

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИ-CD38 АНТИТЕЛ В ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Р.М. РАМАЗАНОВА¹, З.Д. ДУШИМОВА², Б.А. БАБАШОВ³,
М.Б. КУДАЙБЕРГЕН¹, Г.Т. КАДЫРОВА¹

¹НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан;

²НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан;

³КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №7», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Прорыв в лечении множественной миеломы (ММ) связан с началом использования моноклональных антител, которые значительно повышают частоту общего ответа (ЧОО) и улучшают выживаемость без прогрессирования (ВБП). Комбинированные схемы с моноклональными антителами (МА) и иммуномодуляторами демонстрируют высокую эффективность у пациентов с ММ, в том числе и с рецидивирующей и рефрактерной ММ.

Цель исследования – изучение эффективности использования анти-CD38 моноклонального антитела у пациентов с множественной миеломой после одной или/и нескольких предшествующих линий терапии другими классами препаратов.

Методы: Проведен ретроспективный анализ медицинских данных 22 пациентов с рефрактерной или рецидивирующей формой ММ, получавших анти-CD 38 МА в период с февраля 2018 по ноябрь 2023 года. Пациенты получали препарат как в монотерапии, так и в комбинации с другими агентами. Оценка эффективности проводилась с использованием критериев Международной рабочей группы по миеломе (IMWG).

Результаты: ЧОО на лечение препаратом анти-CD 38 МА составила 59,1%. Общая выживаемость через два года составила 100%, к концу периода анализа – 95%. Прогрессирование заболевания наблюдалось у 22,7% пациентов. Профиль безопасности был допустимым, с преобладанием легких и умеренных побочных эффектов, включая тромбоцитопению, анемию и нейтропению.

Заключение: Препарат анти-CD 38 МА является эффективным средством для лечения пациентов с рефрактерной или рецидивирующей формой ММ, прошедших несколько линий предшествующей терапии. Лечение с использованием МА анти-CD -38 приводит к значительному улучшению клинических результатов и ВБП. Эти данные поддерживают целесообразность использования анти-CD 38 МА в терапии ММ и необходимость дальнейшего изучения его комбинированных режимов и факторов, предсказывающих лучший ответ на терапию.

Ключевые слова: множественная миелома, рецидивирующая/рефрактерная множественная миелома, анти-CD38 антитела, моноклональные антитела (МА), даратумумаб, эффективность лечения.

Введение: Множественная миелома (ММ) – неопластическое заболевание кроветворной системы, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией плазматических клеток костного мозга. Пролiferация моноклональных плазматических клеток в костном мозге нарушает нормальный процесс кроветворения, что приводит к анемии. Кроме того, злокачественные плазматические клетки секретируют моноклональный иммуноглобулин, так называемый парапротеин или М-белок, и инфильтрируют другие жизненно важные органы [1]. Следует отметить, что ММ является самым длительно диагностируемым видом онкологических заболеваний в мире, в виду различного спектра клинических симптомов, в частности болей в спине и костях, что зачастую приводит к позднему обращению к специалистам онкологам и гематологам [2].

ММ составляет 1-2% всех онкологических заболеваний и около 17% всех онкогематологических патологий. В мире ежегодно регистрируется более 180 000 случаев заболевания и 121 000 смертей от ММ среди мужчин и женщин всех возрастов [3]. Заболеваемость у мужчин выше, чем у женщин, рядом авторов отмечены этнические и расовые отличия, например, у лиц афроамериканского

происхождения ММ встречается в два раза чаще [4-7]. По данным National Cancer Institute, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) при ММ в 2013-2019 годах составила 59,8% [8].

Благодаря применению ингибиторов протеасом, иммуномодулирующих препаратов, моноклональных антител (МА) и новых методов терапии, за последние десятилетия значительно повысилась выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость пациентов с множественной миеломой [1, 9]. Одним из эффективных препаратов для лечения ММ является МА IG1kappa, которое связывается с гликопротеином CD 38 [10]. CD38 вызывает адгезию клеток и выброс цитокинов и высоко экспрессируется на поверхности миеломных клеток, что делает его мишенью для МА IG1kappa.

