

Новое моноклональное антитело к CD38 изатуксимаб в терапии множественной миеломы: эффективность и безопасность

К.Э. Затолочина^{✉1}, С.К. Зырянов^{1,2}, Е.А. Ушкалова¹

¹ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В статье рассматривается место моноклональных антител к CD38 в терапии множественной миеломы (ММ). Особое внимание уделяется препарату изатуксимаб, впервые зарегистрированному в России в 2020 г. в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ, которые ранее получали как минимум 2 линии терапии, включая леналидомид и ингибиторы протеасом. Обсуждаются опубликованные данные исследований изатуксимаба, где демонстрируются его клиническая эффективность и безопасность в сочетании со стандартными схемами терапии рецидивирующей/рефрактерной ММ.

Ключевые слова: CD38, антитела, изатуксимаб, множественная миелома

Для цитирования: Затолочина К.Э., Зырянов С.К., Ушкалова Е.А. Новое моноклональное антитело к CD38 изатуксимаб в терапии множественной миеломы: эффективность и безопасность. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 327–331.

DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200926

REVIEW

Isatuximab, a novel anti-CD38 monoclonal antibody in the treatment of multiple myeloma: efficacy and safety

Karina E. Zatolochina^{✉1}, Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Elena A. Ushkalova¹

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital №24, Moscow, Russia

Abstract

The article discusses the place of CD38 antibodies in the treatment of multiple myeloma (MM). Special emphasis is put of isatuximab. In 2020, isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone was approved in Russia for the treatment of adult patients with MM who have received at least two lines therapies, including lenalidomide and a proteasome inhibitor. The published data from studies of isatuximab, demonstrating its clinical efficacy and safety in combination with standard treatment regimens for recurrent/refractory MM, are discussed.

Keywords: CD38, antibody, isatuximab, multiple myeloma

For citation: Zatolochina KE, Zyryanov SK, Ushkalova EA. Isatuximab, a novel anti-CD38 monoclonal antibody in the treatment of multiple myeloma: efficacy and safety. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 327–331. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200926

Введение

Множественная миелома (ММ) – злокачественное новообразование, характеризующееся мультифокальной пролиферацией неопластических плазматических клеток, ассоциированное с секрецией моноклонального иммуноглобулина, составляющее 13% среди гемопоэтических опухолей и примерно 1% всех злокачественных новообразований. Заболеваемость ММ в России на 2018 г. оценивается в 2,8 случая на 100 тыс. населения с ежегодным выявлением более 4 тыс. новых случаев [1]. В последнее 2 десятилетия терапевтические возможности лечения ММ быстро расширялись. К традиционному арсеналу, включающему кортикостероиды, алкилирующие агенты и антрациклины, наряду с высокодозной химиотерапией и аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток добавилось несколько новых

классов препаратов, таких как ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты. Вместе с тем невозможность эрадикации опухолевого клона и неминуемость развития рецидивов у большинства пациентов обуславливают неблагоприятный прогноз при ММ. Для пациентов, резистентных как к леналидомиду, так и к ингибиторам протеасом, предполагаемая медиана общей выживаемости (ОВ) составляет всего 15 мес, в связи с чем одной из наиболее сложных задач в лечении ММ остается определение наилучшего варианта для пациентов при утрате клинического ответа на терапию.

Моноклональные антитела к CD38

Эффективной и многообещающей группой препаратов, которая в последние годы существенно изменила тактику лечения как впервые диагностированной (ВДММ), так и рефрак-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Затолочина Карина Эдуардовна – канд. мед. наук, доц. каф. общей и клинической фармакологии ФГАУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-0925-0623

Зырянов Сергей Кенсаринович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии ФГАУ ВО РУДН, зам. глав. врача ГБУЗ ГКБ №24. ORCID: 0000-0002-6348-6867

Ушкалова Елена Андреевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. общей и клинической фармакологии ФГАУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-4165-1726

