактерности, является в высшей степени приоритетной.

Одна из характерных особенностей опухолевых плазматических клеток — высокая экспрессия на их поверхности антигена CD38. Экспрессия CD38 на плазматических клетках в сочетании с его ролью в качестве клеточного рецептора и эктоэнзима послужила основанием для использования CD38 как потенциальной терапевтической мишени [9, 10]. Даратумумаб — полностью гуманизированное моноклональное антитело IgG1-κ, специфичное к CD38. На основании исследований *in vitro* установлено, что даратумумаб связывается с белком CD38 и вызывает гибель миеломных клеток за счет множества эффекторных функций: комплемент-зависимой цитотоксичности, антителозависимой клеточной цитотоксичности и антителозависимого клеточного фагоцитоза. Даратумумаб обладает также иммуномодулирующими свойствами, вызывая лизис регуляторных Т- и В-клеток, миелоидных супрессорных клеток, экспрессирующих CD38 [10–12].

Как уже указывалось выше, при развитии рефрактерности к иммуномодуляторам и ингибиторам протеасом прогноз у больных ММ крайне неблагоприятный. Результаты доклинических исследований,

**Таблица 1.** Характеристика больных множественной миеломой, получавших даратумумаб в монорежиме ( $n = 10$ )

Показатель	Значение
Медиана (диапазон) возраста, лет	57 (51–74)
Длительность заболевания к началу терапии даратумумабом, годы	2–9
IgG/k	5 (50 %)
IgG/l	5 (50 %)
Стадия по Durie—Salmon	
IIIA	8 (80 %)
IIIB	2 (20 %)
Клиренс креатинина < 30 мл/мин	2 (20 %)
Стадия по ISS	
II	6 (60 %)
III	4 (40 %)
Рефрактерность к последнему режиму терапии	6 (60 %)
Рецидив после последней линии терапии	4 (40 %)
Предшествующее лечение	VD, VCD, VAD, VD-PACE, VMP, RD, RVD, KRd, BVD
Медиана (диапазон) линий предшествующей терапии	5 (3–6)
Препараты предшествующей терапии	
Кортикостероиды	10 (100 %)
Бортезомиб	10 (100 %)
рефрактерность к бортезомибу	3 (30 %)
Леналидомид	10 (100 %)
рефрактерность к леналидомиду	2 (20 %)
Двойная рефрактерность	4 (40 %)
Антрациклины	3 (30 %)
Бендамустин	1 (10 %)
Карфилзомиб/рефрактерность	1 (10 %)

BVD — бендамустин + бортезомиб + дексаметазон; KRd — карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон; RD — леналидомид + дексаметазон; RVD — леналидомид + бортезомиб + дексаметазон; VAD — винкристин + доксорубин + дексаметазон; VCD — бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон; VD — бортезомиб + дексаметазон; VD-PACE — бортезомиб + дексаметазон + цисплатин + доксорубин + циклофосфамид + этопозид; VMP — бортезомиб + мелфалан + преднизолон.

показавших высокую противоопухолевую активность даратумумаба, послужили основанием для начала клинических испытаний. В 2 исследованиях II фазы (GEN501 и SIRIUS) даратумумаб применялся в монорежиме при рецидивах/рефрактерных формах ММ [13–15]. В исследовании GEN501 (NCT00574288) с целью определить максимальную переносимую дозу даратумумаба осуществлялась эскалация его дозы (от 0,005 до 24 мг/кг). Конечная безопасная доза, как и в исследовании SIRIUS (NCT01985126), составила 16 мг/кг, которую больные получали еженедельно с 1-й по 8-ю неделю, 1 раз в 2 нед. — с 9-й по 24-ю неделю (16 нед.) и в последующем (с 25-й недели) — 1 раз в месяц до прогрессирования при управляемой токсичности. Всего в оба исследования было набрано 148 пациентов различного возраста, в т. ч. 75 лет и старше (11 %). В исследования включены пациенты с высоким цитогенетическим риском, с числом линий предшествующей терапии 2–14 (медиана 5), установленной двойной рефрактерностью (87 %). Более того, в оба исследования были включены пациенты с экстрамедуллярными плазмочитомами (у 12 %  $\geq 1$  плазмочитомы), а также с рефрактерностью

к карфилзомибу (39 %) и помалидомиду (55 %), т. е. с тройной и четверной рефрактерностью.