Одним из начальных показаний к применению МА являлась монотерапия даратумумабом у предлеченных пациентов с ММ, получивших несколько предшествующих линий терапии, включая ингибиторы протеасом и иммуномодуляторы, а также у пациентов рефрактерных к ингибиторам протеасом и иммуномодуляторам [11]. Ретроспективный анализ 34 случаев с первичным и повторным применением МА и иммуномодуляторов у пациентов, ранее получавших лечение этими препа-

ратами и являющимися рефрактерными к ним, и у пациентов, ранее не получавших препараты этих групп показал, что использование МА в комбинации с иммуномодуляторами было эффективно не только у пациентов, не принимавших эти агенты, но и продемонстрировало клинический ответ у трети пациентов, получавших повторное лечение этими препаратами [12]. Данные клинического исследования, в котором изучалась эффективность монотерапии анти-CD38 МА показали частоту общего ответа (ЧОО) в 31% случаев и медиану ОВ – 20,1 месяцев [13]. Также, по данным клинического исследования 2-фазы SIRIUS, в котором оценивается эффективность МА в качестве монотерапии, ЧОО составила 30,4%, средняя ОВ – 20,5 месяцев [14, 15]. В двух клинических исследованиях 3-фазы (CASTOR и CANDOR) проводилась оценка эффективности использования МА в комбинации с ингибиторами протеасом у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной формой ММ. Окончательный анализ ОВ в 6-летнем наблюдении за пациентами, получавшими даратумумаб в исследовании CASTOR, показал, что ОВ была значительно выше в группе с МА Ig1kappa, а средняя ОВ в этой группе составила 49,6 месяцев, в контрольной группе – 38,5 месяцев [16]. По данным окончательного анализа исследования CANDOR, выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов, получавших схему лечения с МА IgG1k, составила 28,4 месяца после наблюдения продолжительностью 50 месяцев в сравнении с контрольной группой (15,8 месяцев) [17]. В аналогичном исследовании POLLUX с применением МА в комбинации с иммуномодуляторами 12-месячная ВБП составила 64,8%, а ЧОО – 92,9% [18].

Результаты приведённых выше исследований по применению МА, направленных на CD38, при лечении пациентов с ММ, показали эффективность различных схем терапии, при этом в целом необходимо дальнейшее изучение эффективности использования анти-CD38 МА у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей формой ММ [11-18].

Цель исследования – изучение эффективности использования анти-CD38 МА (даратумумаба) у пациентов с множественной миеломой после одной или/и нескольких предшествующих линий терапии другими классами препаратов.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ медицинских данных 22 пациентов с ММ, состоящих на учете в КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №7» города Алматы, с 1 и более предшествующими линиями терапии, получавших даратумумаб в монотерапии и/или в комбинации с другими агентами в период с февраля 2018 года по ноябрь 2023г.

В исследование были включены 9 мужчин и 11 женщин. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил 62±11,9 года, при этом 50% из них были старше 65 лет. В исследуемую группу вошли 59% женщин и 41% мужчин. Время от постановки диагноза до начала терапии МА Ig1kappa варьировалось от 3 до 62 месяцев, со средней медианой 30,3 месяцев. Важно отметить, что 50% пациентов получали более трех линий терапии до начала лечения МА, а все пациенты получали ингибиторы протеасом. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика и рефрактерный статус пациентов, включенных в исследование (n=22)

Показатель	Значение, n (доля, %)
Число пациентов	22 (100)
Медиана возраста при включении в исследование, год (диапазон)	62 (38-87)
Возраст >65 лет	11 (50)
Пол	
Мужчины	9 (41)
Женщины	13 (59)
Время с постановки диагноза до начала терапии даратумумабом, мес. (диапазон)	30,3 (3-62)
Среднее количество предшествующей терапии (диапазон)	3,3 (1-6)
>3 линий предшествующей терапии	11 (50)
Предшествующая аутологическая трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	2 (9,1)
Предшествующая терапия ингибиторами протеасом	22 (100)
Предшествующая терапия иммуномодуляторами	12 (54,4)

Схема лечения: В качестве монотерапии пациенты получали Даратумумаб в дозе 16 мг/кг в/в или 1800 мг п/к 1 раз в неделю в 1-8 недели, 1 раз в 2 недели в 9-24 недели, 1 раз в 4 недели с 25 недели и далее до прогрессирования или до развития непереносимости.