[✉]Karina E. Zatolochina – Cand. Sci. (Med.), Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0003-0925-0623

Sergey K. Zyryanov – D. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); City Clinical Hospital №24. ORCID: 0000-0002-6348-6867

Elena A. Ushkalova – D. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0003-4165-1726

терной/рецидивирующей ММ (PPMM), стали моноклональные антитела (МА). В 2015 г. Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) для лечения ММ были одобрены даратумумаб (анти-CD38) и элотузумаб (антитело, нацеленное на сигнальную молекулу активации лимфоцитов SLAMF7), а позднее, в 2020 г., – изатуксимаб (анти-CD38). Выбор CD38 в качестве потенциальной терапевтической мишени обусловлен его выраженной экспрессией при различных гематологических злокачественных новообразованиях [2]. CD38, обладая несколькими функциями, включая сигнальную и ферментативную, выражено экспрессируется в терминально дифференцированных нормальных и злокачественных плазматических клетках. Противоопухолевый эффект МА к CD38 связан со множеством механизмов, включая их способность индуцировать прямой апоптоз CD38+ клеток, антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (АТЗЦ), комплементзависимую цитотоксичность (КЗЦ), антителозависимую клеточную фагоцитоз (АТЗФ) опсонизированных CD38+ клеток, иммуномодуляцию за счет уменьшения регуляторных Т- и В-клеток, а также супрессорных клеток миелоидного происхождения [2].

Даратумумаб

Даратумумаб явился первым в своем классе МА к человеческому иммуноглобулину (Ig)G1 κ , которое с высокой аффинностью связывается с белком CD38, высокоэкспрессируемым на поверхности опухолевых плазматических клеток, и индуцирует их гибель [3]. Заявленная эффективность в дополнение к доказанной безопасности и высокой клинической пользе в комбинации с другими методами лечения ММ привела к нескольким одобрениям FDA и Европейского агентства лекарственных средств даратумумаба для лечения пациентов с ММ.

В ранних фазах исследований монотерапии даратумумабом продемонстрированы благоприятный профиль безопасности и обнадеживающая эффективность в отношении выживаемости при PPMM [4–6].

Результаты рандомизированных исследований III фазы даратумумаба и дексаметазона в сочетании с бортезомибом, леналидомидом, карфилзомибом в терапии PPMM [7–12] подтвердили значительное улучшение общей частоты ответа (ОЧО) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) заболевания.

В исследовании III фазы POLLUX (NCT02076009) даратумумаб изучался в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (D-Rd) в сравнении только с леналидомидом и дексаметазоном (Rd) при PPMM. В исследовании были рандомизированы 569 пациентов (D-Rd, n=286; Rd, n=283). В ходе 4-летнего последующего анализа POLLUX при медиане наблюдения 51,3 мес D-Rd значительно и достоверно увеличивал ВБП по сравнению с Rd (медиана 45,8 мес против 17,5 мес; отношение рисков – ОР 0,43; 95% доверительный интервал – ДИ 0,35–0,54; $p<0,0001$) [7–11].

В исследовании CASTOR (NCT02136134) фазы III, где оценивали даратумумаб в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном (D-Vd) по сравнению с одним бортезомибом и дексаметазоном (Vd), уровень ВБП через 12 мес составил 60,7% в группе D-Vd по сравнению с 26,9% в контрольной группе. Кроме того, ОЧО была выше в группе D-Vd по сравнению с контрольной группой (82,9% против 63,2%) [7].