Согласно объединенному анализу результатов 2 исследований, общий ответ составил 31,1 %, включая 8,8 % больных, у которых достигнут очень хороший частичный ответ, 2,7 % — полный ответ и 2 % — строгий полный ответ. Медиана продолжительности ответа была 7,6 мес. При медиане наблюдения 20,7 мес. (диапазон 0,5–27,1 мес.) медиана ВБП составила 4 мес., а у больных с ответом на противоопухолевое лечение — 15 мес. Медиана ОВ была 20,5 мес., однако у больных с частичным ответом и выше она не достигнута, а при минимальном ответе/стабилизации заболевания она равнялась 18,5 мес. ОВ на срок 18 и 24 мес. составила 56,5 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 47,9–64,2 %) и 45,0 % (95% ДИ 35,5–54,1 %) соответственно. Следует отметить, что даратумумаб характеризуется высокой противоопухолевой активностью у пациентов различного возраста независимо от предшествующей терапии и других неблагоприятных факторов прогноза. Ответ наблюдался во всех анализируемых подгруппах, включая пациентов с экстрамедуллярными плазмочитомами (21 %), высоким цитогенетическим риском (20 %), с двойной (30 %), тройной и четверной рефрактерностью (21 %).

К настоящему времени в Российской Федерации даратумумаб одобрен для лечения рецидивов и рефрактерных форм ММ.

**Цель исследования** — оценить эффективность даратумумаба в монорежиме у больных с прогрессирующим, рецидивами и рефрактерной ММ, выяснить степень токсичности и безопасности препарата.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 10 больных ММ (3 мужчины и 7 женщин) в возрасте 51–74 года (медиана 57 лет). У всех больных установлена III стадия заболевания (по Durie—Salmon), при этом у 2 — IIIB стадия с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. Согласно критериям международной системы стадирования (ISS), у 6 больных установлена II стадия, у 4 — III стадия. Все пациенты ранее получали бортезомиб и леналидомид, с развитием двойной рефрактерности у 4 из 10 больных. По 1 больному ранее получали бендамустин и карфилзомиб в комбинированных схемах. Число линий предшествующей терапии колебалось от 3 до 6 (медиана 5). Характеристика больных представлена в табл. 1. В исследовании участвовало 2 гематологических центра г. Санкт-Петербурга: ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России» и ГБУЗ «Городская больница № 15».

Всем больным был назначен даратумумаб в дозе 16 мг/кг в виде в/в инфузии после разведения 0,9% раствором натрия хлорида: еженедельно — 1–8-я неделя, 1 раз в 2 нед. — 9–24-я неделя и в последующем (с 25-й недели) 1 раз в месяц до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Средняя продолжительность первой инфузии составила 7 ч, второй — 4,6 ч, последующих — не менее 3,5 ч. В целях снижения риска возникновения инфузионных реакций пациенты за 1 ч до инфузии даратумумаба получали

следующие препараты: метилпреднизолон 100 мг в/в (либо дексаметазон 20 мг в/в или внутрь), парацетамол 1000 мг внутрь, дифенгидрамин 50 мг в/в или внутрь. Для профилактики отсроченных инфузионных реакций назначали 12 мг дексаметазона внутрь в 1-й и 2-й дни после каждой инфузии даратумумаба.

Результаты лечения оценивали с использованием критериев International Myeloma Working Group [16]. Выделяли полную ремиссию (ПР), строгую полную ремиссию, частичную ремиссию (ЧР), очень хорошую частичную ремиссию (охЧР). ПР констатировали у больных ММ, у которых в пунктате костного мозга число плазматических клеток с нормальной морфологией было менее 5 %, моноклональный иммуноглобулин и легкие цепи в суточной моче по данным иммунофиксации не обнаруживались. Строгую полную ремиссию устанавливали у больных с ПР при отсутствии опухолевых плазматических клеток в костном мозге по данным иммуногистохимического или иммунофлюоресцентного метода исследования. При охЧР М-протеин в сыворотке крови и суточной моче определялся только при иммунофиксации, но не при электрофорезе и отмечалось снижение уровня М-протеина в сыворотке на 90 % и более, в моче — до уровня менее 100 мг/сут. ЧР устанавливали в том случае, если наблюдалось уменьшение количества моноклонального иммуноглобулина на более 50 %, а уровня легких цепей в суточной моче — на более 90 %. Прогрессирование болезни фиксировалось при увеличении уровня (от минимально достигнутого) моноклонального иммуноглобулина на 25 % (в сыворотке на 5 г/л, в моче на 200 мг/сут), выявлении новых очагов в костях скелета или увеличении ранее обнаруженных, появлении мягкотканых плазмодитом или увеличении их размеров, гиперкальциемии (> 11,5 мг/дл, или 2,65 ммоль/л). Стабилизация заболевания устанавливалась при несоответствии показателей критериям ПР, охЧР, ЧР и прогрессирования миеломы.