В случаях комбинированной терапии с другими агентами, использовались следующие дозировки препаратов:

Даратумумаб – 16 мг/кг в/в или 1800 мг п/к 1 раз в неделю в 1-8 недели, 1 раз в 2 недели в 9-24 недели, 1 раз в 4 недели с 25 недели и далее до прогрессирования или до развития непереносимости.

Бортезомиб – 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1,4,8,11 (циклы 1-8).

Леналидомид – 25 мг внутрь, дни 1-21.

Помалидомид – 4 мг один раз в день перорально в дни 1-21.

Дексаметазон – 20 мг внутрь или в/в, дни 1,2,4,5,8,9,11,12 (циклы 1-8) при использовании с бортезомибом, либо Дексаметазон 40 мг внутрь или в/в ежедневно при использовании с леналидомидом/помалидомидом [19].

Для оценки ответа использовались критерии Международной рабочей группы по миеломе (IMWG) [20]. Частоту общего ответа (ЧОО) получали с помощью достижения пациентами строгого полного ответа, полного объективного ответа, очень хорошего частичного объективного ответа, частичного объективного ответа, минимального ответа и стабилизации процесса. ОВ определяли как время с момента постановки на учет до

смерти по любой причине. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) была определена как время от начала лечения препаратом MA IG1карра до прогрессирования заболевания или смерти по любой причине. Анализ ОВ и ВБП проводился по методу Каплана-Майера. Для проведения статистического анализа была использована программа MedCalc (MedCalc Software, Бельгия).

Результаты: По данным нашего исследования ЧОО пациентов с ММ на лечение даратумумабом составила

59,1%. Из них, 13,6% пациентов достигли полного объективного ответа, 18,2% – очень хорошего частичного ответа, и 13,6% – частичного ответа. У 13,6% пациентов отмечен минимальный ответ. Однако у 22,7% пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания, включая пациентов, перенесших аутологическую трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Распределение пациентов в зависимости от ответа на терапию MA IG1карра представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Частота ответа на лечение анти-CD 38 МА

Ответ на терапию анти- CD 38 МА	Количество пациентов	
	Абс.	%
Частота общего ответа	13	59,1
Строгий полный ответ	0	0
Полный объективный ответ	3	13,6
Очень хороший объективный частичный ответ	4	18,2
Частичный объективный ответ	3	13,6
Минимальный ответ	3	13,6
Стабилизация заболевания	2	9,1
Прогрессирование заболевания	5	22,7
Смерть	2	9,1
Общая выживаемость		95,45
Выживаемость без прогрессирования		72,73

ОВ через два года наблюдения составила 100%, а к концу периода наблюдения снизилась до 95% (рисунок 1).

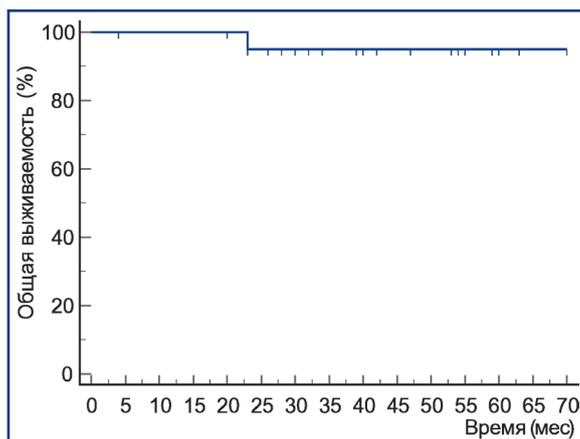


Рисунок 1 – Общая выживаемость пациентов на терапии даратумумабом (n=22)

Следует отметить, что у пациентов с аутоТГСК в анамнезе ОВ составила 100%, однако у 50% из них произо-

шло прогрессирование заболевания на фоне терапии MA IG1карра в среднем через 2 года наблюдения (рисунок 2).