В исследовании фазы II SIRIUS у пациентов с ММ, резистентной к ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам (в среднем 5 линий предшествующей терапии: бортезомиб – 99%, леналидомид – 99%, помалидомид – 63%, карфилзомиб – 50% пациентов) ОЧО составила 29,2% (n=106). Время до ответа и медиана ВБП составили 1,0 и 3,7 мес соответственно. Общая 12-месячная выживаемость составила 64,8%, а медиана ОБ – 17,5 мес [3]. Монотерапия даратумумабом в дозе 16 мг/кг в целом в клинических испытаниях переносилась хорошо. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были инфузионные реакции (ИР). Другими часто сообщаемыми НЯ были диарея (14%), инфекция верхних дыхательных путей (17%) и одышка (14%). Серьезные НЯ наблюдались у 33% пациентов. В исследовании II фазы ИР наблюдались у 42,5% пациентов, получавших даратумумаб в дозе 16 мг/кг, большинство из них было 1 или 2-й сте-

пени тяжести во время 1-й инфузии. Другими наиболее частыми ($\geq 20\%$) НЯ были усталость (39,6%), анемия (33,0%), тошнота (29,2%), тромбоцитопения (25,5%), боль в спине (22,6%), нейтропения (22,6%) и кашель (20,8%) [3].

В России даратумумаб был зарегистрирован в 2017 г. (РУ ЛП-004367) и может применяться в следующих схемах: в составе комбинированной терапии в индукции у пациентов с ВДММ, подходящих для трансплантации; у пациентов с ВДММ, не подходящих для трансплантации; у пациентов с ММ, получавших 1 предшествующую линию терапии; в монотерапии у пациентов с PPMM, ранее получавших иммуномодулирующие препараты и ингибиторы протеасом.

Изатуксимаб

Изатуксимаб – новое антитело к CD38, которое избирательно связывается со специфическим эпитопом CD38 [13]. Изатуксимаб, как и даратумумаб, может воздействовать на опухолевые клетки с помощью комбинации механизмов, включая АТЗЦ, АТЗФ, КЗЦ. На доклинических моделях было показано, что, так же как и даратумумаб, изатуксимаб проявляет иммуномодулирующие эффекты за счет уменьшения количества регуляторных Т-клеток. Однако по сравнению с другими анти-CD38 антителами изатуксимаб также может вызывать прямой апоптоз посредством Fc-независимого механизма и является мощным ингибитором ферментативной активности CD38, которая может влиять на передачу сигналов Ca²⁺ (табл. 1) [2].

В 2019 г. на ежегодном собрании Американского общества клинической онкологии и Европейского общества гематологии были представлены первоначальные положительные результаты многоцентрового рандомизированного исследования III фазы ICARIA-MM (NCT02990338), сообщаящие о преимуществах комбинации изатуксимаба с помалидомидом и дексаметазоном (I-Pd) в сравнении с помалидомидом и дексаметазоном (Pd) у пациентов с PPMM [14, 15]. В исследование были включены в общей сложности 307 пациентов, у которых медиана числа линий предшествующей терапии была 3 (диапазон 2–11), из которых 94% были резистентными к леналидомиду, 60% – к леналидомиду при последней линии терапии, 77% – к ингибиторам протеасом и 72% – к ингибиторам протеасом и леналидомиду. Изатуксимаб вводился в дозе 10 мг/кг внутривенно каждую неделю в течение первых 4 нед, затем каждые 2 нед, пероральный помалидомид – в дозе 4 мг в дни 1–21 каждого цикла и дексаметазон перорально или внутривенно в дозе 40 мг (20 мг для пациентов ≥ 75 лет) в 1, 8, 15 и 22-й дни в каждом цикле. Исследование показало, что I-Pd увеличивал ВБП на 5 мес по сравнению с Pd (ОР 0,596; 11,53 мес против 6,47 мес; 95% ДИ 0,44–0,81; $p=0,001$), и ОЧО также была значительно выше для I-Pd по сравнению с Pd (60% против 35%; $p<0,0001$). Триплетный режим также продемонстрировал значительно более высокую частоту очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) и большую продолжительность ответа по сравнению с группой Pd (32% против 9%; $p<0,0001$). В промежуточном анализе медиана ОБ не была достигнута ни в одной из групп лечения (ОР 0,687; 95% ДИ 0,461–1,023; $p=0,0631$). Пациенты в группе I-Pd имели бо-