Оценка безопасности препарата проводилась у всех пациентов на основании учета всех возможных нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений по шкале СТСАЕ v5.0. Показатели, связанные с оценкой токсичности, изучались после каждого цикла и, по клинической ситуации, в период проведения цикла. Все изменения лабораторных показателей, равные или превышающие установленные предельные значения, регистрировались как негативные проявления. При включении больных в протокол гематологические показатели были следующими: общее число нейтрофилов  $1 \times 10^9$ /л и более при отсутствии поддержки гемопоэтическими цитокинами, количество тромбоцитов  $50 \times 10^9$ /л и более (без признаков геморрагического диатеза), гемоглобин 80 г/л и выше при отсутствии трансфузий в течение 7 дней до начала терапии даратумумабом.

Перед трансфузиями компонентов донорской крови больным с анемией необходимо выполнить ряд исследований, в частности провести пробу на индивидуальную совместимость крови реципиента и донора (непрямой антиглобулиновый тест/непрямая проба Кумбса). CD38 экспрессируются не только на поверхности опухолевых плазматических клеток, но и в не-

большом количестве на мембране эритроцитов. Даратумумаб связывается с белком CD38, что может привести к регистрации положительного результата непрямой пробы Кумбса, сохраняющегося на протяжении 2–6 мес. после последней инфузии данного препарата. Иными словами, все это время может наблюдаться положительная CD38-специфическая агглютинация. Однако антитела к CD38 не влияют на определение групповой и резус-принадлежности реактивами, приготовленными на основе IgM-антител [17].

В связи с этим в нашем исследовании перед началом использования даратумумаба у всех больных обязательно определяли группу крови и резус-принадлежность, выполняли непрямой тест Кумбса. Чтобы предупредить возникновение посттрансфузионных осложнений вследствие несовместимости по редким антителам, пациентам до введения даратумумаба проводили расширенное фенотипирование по клинически значимым антигенам эритроцитов (Келл, MNS, Даффи, Кидд) [18].

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерных программ Microsoft Office Excel 2003 и STATISTICA 6.0 в среде Windows XP. Расчет выживаемости осуществлялся по методу Каплана—Мейера. Для построения кривой ОБ рассчитывался промежуток времени от даты включения в протокол до смерти по любой причине или до даты последней явки больного, а для ВВП — промежуток времени от даты включения в протокол до даты первого обнаружения прогрессирования заболевания (или рецидива). Медиану выживаемости вычисляли с использованием 50-го перцентиля. Все расчеты полученных результатов для данной работы проведены в июле 2019 г. Период наблюдения за больными составил 6–32 мес. (медиана 15 мес.).

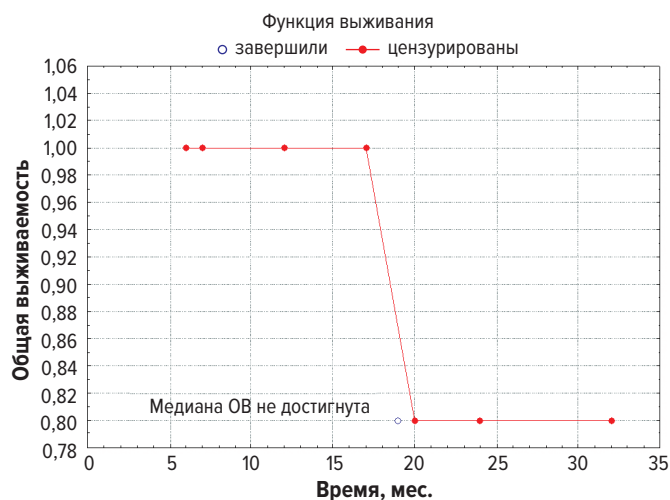
## РЕЗУЛЬТАТЫ

Общий ответ (ПР + охЧР + ЧР) независимо от стадии болезни по Durie—Salmon, системе ISS и от функции почек составил 50 % ( $n = 5$ ). При этом у 1 (10 %) из 10 больных установлена ПР, у 2 (20 %) — охЧР, а с учетом стабилизации заболевания — у 6 (60 %). Таким образом, контроля над опухолевым процессом удалось добиться у 60 % больных (табл. 2). Медиана времени до достижения объективного ответа составила 20 нед. (диапазон 12–24 нед.), при этом ПР у 1 пациентки была получена через 16 нед.