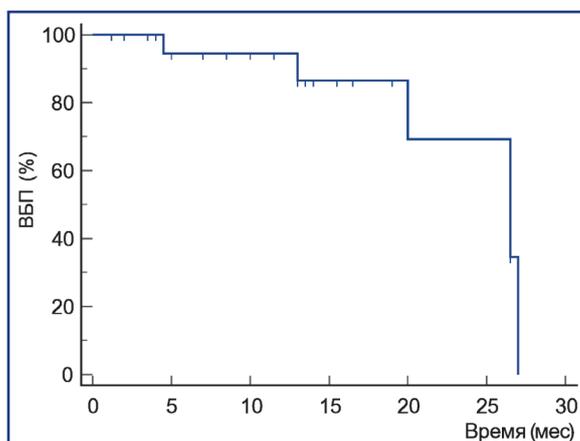


Рисунок 2 – Выживаемость без прогрессирования (ВБП) пациентов на терапии даратумумабом (n=22)

Полученные результаты подчеркивают значимость даратумумаба как эффективного средства для управления рефрактерными или рецидивирующими формами заболевания. Высокие показатели ЧОО и ВБП указывают на потенциал данного препарата в улучшении долгосрочных исходов для пациентов.

Профиль безопасности: У 72.8% пациентов наблюдались нежелательные реакции на лечение с применением даратумумаба. Как видно из таблицы 3, наиболее частыми побочными проявлениями терапии анти-CD38 МА были тромбоцитопения (9 пациентов) и анемия (7 пациентов). Нейтропения наблюдалась у 5

пациентов, инфекционные осложнения у 2 пациентов, а тяжелая нейтропения с лихорадкой – у одного пациента, что потребовало временного прекращения лечения. Реакция на инфузию отмечалась у 3 пациентов только при первом введении препарата и не требовала терапевтического вмешательства. Данный профиль безопасности подтверждает, что препарат анти-CD 38 МА является относительно безопасным препаратом, с преобладанием легких и умеренных побочных эффектов. Частота серьезных нежелательных явлений была низкой, и большинство реакций не требовали значительных изменений в терапии.

Таблица 3 – Наиболее распространенные нежелательные явления, связанные с лечением анти-CD38 МА

Нежелательные явления, связанные с лечением анти-CD38 МА	Общее количество пациентов	
	Абс.	%
Нейтропения	5	22,7
Анемия	7	31,8
Тромбоцитопения	9	40,9
Пневмония	1	4,5
Инфекции	2	9,1
Реакция на инфузию	3	13,6

Обсуждение: Результаты проведенного исследования демонстрируют, что препарат МА IG1kappa является эффективным средством для лечения пациентов с рефрактерной или рецидивирующей формой заболевания, в том числе получивших 3 и более линий предшествующей терапии, включая аутоТГСК в анамнезе [21,22]. Анализ данных ретроспективного исследования 22 пациентов показал, что использование анти-CD38 МА как в монотерапии, так и в комбинации с другими агентами приводит к значительному улучшению клинических результатов, включая высокие показатели ЧОО и ВБП. Профиль безопасности препарат МА был допустимым, с преобладанием нежелательных реакций легкой и средней степени тяжести, не требующих прекращения лечения. Данные нашего исследования коррелируют с мировыми данными терапии рефрактерной и рецидивирующей ММ с применением различных схем лечения с включением МА IG1kappa.

Исследования эффективности применения препарата МА в комбинации с ингибиторами протеасом и иммуномодуляторами у пациентов с впервые выявленной ММ показали значительное улучшение ВБП, достижения полного ответа и отрицательного результата минимальной резидуальной болезни у пациентов, получавших даратумумаб, в сравнении с контрольной группой [21-24]. Полученные данные подтверждают целесообразность использования даратумумаба не только у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами заболевания, но и в качестве первой линии терапии для улучшения показателей клинического ответа и выживаемости пациентов.