Таблица 1. Механизм действия антител к CD38
(N. van de Donk и соавт. в модификации) [2]
Table 1. Mechanisms of action of CD38 antibodies [2]

МА	Изатуксимаб	Даратумумаб
Происхождение, изотип	Химерный IgG1 κ	Человеческий IgG- κ
КЗЦ	+	+++
АТЗЦ	++	++
АТЗФ	++	+++
Прямой апоптоз	++	-
Апоптоз, обусловленный перекрестным связыванием	+++	+++
Модулирующая экзоферментная функция	+++	+

более глубокие ответы, чем пациенты в группе Pd, что коррелировало с более длительными ВБП и ОВ. Медиана времени до наступления частичного ответа или более лучшего ответа составила 35 и 58 дней соответственно [14]. Выявлена большая эффективность у пациентов в группе I-Pd с почечной недостаточностью (ПН) против группы Pd [16]: медиана ВБП у пациентов с ПН составила 9,5 и 3,7 мес (ОР 0,5), ОЧО – 56 и 24,5%, частота полных почечных ответов – 71,9 и 38,1%, частота устойчивых полных почечных ответов (длительностью >60 дней) – 31,3 и 19% соответственно. Триплет I-Pd продемонстрировал превосходство по эффективности в группе высокого цитогенетического риска: медиана ВБП – 7,5 и 3,7 мес (ОР 0,66; 95% ДИ 0,30–1,28), ОР для ВБП у пациентов с высоким цитогенетическим риском статистически не отличалась от ОР (0,62) для пациентов со стандартным цитогенетическим риском ($p=0,999$) [17]. Также выявлена лучшая эффективность триплета I-Pd по сравнению с Pd у пациентов с экстрамедуллярными плазмодитомами: 12-месячная ОВ составила 71 и 23% соответственно, а частота объективного ответа – 50 и 10% соответственно [18].

Добавление изатуксимаба к схеме терапии не сопровождалось увеличением частоты отмены терапии и изменениями в качестве жизни (по опроснику QLQ-30) [16]; а в обеих прогностически неблагоприятных подгруппах пациентов с РРММ (тяжело предлеченных – более 3 линий предшествующей терапии и у пациентов с ПН) качество жизни, связанное с состоянием здоровья, лучше поддерживалось на триплете I-Pd по сравнению с дуэтом Pd [19].

Отдельного внимания заслуживает анализ данных не только эффективности, но и безопасности комбинации I-Pd у пациентов с ПН, так как нарушения функций почек часто встречаются в популяции пациентов с ММ и связаны как с самим заболеванием, так и с назначаемой терапией. Согласно данным подгруппового анализа в исследовании ICARIA-MM [16] у пациентов с ПН медиана полученных циклов терапии не отличалась от таковой у пациентов без ПН и составила соответственно 10 циклов (1–18) против 10 циклов (1–19) [16]. Частота НЯ, впервые возникших или ухудшившихся после начала исследуемой терапии ≥ 3 -й степени тяжести, была сравнимой у пациентов с ПН и без нее (90,7% против 86%) в группе пациентов, получавших I-Pd. В целом в группе пациентов, получающих I-Pd, частота серьезных НЯ, впервые возникших или

ухудшившихся во время лечения, была выше, чем в группе Pd (77,8% против 59,6%). Однако показатели событий на 1 пациенто-год, скорректированные на длительность экспозиции (длительность терапии), близки в обеих группах пациентов (I-Pd – 1,90, Pd – 1,94).