**Таблица 2.** Результаты применения даратумумаба в монорежиме при рецидивах/рефрактерной множественной миеломе

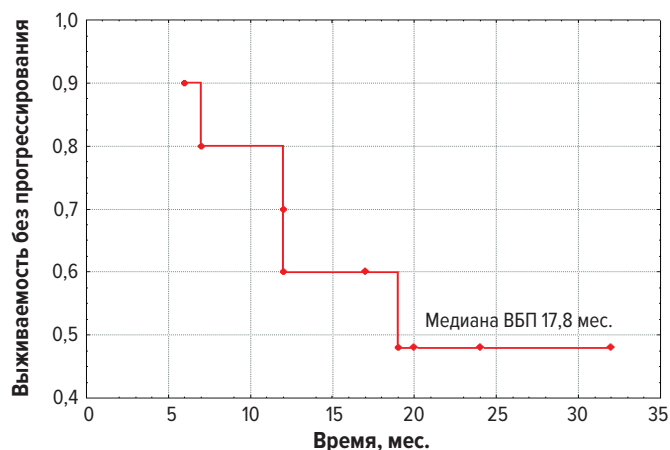
Ответ	Число пациентов
Общий ответ (ПР + охЧР + ЧР)	5 (50 %)
ПР	1 (10 %)
охЧР	2 (20 %)
ЧР	2 (20 %)
≥ охЧР (ПР + охЧР)	3 (30 %)
Стабилизация	1 (10 %)
Прогрессирование	4 (40 %)

охЧР — очень хорошая частичная ремиссия; ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.



**Рис. 1.** Общая выживаемость (ОВ) больных множественной миеломой, получавших даратумумаб в монорежиме ( $n = 10$ ) (период наблюдения 6–32 мес., медиана 15 мес.)

**Fig. 1.** Overall survival (OS) of multiple myeloma patients after daratumumab monotherapy ( $n = 10$ ) (follow-up of 6–32 months, median 15 months)



**Рис. 2.** Выживаемость без прогрессирования (ВБП) больных множественной миеломой, получавших даратумумаб в монорежиме ( $n = 10$ ) (период наблюдения 6–32 мес., медиана 15 мес.)

**Fig. 2.** Progression-free survival (PFS) of multiple myeloma patients after daratumumab monotherapy ( $n = 10$ ) (follow-up of 6–32 months, median 15 months)

Важно отметить, что у пациентов с нарушением функции почек в процессе лечения даратумумабом наблюдалось улучшение. Как видно из данных табл. 1, у 2 пациентов перед началом применения даратумумаба клиренс креатинина был менее 30 мл/мин. В процессе терапии у 1 больного удалось добиться охЧР, при этом клиренс креатинина увеличился более чем в 3 раза и составил 70 мл/мин, т. е. зарегистрировано восстановление функции почек. У второго больного с тройной рефрактерностью (устойчивого к бортезомибу, леналидомиду и карфилзомибу) (см. «Клиническое наблюдение 2» ниже) ответа на даратумумаб получить не удалось. Однако клиренс креатинина повысился с 20 до 40 мл/мин.

Кривая ОВ больных, включенных в настоящее исследование, за весь период наблюдения представлена на рис. 1, где видно, что медиана ОВ не достигнута.

Кривая ВБП больных за этот же период наблюдения представлена на рис. 2. Медиана ВБП составила 17,8 мес.

Затем мы оценили эффективность лечения больных ММ с учетом исходного статуса, т. е. рецидива или вида рефрактерности, установленных к началу терапии даратумумабом. У 1 из 3 больных, рефрактерных к бортезомибу, и у 1 из 2 — к леналидомиду были получены охЧР и ЧР соответственно. У 1 пациента с двойной рефрактерностью удалось достичь ЧР, у другого — стабилизации заболевания. ПР достигнута у пациентки, получившей 3 линии предшествующей терапии с рецидивом после последней линии лечения.

Приводим краткую выписку из истории болезни пациентки с полной ремиссией ММ после лечения даратумумабом в монорежиме.

#### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1.