Заключение: Эффективность применения даратумумаба в лечении ММ в настоящий момент не вызывает сомнения. Использование анти-CD38 моноклональных препаратов в первой линии терапии демонстрирует улучшение показателей ОБ и ВБП. Данные многочисленных исследований так же подтверждают потенциал для расширения показаний, в том числе в виде комбинированных режимов с даратумумабом. Анализ

результатов применения даратумумаба в комбинированных режимах может представить дополнительные доказательства его эффективности и безопасности, что позволит еще шире использовать этот препарат в клинической практике. Кроме того, заслуживают внимания дальнейшие исследования по выявлению факторов, определяющих ответ на терапию и возможные неудачи, что поможет в персонализации лечения и улучшении исходов для пациентов с ММ.

Список использованных источников:

1. Yang P., Qu Y., Wang M., Chu B., Chen W., Zheng Y., Niu T., Qian. Zh. Pathogenesis and treatment of multiple myeloma // *MedComm.* – 2022. – Vol. 3. – Art. no. e146. <https://doi.org/10.1002/mco2.146/>
2. Smith L., Carmichael J., Cook G., Shinkins B., Neal R.D. Diagnosing myeloma in general practice: how might earlier diagnosis be achieved // *Brit. J. Gen. Pract.* – 2022. – Voll. 72 (723). – P. 462-463. <https://doi.org/10.3399/bjgp22X720737>
3. World Health organization, International agency for research on cancer. *Global cancer observatory 2022* [Internet]. Дата доступа: 17.03.2025. Адрес документа: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/35-multiple-myeloma-factsheet.pdf>
4. Waxman A.J., Mink P.J., Devesa S.S., Anderson W.F., Weiss B.M., Kristinsson S.Y., McGlynn K.A., Landgren O. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study // *Blood.* – 2010. – Vol. 116(25). – P. 5501-5506. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-298760>
5. Ailawadhi S., Parikh K., Abouzaid S., Zhou Z., Tang W., Clancy Z., Cheung C., Zhou Z.Y., Xie J. Racial disparities in treatment patterns and outcomes among patients with multiple myeloma: a SEER-Medicare analysis // *Blood Adv.* 2019. – Vol. 3(20). – P. 2986-2994. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000308>
6. Marinac C.R., Ghobrial I.M., Birmann B.M., Soiffer J., Rebbeck T.R. Dissecting racial disparities in multiple myeloma // *Blood Cancer J.* – 2020. – Vol. 10. – P. 19. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-0284-7>
7. Huber J.H., Ji M., Shih Y.H., Wang M., Colditz G., Chang S.H. Disentangling age, gender, and racial/ethnic disparities in multiple myeloma burden: a modeling study // *Nature Comm.* – 2023. – Vol. 14(1). – Art. no. 5768. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41223-8>
8. National Cancer Institute. *Cancer Stat Facts: Myeloma.* [Internet]. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>

9. van de Donk N.C.J., Pawlyn C., Yong K.L. Multiple myeloma // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397. – P. 410-427. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00135-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00135-5)

10. Sanchez L., Wang Y., Siegel D.S., Wang M.L. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma // *J. Hematol. Oncol.* – 2016. – Vol. 9(1). – P. 51. <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0283-0>

11. Gozzetti A., Ciofini S., Simoncelli M., Santoni A., Pacelli P., Raspadori D., Bocchia M. Anti CD38 monoclonal antibodies for multiple myeloma treatment // *Hum. Vacc. Immunother.* – 2022. – Vol. 18(5). – Art. no. 2052658. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2052658>

12. Nooka A.K., Joseph N.S., Kaufman J.L., Heffner L.T., Gupta V.A., Gleason C., Boise L.H., Lonial S. Clinical efficacy of daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory myeloma: Utility of re-treatment with daratumumab among refractory patients // *Cancer*. – 2019. – Vol. 125. – P. 2991-3000. <https://doi.org/10.1002/cncr.32178>

13. Usmani S.Z., Weiss B.M., Plesner T., Bahlis N.J., Belch A., Lonial S., Lokhorst H.M., Voorhees P.M., Richardson P.G., Chari A., Sasser A.K., Axel A., Feng H., Uhlar C.M., Wang J., Khan I., Ahmadi T., Nahi H. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma // *Blood*. – 2016. – Vol. 128(1). – P. 37-44. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-705210>