Превосходство комбинации с изатуксимабом по ВБП отмечено во всех изучаемых подгруппах (включая группы неблагоприятного прогноза: пациенты с высоким цитогенетическим риском, старше 75 лет, с нарушением функции почек, с наличием экстрамедуллярных плазмодитом, рефрактерные к леналидомиду, рефрактерные к леналидомиду и к ингибиторам протеасом), а также пациентов из Восточной Азии (включая пациентов из Японии) [17–22]. ИР на изатуксимаб были зарегистрированы у 38,2% пациентов, из них 2,6% относились к 3–4-й степени. НЯ 3-й степени наблюдались у 86,8% пациентов, получавших I-Pd, по сравнению с 70,5% пациентов, получавших контроль. Наиболее частыми НЯ 3-й степени были инфекции и нейтропения. Частота полной отмены терапии вследствие НЯ, связанных с лечением, была выше в группе Pd по сравнению с I-Pd: 12,8 и 7,2% соответственно [14].

На основе результатов III фазы ICARIA-MM в 2020 г. изатуксимаб был впервые одобрен FDA в сочетании с помалидомидом и дексаметазоном для взрослых пациентов с ММ, которые получили 2 предшествующих режима терапии, включающих леналидомид и ингибитор протеасом. В России по тому же показанию изатуксимаб впервые был зарегистрирован в августе 2020 г.

В настоящее время изатуксимаб оценивается в нескольких продолжающихся клинических исследованиях III фазы в сочетании с существующими стандартными методами лечения для пациентов с РРММ и пациентов с ММ, ранее не получавших лечения (табл. 2). Текущее исследование фазы III IKEMA (NCT03275285), включающее 302 участника с РРММ для оценки клинического преимущества изатуксимаба в сочетании с карфилзомибом и дексаметазоном (I-Kd) по сравнению с одним карфилзомибом и дексаметазоном (Kd), продемонстрировало статистически значимое улучшение ВБП с клинически значимым улучшением глубины ответа в группе I-Kd [23, 24]. При среднем периоде наблюдения 20,7 мес медиана ВБП для I-Kd не была достигнута по сравнению с 19,15 мес для Kd [ОР 0,531 (99% ДИ 0,318–0,889); $p=0,0007$]. ОЧО для I-Kd составила 86,6% против 82,9% для Kd

Таблица 2. Клинические исследования, оценивающие эффективность изатуксимаба в комбинации с другими препаратами у пациентов с ММ
Table 2. Clinical trials evaluating the efficacy of isatuximab in combination with other agents

Клиническое исследование (ClinicalTrials.gov)	Фаза	Терапия	Пациенты
NCT02990338 (ICARIA-MM)	III	Изатуксимаб + помалидомид + дексаметазон (I-Pd) против помалидомид + дексаметазон (Pd)	РРММ у пациентов после 2 и более линий терапии, включая леналидомид и ингибиторы протеасом
NCT03275285 (IKEMA)	III	Изатуксимаб + карфилзомиб + дексаметазон (I-Kd) против карфилзомиб + дексаметазон (Kd)	РРММ у пациентов, получавших 1–3 предшествующих линий терапии
NCT03319667 (IMROZ)	III	Изатуксимаб + бортезомиб, леналидомид + дексаметазон (I-VRd) против бортезомиб, леналидомид + дексаметазон (VRd)	ВДММ у пациентов, не подходящих для трансплантации
NCT03617731 (GMMG HD7)	III	Изатуксимаб + леналидомид + бортезомиб + дексаметазон (I-VRd) с последующей поддерживающей терапией леналидомидом	ВДММ у пациентов, подходящих для трансплантации
NCT03104842	II	Изатуксимаб + карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон (I-KRd)	ВДММ с цитогенетическим профилем высокого риска
NCT01084252	I/II	Изатуксимаб + дексаметазон	РРММ
NCT03194867	I/II	Изатуксимаб + цемиплимаб	РРММ у пациентов после 3 и более линий терапии
NCT04083898	I/II	Изатуксимаб + бендамустин + преднизон	Пентарефрактерная ММ
NCT01749969	Ib	Изатуксимаб + леналидомид + дексаметазон	РРММ
NCT0233285	I	Изатуксимаб + карфилзомиб	РРММ у пациентов после 2 и более линий терапии
NCT02513186	I	Изатуксимаб + бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон (I-VCd); изатуксимаб + бортезомиб + леналидомид + дексаметазон (I-VRd)	ВДММ у пациентов, не подходящих для трансплантации
NCT04045795	I	Изатуксимаб внутривенно + помалидомид + дексаметазон; изатуксимаб подкожно + помалидомид + дексаметазон	РРММ