Пациентка Ч.В.А., 65 лет. Впервые с болью в костях скелета обратилась за медицинской помощью в 2008 г. При обследовании обнаружено увеличение уровня общего белка в сыворотке (90 г/л), моноклональный IgA составил 30,9 г/л, а содержание к-цепей — 15 000 мкг/мл. В миелограмме выявлено 29 % плазматических клеток, уровень  $\beta 2$ -микроглобулина в сыворотке составил 4,8 мкг/мл. При рентгенографии костей скелета обнаружены множественные очаги деструкции в костях свода черепа. Установлен диагноз: множественная миелома с секрецией IgA $\kappa$ , IIIA стадия по Durie—Salmon, II стадия по ISS. Первая линия терапии по схеме VD, после 8 циклов зарегистрирована ЧР. Больная была переведена на поддерживающую терапию по той же программе 1 раз в 2–3 мес. Длительность ответа составила 2 года и 3 мес. Вторая линия терапии VRD (6 циклов) с достижением ЧР продолжительностью менее 12 мес. Третья линия терапии Rd, через 1 год лечения констатирована ПР. Лечение по схеме Rd продолжалось непрерывно в течение 3 лет. В апреле 2016 г. при иммуноэлектрофорезе вновь выявлен М-протеин, уровень которого быстро нарастал (6,26–20,34 г/л). В анализе крови отмечено снижение уровня гемоглобина ( $< 100$  г/л) и тромбоцитов ( $< 100 \times 10^9$ /л). Установлен рецидив ММ, и больная была включена в настоящее исследование. Назначен даратумумаб в монорежиме в дозе 16 мг/кг в виде в/в инфузии. После 8 нед. терапии при электрофорезе сывороточных белков выявлялись лишь следовые количества М-протеина, а после 16 нед. он не обнаруживался даже при иммунофиксации. Ко времени подготовки настоящей статьи пациентка получила 39 инфузий даратумумаба. По результатам контрольных иммунофиксаций моноклональный иммуноглобулин в сыворотке не обнаруживается. Содержание плазматических клеток в пунктате грудины составляет 0,8 %. Новых очагов в костях скелета или увеличения ранее обнаруженных нет. Однако в связи с отсутствием даратумумаба больная переведена на поддерживающую терапию леналидомидом. Длительность ПР ко времени завершения терапии даратумумабом составила 30 мес. На фоне поддерживающей терапии леналидомидом ПР сохраняется (+3 мес.).

Прогрессирование наблюдалось у 4 больных, у 2 из них выявлена двойная рефрактерность и у 1 — тройная.

В качестве примера приводим краткую выписку из истории болезни пациента с тройной рефрактерностью.

**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2.** Пациент К.С.Н., 63 года. Болен с 2012 г., когда впервые при обследовании в пунктате костного мозга обнаружено 14 % плазматических клеток, а по результатам трепанобиопсии — 25 %. По данным проточной цитометрии в костном мозге выявлена популяция плазматических клеток, экспрессирующих маркеры CD38+CD138+. В сыворотке обнаружен высокий уровень IgG (33 г/л) и κ-цепей (4860 мг/дл), а при рентгенографии костей скелета — очаги лизиса в черепе, позвонках и компрессионные консолидированные переломы двух грудных позвонков (Th<sub>10</sub>, Th<sub>11</sub>). Клиренс креатинина — менее 30 мл/мин, β2-микроглобулин — 6,8 мкг/мл. Установлен диагноз: множественная миелома с секрецией IgG/κ, IIIB стадия по Durie—Salmon, III стадия по ISS. Первая линия терапии по программе VCD (8 циклов) позволила добиться лишь стабилизации заболевания. Вторая линия терапии VRD. Проведено 6 циклов, состояние больного улучшилось. Однако содержание IgG — 24,55 г/л, общий белок — 93,5 г/л, М-протеин по результатам иммуноэлектрофореза — 30,11 г/л. Через 6 мес. зарегистрированы дальнейший рост общего белка (111 г/л) и двукратное увеличение М-протеина. Больной предъявлял жалобы на головную боль, головокружение, кровоточивость десен. Начата терапия по протоколу VAD в комбинации с лечебным плазмаферезом. После 4 циклов комбинированной терапии общее состояние больного без изменений, общий белок — 114 г/л, М-протеин — 51,58 г/л. Повторно назначена терапия по схеме VRD. После 6 циклов существенное улучшение общего состояния больного, уровень общего белка снизился до 73 г/л, а М-протеина — до 18 г/л. Однако уже через 2 мес. зарегистрировано прогрессирование ММ, что подтверждалось ростом уровня общего белка (92 г/л) и увеличением моноклонального иммуноглобулина в сыворотке на 50 % от минимально достигнутого на программе VRD (с 18 до 36,2 г/л), а также появлением новых очагов лизиса в костях скелета по данным рентгенографии и гиперкальциемией. Учитывая полученные результаты обследования больного, предшествующую терапию бортезомибом и леналидомидом, начата терапия по схеме KRd (карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон). Проведено 4 цикла, переносимость вполне удовлетворительная. Однако при контрольном обследовании больного уровень общего белка составил 91,3 г/л, М-протеина по данным иммуноэлектрофореза сыворотки — 36,75 г/л, содержание плазматических клеток в миелограмме — 54 %.