14. Lonial S., Weiss B.M., Usmani S.Z., Singhal S., Chari A., Bahlis N.J., Belch A., Krishnan A., Vescio R.A., Mateos M.V., Mazumder A., Orlowski R.Z., Sutherland H.J., Bladé J., Scott E.C., Oriol A., Berdeja J., Gharibo M., Stevens D.A., LeBlanc R., Sebgag M., Callander N., Jakubowiak A., White D., de la Rubia J., Richardson P.G., Lisby S., Feng H., Uhlar C.M., Khan M., Ahmadi T., Voorhees P.M. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – P. 1551-1560. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01120-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01120-4)

15. Usmani S.Z., Nahi H., Plesner T., Weiss B.M., Bahlis N.J., Belch A. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials // *Lancet Haematol.* – 2020. – Vol. 7(6). – P. e447-e455. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30081-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30081-8)

16. Sonneveld P., Chanan-Khan A., Weisel K., Nooka A.K., Masszi T., Beksac M., Spickal, Hungria V., Munder M., Mateos M.V., Mark T.M., Levin M.D., Ahmadi T., Qin X., Garvin M.W., Gai X., Carey J., Carson R., Spencer A. Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2023. – Vol. 41(8). – P. 1600-1609. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02734>

17. Usmani S.Z., Quach H., Mateos M.-V., Landgren O., Leleu X., Siegel D., Weisel K., Shu X., Li C., Dimopoulos M. Final analysis of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab vs carfilzomib and dexamethasone in the CANDOR study // *Blood Adv.* – 2023. – Vol. 7(14). – P. 3739-3748. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010026>

18. Dimopoulos M.A., Oriol A., Nahi H., San-Miguel J., Bahlis N.J., Usmani S.Z., Rabin N., Orlowski R.Z., Suzuki K., Plesner T., Yoon S.S., Ben Yehuda D., Richardson P.G., Goldschmidt H., Reece D., Ahmadi T., Qin X., Garvin Mayo W., Gai X., Carey J., Carson R., Moreau P. Overall Survival With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (POLLUX): A Randomized,

Open-Label, Phase III Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2023. – Vol. 41(8). – P. 1590-1599. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00940>

19. Клинический протокол диагностики и лечения. Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования: одобр. ОККМУ МЗ РК 09 февраля 2023 года, Протокол №179 [Klinicheskij protokol diagnostiki i lecheniya. Mnozhestvennaya mieloma i zlokachestvennyye plazmokletochnyye novoobrazovaniya: odobr. OKKMU MZ RK 09 fevralya 2023 goda, Protokol №179 (in Russ.)]. <https://diseases.medelement.com/disease/множественная-миелома-и-злокачественные-плазмоклеточные-новообразования-кп-рк-2023/17547>

20. Kumar S., Paiva B., Anderson K.C., Durie B., Landgren O., Moreau P., Munshi N., Lonial S., Bladé J., Mateos M.V., Dimopoulos M., Kastritis E., Boccadoro M., Orlowski R., Goldschmidt H., Spencer A., Hou J., Chng W.J., Usmani S.Z., Zamagni E., Shimizu K., Jagannath S., Johnsen H.E., Terpos E., Reiman A., Kyle R.A., Sonneveld P., Richardson P.G., McCarthy P., Ludwig H., Chen W., Cavo M., Harousseau J.L., Lentzsch S., Hillengass J., Palumbo A., Orfao A., Rajkumar S.V., Miguel J.S., Avet-Loiseau H. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17(8). – P. e328-e346. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01120-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01120-4)

21. Скворцова Н.В., Воронцова Е.В., Нечунаева И.Н., Воронаева Е.Н., Ковынев И.Б., Поспелова Т.И. Эффективность терапии даратумумабом в реальной клинической практике у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой // *J. Siberian Med. Sci.* – 2023. – Т. 7, № 2. – С. 90-113 [Skvorcova N.V., Voroncova E.V., Nechunaeva I.N., Voropaeva E.N., Kovynev I.B., Pospelova T.I. E'effektivnost' terapii daratumumabom v real'noj klinicheskoy praktike u pacientov s recidiviruyushhej/refrakternoj mnozhestvennoj mielomoy // *J. Siberian Med. Sci.* – 2023. – Т. 7, № 2. – С. 90-113 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2023-7-2-90-113>

22. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Илюшкина Е.Ю., Столыпина Ж.Л., Мифтахова Р.Р., Кострома И.И., Шелковская Т.Л. Клиническая эффективность даратумумаба в монотерапии рецидивов и рефрактерной множественной миеломы // *Клин. Онкогематол.* – 2020. – Т. 13, № 1. – С. 25-32 [Bessmel'cev S.S., Karyagina E.V., Ilyushkina E.Yu., Stolypina Zh.L., Miftaxova R.R., Kostroma I.I., Shelkovskaya T.L. Klinicheskaya e'effektivnost' daratumumaba v monoterapii recidivov i refrakternoj mnozhestvennoj mielomy // *Klin. Onkogematol.* – 2020. – Т. 13, № 1. – С. 25-32 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2020-13-1-25-32>

23. Huang Z.Y., Jin X.Q., Liang Q.L., Zhang D.Y., Han H., Wang Z.W. Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Medicine (Baltimore)*. – 2023. – Vol. 102(38). – e35319. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035319>

24. Voorhees P.M., Kaufman J.L., Laubach J., Sborov D.W., Reeves B., Rodriguez C., Chari A., Silbermann R., Costa L.J., Anderson L.D. Jr, Nathwani N., Shah N., Efebera Y.A., Holstein S.A., Costello C., Jakubowiak A., Wildes T.M., Orlowski R.Z., Shain K.H., Cowan A.J., Murphy S., Lutska Y., Pei H., Ukropec J., Vermeulen J., de Boer C., Hoehn D., Lin T.S., Richardson P.G. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial // *Blood*. – 2020. – Vol. 136(8). – P. 936-945. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005288>

АНДАТПА

КӨПТІК МИЕЛОМАНЫ ЕМДЕУДЕ АНТИ-CD38 АНТИДЕНЕЛЕРІНІҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ: РЕТРОСПЕКТИВТІК ЗЕРТТЕУДІҢ НӘТИЖЕЛЕРІ

Р.М. Рамазанова¹, З.Д. Душимова², Б.А. Бабашов³, М.Б. Кудайберген¹, Г.Т. Кадырова¹

¹«С. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» ҚЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ» ҚЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«№7 қалалық клиникалық ауруханасы», Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Көптік миеломаны емдеудегі серпіліс моноклоналды антиденелерді қолданудың бастаудымен байланысты, бұл жалпы жауап жиілігін едәуір арттырып, аурудың үдейінсіз өмір сүру көрсеткіштерін жақсартады. Моноклоналды

антиденелер мен иммуномодуляторларды біріктіріп қолдану, алдыңғы терапияның бірнеше жолдарына төзімді науқастарда да жоғары тиімділігін көрсетеді.

Зерттеу мақсаты – басқа препараттар кластарымен бір немесе бірнеше алдыңғы терапия жолдарынан өткен көптік миеломасы бар науқастарда анти-CD38 моноклоналды антиденесі (даратумумабты) қолдану тиімділігін зерттеу.

Әдістері: 2018 жылдың ақпанынан 2023 жылдың қарашасына дейін даратумумаб алған рефрактерлі немесе рецидивті көптік миелома диагнозы қойылған 22 пациенттің медициналық деректеріне ретроспективті талдау жасалды. Науқастар даратумумабты монотерапия түрінде де, басқа агенттермен комбинацияда да қабылдады. Тиімділікті бағалау Миелома бойынша Халықаралық (IMWG) жұмыс тобының критерийлеріне сәйкес жүргізілді.

Нәтижелері: Даратумумабпен емдеуге жалпы жауап жиілігі 59,1%-ды құрады. Екі жылдан кейінгі жалпы өмір сүру деңгейі 100%, талдау кезеңінің соңында – 95% болды. Аурудың үдеуі пациенттердің 22,7%-ында байқалды. Қауіпсіздік профилі қанағаттанарлық болды, негізгі жанама әсерлер – тромбоцитопения, анемия және нейтропения сияқты жеңіл және орташа ауырлықтағы асқынулар.