($p=0,1930$). Частота ОХЧО составляла 72,6% для I-Kd по сравнению с 56,1% для Kd ($p=0,0011$). Уровень полного ответа составил 39,7% для I-Kd против 27,6% для Kd. Частота МОБ-негативного (МОБ – минимальная остаточная болезнь) ответа была существенно выше в группе изатуксимаба: I-Kd – 29,6% и Kd – 13,0% (пациенты с \geq ЧР), 41,4% и 22,9% (\geq ОХЧО). Появившиеся после лечения серьезные НЯ для I-Kd и Kd составили 59,3 и 57,4% соответственно.

У пациентов с ВДММ изатуксимаб оценивается в исследовании III фазы IMROZ (NCT03319667) в сочетании со стандартной схемой лечения триплетом бортезомиб, леналидомид и дексаметазон (I-VRd) в сравнении только со стандартной схемой этим триплетом (VRd) [25]. Первичная конечная точка – ВВП, а предполагаемая дата завершения – декабрь 2022 г.

Исследование I фазы изатуксимаба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (NCT01749969) продемонстрировало клиническую активность и хорошую переносимость в продолжающемся открытом многоцентровом исследовании фазы Ib с увеличением дозы у пациентов с РРММ, ранее получавших лечение [26]. В исследование были включены 57 пациентов со средним показателем предыдущих линий 5 (диапазон 1–12), из них 83% – пациенты, рефрактерные к предыдущей терапии леналидомидом. Пациенты получали 28-дневные циклы изатуксимаба (3–10 мг/кг каждые 2 нед или 10 или 20 мг/кг еженедельно в течение 4 нед и каждые 2 нед после этого) с леналидомидом (25 мг в дни 1–21) и дексаметазоном (40 мг еженедельно); средняя продолжительность лечения составляла 36,4 нед. В популяции, в которой оценивалась эффективность ($n=52$), ОЧО составляла 56%, медиана ВВП – 8,5 мес, а частота ВВП через 12 мес – 38,9% [26]. Максимально переносимая доза изатуксимаба не была достигнута. Наиболее частыми НЯ, связанными с изатуксимабом, были ИР (56%).

В настоящее время в нескольких исследованиях оценивается роль изатуксимаба как более ранней линии терапии у пациентов с ВДММ. К ним относятся 2 исследования 1-й линии с применением бортезомиба, леналидомида и дексаметазона. Изатуксимаб также оценивается в комбинации с карфилзомибом, леналидомидом и дексаметазоном у пациентов с ВДММ с высоким риском, стратифицированных по критериям трансплантации (NCT03104842) [27].

В сочетании с бортезомибом, циклофосфамидом и дексаметазоном (I-VCd) или бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (I-VRd) изатуксимаб изучается у пациентов с ВДММ, которые не подходят для трансплантации или решили не проходить трансплантацию (NCT02513186) [28]. По состоянию на 18 ноября 2019 г. данные свидетельствуют о хорошей переносимости изатуксимаба в сочетании с VRd или VCd, наиболее частыми НЯ любой степени являются запор, ИР, диарея и периферическая сенсорная нейропатия. НЯ 3–4-й степени были зарегистрированы у 46% пациентов в группе I-VRd и 65% пациентов в группе I-VCd. Обновленные результаты показали, что ОЧО составляет 100% в когорте I-VRd и 93,3% в когорте I-VCd. Ни у одного пациента не наблюдалось прогрессирования при среднем периоде наблюдения 21 и 37 мес, что свидетельствует о высокой эффективности этих режимов.