Таким образом, у больного, получившего 5 линий предшествующей терапии, зарегистрирована рефрактерность к двум различным ингибиторам протеасом (бортезомибу и карфилзомибу) и одному иммуномодулятору (леналидомиду), что свидетельствовало о развитии тройной рефрактерности. Пациент переведен на монотерапию даратумумабом в дозе 16 мг/кг. Лечение переносил удовлетворительно, из нежелательных явлений следует отметить лишь развитие преходящей нейтропении III степени в течение первых 8 нед. терапии. Отмечалось снижение содержания гранулоцитов ( $< 1 \times 10^9$ /л) после введения препарата с восстановлением их количества к очередному введению. Необходимости назначения колониестимулирующих факторов не было. Однако на фоне терапии даратумумабом наблюдался прирост общего белка и парапротеина. Так, уровень общего белка после 8 нед. лечения составил 89,3 г/л, М-протеина — 26,63 г/л, а после 16 нед. — 106 и 47,95 г/л соответственно. Это свидетельствовало о прогрессировании опухоли и отсутствии ответа на даратумумаб, что и послужило основанием для его отмены.

Моноклональные анти-CD38-антитела обладают вполне благоприятным профилем токсичности. При их в/в введении возможны инфузионные реакции: заложенность носа, кашель, аллергический ринит, першение в горле, озноб, одышка, тошнота, лихорадка, кожный зуд. Инфузионные реакции на введение даратумумаба наблюдаются примерно у 50 % пациентов, но в преобладающем большинстве случаев их тяжесть соответствует I–II степени. Так, согласно исследованиям GEN501 и SIRIUS, их частота составила 42 %. Ни в одном случае не наблюдалось инфузионных реакций IV степени. В 95,8 % случаев инфузионные реакции возникали при первом введении препарата, а в последующем частота их снижалась до 7 %.

В нашем исследовании инфузионные реакции наблюдались у 2 (20 %) больных и характеризовались лихорадкой и появлением зудящей сыпи на кожных покровах верхней половины туловища и головы. Инфузионные реакции возникли только при первом введении препарата, а их тяжесть соответствовала I степени. Инфузия даратумумаба была временно приостановлена, больным назначены дифенгидрамин 50 мг в/в, парацетамол 500 мг и дексаметазон 6 мг внутрь. Реакция купирована в течение 40 мин, инфузия даратумумаба была продолжена, но в более медленном режиме введения (25–50 мл/ч). Продолжительность второй инфузии у этих больных составила 7 ч, инфузионных реакций не наблюдалось. Последующие инфузии препарата выполнялись в рекомендуемом режиме. Максимальная скорость инфузий даратумумаба в нашей группе больных составила 200 мл/ч.

Спектр других нежелательных явлений (гематологических/негематологических), связанных с введением даратумумаба, представлен в табл. 3.

Гематологическая токсичность характеризовалась нейтропенией и тромбоцитопенией, причем в основном I–II степени тяжести. По данным исследований (GEN501 и SIRIUS), у 28,4 % больных, получавших даратумумаб, наблюдалось развитие анемии, в т. ч. у 17,6 % — III степени тяжести и выше. Однако у наших больных не отмечалось существенного снижения уровня гемоглобина, поэтому необходимости в переливании донорских эритроцитов не было. Среди негематологических нежелательных явлений наблюдались умеренная усталость, тошнота, снижение аппетита. Оснований для отмены или изменения дозы даратумумаба вследствие возникновения нежелательных явлений ни в одном случае не было.

Еще у одной пациентки наблюдалось умеренное увеличение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаргатаминотрансферазы (АсАТ). Однако

**Таблица 3.** Нежелательные явления у больных множественной миеломой, получавших даратумумаб в монорежиме

Нежелательное явление	Любой степени	III степени
Нейтропения	3 (30 %)	2 (20 %)
Тромбоцитопения	2 (20 %)	1 (10 %)
Усталость	3 (30 %)	0
Снижение аппетита	1 (10 %)	0
Головная боль	1 (10 %)	0
Тошнота	1 (10 %)	0

обращало на себя внимание, что активность АЛАТ и АсАТ перед началом применения даратумумаба составляла 52,5 (при норме до 41 ЕД/л) и 34,2 ЕД/л (норма 10–40 ЕД/л) соответственно.