Қорытынды: Даратумумаб рефрактерлі немесе рецидивті көптік миелома диагнозы қойылған және бірнеше алдыңғы терапия жолдарынан өткен науқастарды емдеудің тиімді құралы болып табылады. Даратумумабпен емдеу клиникалық нәтижелерді және аурудың үдеуінсіз өмір сүруді айтарлықтай жақсартады. Бұл мәліметтер даратумумабты көптік миелома емінде қолданудың орындылығын және оның біріктірілген режимдерін әрі қарай зерттеу қажеттілігін қолдайды.

Түйін сөздер: көптік миелома, қайталанған/рефрактерлік көптік миелома, анти-CD38 антиденелері, моноклоналды антиденелер, даратумумаб, емдеудің тиімділігі.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFICACY OF ANTI-CD38 ANTIBODIES IN THE TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA: RESULTS OF RETROSPECTIVE STUDY

R.M. Ramazanova¹, Z.D. Dushimova², B.A. Babashov³, M.B. Kudaibergen¹, G.T. Kadyrova¹

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³City Clinical Hospital No. 7, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: A breakthrough in managing multiple myeloma is associated with introducing monoclonal antibodies, significantly increasing overall response rates and improving progression-free survival. Combination regimens with monoclonal antibodies and immunomodulators demonstrate high efficacy even in patients resistant to previous lines of therapy.

The study aimed to evaluate the efficacy of using anti-CD38 monoclonal antibodies (daratumumab) in patients with multiple myeloma after one or more prior therapy lines with other drugs.

Methods: A retrospective medical data analysis was conducted on 22 patients with refractory or relapsed MM who received daratumumab from February 2018 to November 2023. Patients received daratumumab either as monotherapy or in combination with other agents. The efficacy assessment was performed using the criteria of the International Myeloma Working Group (IMWG).

Results: The overall response rate to daratumumab treatment was 59.1%. The overall survival rate was 100% at two years and 95% by the end of the analysis period. Disease progression was observed in 22.7% of patients. The safety profile was acceptable, with mild to moderate side effects predominating, including thrombocytopenia, anemia, and neutropenia.

Conclusion: Daratumumab is an effective treatment for patients with refractory or relapsed MM who have undergone multiple prior lines of therapy. Treatment with daratumumab leads to significant improvements in clinical outcomes and progression-free survival. These data support the feasibility of using daratumumab in MM therapy and highlight the need for further study of its combination regimens and predictive factors for better therapeutic response.

Keywords: multiple myeloma, relapsed/refractory multiple myeloma, anti-CD38 antibodies, monoclonal antibodies, daratumumab, treatment efficacy.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию, интерпретация заявленного научного исследования – Рамазанова Р.М., Душимова З.Д.; научный дизайн – Рамазанова Р.М., Бабашов Б.А., Душимова З.Д.; исполнение заявленного научного исследования – Кудайберген М.Б., Кадырова Г.Т.; создание научной статьи – Рамазанова Р.М., Душимова З.Д., Кудайберген М.Б., Кадырова Г.Т., Бабашов Б.А.

Сведения об авторах:

Рамазанова Р.М. – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017135332, e-mail: raigul.06@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6860-1046;

Душимова З. Д. (корреспондирующий автор) – к.м.н., заместитель директора Высшей школы медицины по научно-инновационной деятельности, и.о. доцента кафедры фундаментальной медицины факультета медицины и здравоохранения, НАО «КазНУ им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017992330, e-mail: dushimova.zaure@kaznu.edu.kz, ORCID: 0000-0003-0791-4246;

Бабашов Б.А. – врач-гематолог, ГКП на ПХВ «Городская клиническая больница №7», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77789718671, e-mail: physician2008@bk.ru, ORCID: 0009-0000-2748-6600;

Кудайберген М.Б. – врач-резидент кафедры внутренних болезней, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77052099244, e-mail: marzhan.kudaibergen@gmail.com, ORCID: 0009-0006-3582-4685;

Кадырова Г.Т. – врач-резидент кафедры внутренних болезней, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77052099244, e-mail: gaziza1998@mail.ru, ORCID: 0009-0009-2443-0981.

Адрес для корреспонденции: Душимова З.Д., НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби», проспект аль-Фараби 71, Алматы 050040, Республика Казахстан.