симости изатуксимаба в сочетании с VRd или VCd, наиболее частыми НЯ любой степени являются запор, ИР, диарея и периферическая сенсорная нейропатия. НЯ 3–4-й степени были зарегистрированы у 46% пациентов в группе I-VRd и 65% пациентов в группе I-VCd. Обновленные результаты показали, что ОЧО составляет 100% в когорте I-VRd и 93,3% в когорте I-VCd. Ни у одного пациента не наблюдалось прогрессирования при среднем периоде наблюдения 21 и 37 мес, что свидетельствует о высокой эффективности этих режимов.

Заключение

За последнее десятилетие парадигма лечения РРММ заметно эволюционировала, при этом большее внимание уделялось триплетам, чем двойным комбинациям и даже использованию для контроля заболевания схем с 4 или 5 препаратами. Для оценки степени синергетической эффективности, но без перекрывающейся токсичности продолжается множество исследований новых комбинаций. МА стали ключевым дополнением в этой области, после того как даратумумаб продемонстрировал преимущества в сочетании со стандартными схемами в лечении как ВДММ, так и РРММ. В контексте индукционной терапии у пациентов, подходящих для трансплантации, большое значение имеют результаты изучения новых 4-компонентных схем, включающих МА, которые, вероятно, станут краеугольным камнем новых алгоритмов лечения и уже включены (D-VTd и D-VRd) в рекомендации National Comprehensive Cancer Network [29]. Схемы, содержащие МА, стали стандартной терапией 1-й линии у пациентов, которые не подходят для трансплантации. Прогрессивный рост числа пациентов, резистентных к леналидомиду или к леналидомиду и ингибиторам протеасом во время рецидива, и недостаточная эффективность существующей терапии для данной популяции пациентов стимулировали разработку нескольких схем, ориентированных на эту популяцию пациентов, и, как и в случае 1-й линии терапии, использование МА стало частью большинства этих комбинаций. Полученные на сегодняшний день данные позволяют предположить, что изатуксимаб хорошо сочетается со стандартными схемами терапии как с точки зрения эффективности, так и с точки зрения безопасности, а регистрация комбинации изатуксимаба с помалидомидом и дексаметазоном теперь предоставляет пациентам еще один вариант контроля РРММ у пациентов, ранее получивших терапию ингибиторами протеасом и леналидомидом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Malignant tumors of Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. AD Kaprin, VV Starinskii, GV Petrova. Moscow: P. Hertsens Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, 2019 (in Russian)].
2. Van de Donk N, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood*. 2018;131:13-29. DOI:10.1182/blood-2017-06-740944
3. McKeage K. Daratumumab: First Global Approval. *Drugs*. 2016;76(2):275-81. DOI:10.1007/s40265-015-0536-1
4. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373:1207-19. DOI:10.1056/NEJMoa1506348
5. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387:1551-60. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01120-4
6. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pre-treated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128:37-44. DOI:10.1182/blood-2016-03-705210
7. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. CASTOR Investigators. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:754-66. DOI:10.1056/NEJMoa1606038
8. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica*. 2018;103:2079-87. DOI:10.3324/haematol.2018.194118
9. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. POLLUX Investigators. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:1319-31. DOI:10.1056/NEJMoa1607751
10. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica*. 2018;103:2088-96. DOI:10.3324/haematol.2018.194282
11. Bahls NJ, Dimopoulos MA, White DJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020;34:1875-84. DOI:10.1038/s41375-020-0711-6
12. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2020;396:186-97. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30734-0
13. Dhillon S. Isatuximab: First Approval. *Drugs*. 2020;80:905-12. DOI:10.1007/s40265-020-01311-1
14. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10214):2096-107. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32556-5
15. Richardson PG, Attal M, Campana F, et al. Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design. *Future Oncol*. 2018;14(11):1035-47. DOI:10.2217/fo-2017-0616
16. 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;35:562-72. DOI:10.1038/s41375-020-0868-z
17. Harrison SJ, Richardson PG, Alegre A, et al. Efficacy of isatuximab/pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA-MM high-risk cytogenetics subgroup analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia*. 2019;19(10 Suppl.):e33. DOI:10.1016/j.clml.2019.09.049
18. Beksac M, Richardson PG, Unal A, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and soft-tissue plasmacytomas: ICARIA-MM subgroup analysis. *EHA. 2020*:abstract #EP978. Available at: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/294895/meral.beksac.isatuximab.plus.pomalidomide.and.dexamethasone.in.patients.with.html?listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dicaia>. Accessed: 30.03.2021.