На 12-й неделе терапии даратумумабом активность ферментов составила 40,3 и 54,2 ЕД/л, на 20-й неделе — 59,7 и 48,6 ЕД/л, на 24-й — 51,9 и 31,0 ЕД/л соответственно. Как известно, увеличение АЛАТ в первую очередь может свидетельствовать о поражении печеночной паренхимы, а АсАТ — сердечной мышцы и печени. Уровень билирубина у пациентки был нормальным. Изменение этих биохимических показателей описано и при целом ряде других патологических состояний. Важно отметить, что диагностическое значение имеет их прирост в 2 раза и более выше нормы, что не наблюдалось у нашей пациентки. Вероятнее всего, умеренное повышение АЛАТ и АсАТ было связано с сопутствующей патологией, выявленной у больной: гипертоническая болезнь III стадии, распространенный атеросклероз с поражением аорты, коронарных артерий. Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения II функционального класса (ФК). Атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз (острый инфаркт миокарда неуточненной давности в переднеперегородочной области). Сердечная недостаточность II ФК. Сахарный диабет инсулинозависимый, субкомпенсированный. Диабетическая нефропатия. Диабетическая полинейропатия. Увеличение размеров печени (выступала из под края реберной дуги на 3 см). В связи с этим, на наш взгляд, оснований для отмены даратумумаба не было. Больная продолжала получать препарат в стандартных дозах, после 10 нед. терапии М-градиент при электрофорезе не определялся и выявлялся только при иммунофиксации, что позволило установить охЧР.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наш первый опыт применения даратумумаба при ММ обнадеживает. Основываясь на результатах 2 исследований (GEN501 и SIRIUS), мы использовали даратумумаб в дозе 16 мг/кг в монорежиме при рецидивах/рефрактерных формах ММ. Проведенное исследование показало, что даратумумаб обладает высокой противоопухолевой активностью в лечении больных с рецидивами/рефрактерными формами ММ и утративших ответ на бортезомиб и леналидомид. Контроль над опухолью нам удалось получить у 60 % больных с предшествующим интенсивным лечением. В течение всего периода исследования 8 (80 %) пациентов, получивших до 6 линий предшествующей терапии, с рецидивами, рефрактерностью к ингибиторам протеасом и иммуномодуляторам оставались под наблюдением. Неблагоприятными факторами прогноза, которые мы выделили на основании нашего первого опыта применения даратумумаба, являются длительно текущий опухолевый процесс и первичная рефрактерность, быстрый рост М-протеина и распространенность/выраженность деструктивного процесса в костях скелета, а также высокий исходный уровень плазматических клеток в костном мозге. В то же время применение дарату-

мумаба в большинстве случаев позволило преодолеть рефрактерность к бортезомибу и леналидомиду, а также негативное влияние высокого (> 5,5 мкг/мл) уровня  $\beta$ 2-микроглобулина. Эффективность даратумумаба не зависит от функциональной способности почек; более того, при достижении противоопухолевого ответа возможно получение почечного ответа и восстановление их функциональной активности.

Привлекает к себе внимание благоприятный профиль безопасности даратумумаба. При введении препарата в нашей группе больных наблюдались инфузионные реакции. Однако они отличались умеренной выраженностью и возникали в ходе первой инфузии препарата. Медленная инфузия и адекватная подготовка к введению даратумумаба служат основой для снижения частоты и тяжести реакций. Изредка отмечалась тромбоцитопения и нейтропения, но в основном I–II степени тяжести. Отмены даратумумаба вследствие возникновения нежелательных явлений в нашем исследовании не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о том, что назначение даратумумаба больным с рецидивами и рефрактерной ММ, в т. ч. с двойной рефрактерностью, с предшествующим лечением вполне оправдано. Лечение является безопасным, переносится удовлетворительно. Возможными неблагоприятными факторами прогноза могут служить длительно текущий опухолевый процесс, первичная рефрактерность, быстрый рост М-протеина, выраженность деструкций в костях скелета и высокий исходный уровень опухолевых плазматических клеток в костном мозге.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнялось при спонсорской поддержке компании «Янссен».

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** С.С. Бессмельцев.

**Сбор и обработка данных:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** С.С. Бессмельцев, Е.В. Карягина.

**Подготовка рукописи:** С.С. Бессмельцев.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: руководство для врачей. М.: СИМК, 2016. 512 с.

[Bessmeltsev SS, Abdulkadyrov KM. Mnozhestvennaya mieloma: rukovodstvo dlya vrachei. (Multiple myeloma: manual for physicians.) Moscow: SIMK Publ.; 2016. 512 p. (In Russ)]

2. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsed after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012;26(1):149–57. doi: 10.1038/leu.2011.196.

3. Usmani S, Ahmadi T, Ng Y, et al. Analysis of Real-World Data on Overall Survival in Multiple Myeloma Patients With  $\geq 3$  Prior Lines of Therapy Including a Proteasome Inhibitor (PI) and an Immunomodulatory Drug (IMiD), or Double Refractory to a PI and an IMiD. *Oncologist*. 2016;21(11):1–7. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0104.

4. Terpos E, Kanellias N, Christoulas D, et al. Pomalidomide: a novel drug to treat relapsed and refractory multiple myeloma. *OncoTargets Ther*. 2013;6:531–8. doi: 10.2147/OTT.S34498.

5. Семочкин С.В., Салогуб Г.Н., Бессмельцев С.С., Капланов К.Д. Практические аспекты применения карфилзомиба при множественной миеломе. *Клиническая онкогематология*. 2019;12(1):21–31. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-21-31.

[Semochkin SV, Salogub GN, Bessmeltsev SS, Kaplanov KD. Practical Aspects of the Use of Carfilzomib in Multiple Myeloma. *Clinical oncohematology*. 2019;12(1):21–31. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-21-31. (In Russ)]

6. 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.

7. San Miguel J, 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(11):1055–66. doi: 10.1016/s1470-2045(13)70380-2.

8. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142–52. doi: 10.1056/nejmoa1411321.

9. Бессмельцев С.С. Анти-CD38 моноклональные антитела в лечении рецидивов/рефрактерных форм множественной миеломы. *Вестник гематологии*. 2018;XIV(3):5–18.

[Bessmeltsev SS. CD38 antibodies in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Vestnik gematologii*. 2018; XIV(3):5–18. (In Russ)]

10. Deckert J, Wetzel MC, Bartle LM, 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(17):4574–83. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0695.

11. de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol*. 2011;186(3):1840–8. doi: 10.4049/jimmunol.1003032.

12. van de Donk WCJ, Richardson P, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood*. 2018;131(1):13–29. doi: 10.1182/blood-2017-06-740944.

13. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1207–19. doi: 10.1056/nejmoa1506348.

14. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomized, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1551–60. doi: 10.1016/s0140-6736(15)01120-4.

15. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(1):37–44. doi: 10.1182/blood-2016-03-705210.

16. Durie BGM, San Miguel J, Harousseau J-L, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467–73. doi: 10.1038/sj.leu.2404284.

17. Головкина Л.Л., Минеева Н.В., Менделеева Л.П. и др. Модификация преаналитического этапа непрямого пробы Кумбса у больных множественной миеломой при лечении даратумумабом. *Гематология и трансфузиология*. 2018;63(1):44–54. doi: 10.25837/HAT.2018.45..1.004.

[Golovkina LL, Mineeva NV, Mendeleeva LP, et al. A Modification of the pre-analytical phase of the indirect Coombs test for multiple myeloma patients treated with daratumumab. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2018;63(1):44–54. doi: 10.25837/HAT.2018.45..1.004. (In Russ)]

18. Минеева Н.В., Кробинец И.И., Бодрова Н.Н. и др. Алгоритм индивидуального подбора гемокомпонентов и проведения исследования антигенов эритроцитов и антиэритроцитарных антител в сложно диагностируемых случаях. *Методическое пособие*. СПб.: ВиТ-принт, 2018. 24 с.

[Mineeva NV, Krobinec II, Bodrova NN, et al. Algoritm individualnogo podbora gemokomponentov i provedeniya issledovaniya antigenov eritrotsitov i antierytrotsitarnykh antitel v slozhno diagnostiruemykh sluchayakh. *Metodicheskoe posobie*. (Algorithm of individual hemocomponent management and analysis of erythrocyte antigens and anti-erythrocyte antibodies used in difficult for diagnosis cases. *Methodological handbook*.) Saint Petersburg: ViT-print Publ.; 2018. 24 p. (In Russ)]