19. Dimopoulos M, Campana F, Bury DP, et al. Health-related quality of life in heavily pre-treated and renally impaired patients with relapsed/refractory multiple myeloma receiving isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone: ICARIA-MM study. *EHA*. 2020;abstract #EP1028. Available at: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/293518/meletios.dimopoulos.health-related.quality.of.life.in.heavily.pre-treated.and.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dquality+of+life>. Accessed: 30.03.2021.
20. Schjesvold FH, Richardson PG, Attal M, et al. Efficacy of isatuximab with pomalidomide and dexamethasone in elderly patients with relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIAMM subgroup analysis. *Blood*. 2019;134(Suppl.):1893. DOI:10.1182/blood-2019-128010
21. Dimopoulos MA, Leleu X, Moreau P, et al. Effect of isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone on renal impairment in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA-MM study subgroup analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia*. 2019;19(10 Suppl.):e254. DOI:10.1016/j.clml.2019.09.420
22. Ikeda T, Sunami K, Huang SY, et al. Efficacy and safety of isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in East Asian patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a subgroup analysis of ICARIA-MM study. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl. 9):ix92. DOI:10.1093/annonc/mdz427.003
23. Moreau P, Dimopoulos MA, Yong K, et al. Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. *Future Oncol*. 2020;16(2):4347-58. DOI:10.2217/fon-2019-0431
24. Moreau P, Dimopoulos MA, Yong K, et al. Isatuximab Plus Carfilzomib and Dexamethasone Vs Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (IKEMA): Interim Analysis of a Phase 3, Randomized, Open-Label Study. 62nd ASH Annual Meeting and Exposition. 2020. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper134573.html>. Accessed: 30.03.2021.
25. Orlowski RZ, Goldschmidt H, Cavo M, et al. Phase III (IMROZ) study design: Isatuximab plus bortezomib (V), lenalidomide (R), and dexamethasone (D) vs VRd in transplant-ineligible patients (PTS) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). *JCO*. 2018;36:TPS8055. DOI:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS8055
26. Martin T, Baz R, Benson DM, et al. A phase 1b study of isatuximab plus lenalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017;129(25):3294-303. DOI:10.1182/blood-2016-09-740787
27. Asemisen AM, Autenrieth S, Bieber K, et al. Prospective monitoring of immune signatures in newly diagnosed high risk multiple myeloma patients under treatment with isatuximab, carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (I-KRD): first results of the GMMG-CONCEPT trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia*. 2019;19(10 Suppl.):e141-2. DOI:10.1016/j.clml.2019.09.236
28. Ocio EM, Bringhen S, Oliva S, et al. A phase Ib study of isatuximab in combination with bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (VCDI) in patients with newly diagnosed multiple myeloma non-eligible for transplantation. *Blood*. 2017;130(Suppl.):3160. DOI:10.1182/blood.V130.Suppl_1.3160.3160
29. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(12):1685-717. DOI:10.6004/jnccn.2020.0057

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU