

Эффективность терапии даратумумабом в реальной клинической практике у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой

Н.В. Скворцова¹, Е.В. Воронцова², И.Н. Нечунаева³, Е.Н. Воропаева⁴, И.Б. Ковынев¹, Т.И. Поспелова¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия

³ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», Новосибирск, Россия

⁴НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Несмотря на доступность и высокую эффективность современных противоопухолевых препаратов, используемых для терапии больных множественной миеломой (ММ), у большинства пациентов неизбежно развиваются рецидивы заболевания и рефрактерность к проводимой терапии. Прогноз у пациентов с рецидивирующей ММ и рефрактерностью к основным классам используемых противоопухолевых препаратов (ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов) остается неблагоприятным, а медиана общей выживаемости (ОВ) составляет только 8 мес. Даратумумаб – первое полностью человеческое моноклональное антитело IgG1-κ, которое с высокой аффинностью связывается с белком CD38 на поверхности миеломных клеток, оказывает прямое воздействие на опухоль, а также обладает иммуномодулирующим механизмом действия. В клинических исследованиях даратумумаб показал высокую эффективность и безопасность при использовании в монорежиме у пациентов с рецидивирующей ММ и двойной рефрактерностью.

Ц е л ь . Оценить эффективность и безопасность даратумумаба в монорежиме у больных рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой (РРММ) в условиях реальной клинической практики.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В исследование были включены 32 пациента с РРММ (14 мужчин и 18 женщин) в возрасте 41–76 лет (медиана – 65 лет), проходивших лечение в двух гематологических центрах г. Новосибирска. У 65,6 % больных была диагностирована IIIA стадия заболевания по Durie-Salmon, I–II стадия по классификации ISS (у 65,6 и 28,1 % больных соответственно) и статус 0–1 по ECOG (у 37,5 и 43,7 % больных соответственно). У 56,3 % пациентов регистрировались оссальные мягкотканые плазмочитомы, у 12 (37,5 %) отмечалась высокая активность лактатдегидрогеназы. Медиана числа линий предшествующей терапии была равна 2 (диапазон 2–4). Все пациенты ранее получали ингибиторы протеасом (бортезомиб) и противоопухолевые иммуномодуляторы (леналидомид). Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток была проведена 34,4 % больных. Двойная рефрактерность была зарегистрирована у 24 (75 %) из 32 пациентов. Медиана времени от момента постановки диагноза ММ до начала терапии даратумумабом составила 73,1 мес (диапазон 18–144 мес). Даратумумаб назначали в монорежиме внутривенно в дозе 16 мг/кг еженедельно (циклы 1–2), через неделю (циклы 3–6) и затем ежемесячно.

Р е з у л ь т а т ы . Средняя продолжительность терапии даратумумабом составила 12,2 мес (диапазон 4–22 мес). Частота общего ответа (полная ремиссия + очень хорошая частичная ремиссия (охЧР) + частичная ремиссия (ЧР)) составила 67,7 %, охЧР – у 9 (29 %) больных, ЧР – у 12 (38,7 %), стабилизация заболевания (СЗ) зарегистрирована у 19,4 % пациентов соответственно. Медиана времени до наступления ответа – 3,5 мес (диапазон 2,5–6). Средняя продолжительность ответа – 7,9 мес (95% доверительный интервал (ДИ) 4,7–11,5). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 19,1 мес (95% ДИ 15,3–23,6), а 12- и 18-месячная ВБП были на уровне 91 и 50 % соответственно. Медиана ОВ не была достигнута, а значения 12- и 18-месячной ОВ составили 100 и 96,3% соответственно. Глубина ответа оказывала статистически значимое влияние на ВБП (18-месячная ВБП – 100 % в подгрупп-

Поступила в редакцию 02.04.2023
Прошла рецензирование 28.04.2023
Принята к публикации 11.05.2023

Автор, ответственный за переписку
Скворцова Наталья Валерьевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: nata_sk78@mail.ru

Received 02.04.2023
Revised 28.04.2023
Accepted 11.05.2023

Corresponding author
Nataliya V. Skvortsova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: nata_sk78@mail.ru

пах охЧР и ЧР и 81 % – в подгруппе СЗ соответственно ($\chi^2 = 19.207$, $p < 0.001$). Терапия даратумумабом сопровождалась благоприятным профилем токсичности. У 37.5 % пациентов отмечались инфузионные реакции 1-й и 2-й степени тяжести, у 6.2 % $\geq$ 3-й степени тяжести, у одного пациента терапия была прекращена из-за инфузионной реакции 3-й степени. У 15.6 % пациентов регистрировалась усталость, инфекции верхних и нижних дыхательных путей (15.6 и 12.5 % соответственно), анемия (15.6 %), тромбоцитопения (6.2 %) и нейтропения (6.2 %).

З а к л ю ч е н и е . Терапия даратумумабом является эффективным и безопасным методом лечения при РРММ.

Ключевые слова: даратумумаб, множественная миелома, эффективность, выживаемость, двойная рефрактерность.

Образец цитирования: Скворцова Н.В., Воронцова Е.В., Нечунаева И.Н., Воропаева Е.Н., Ковынев И.Б., Пospelova Т.И. Эффективность терапии даратумумабом в реальной клинической практике у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(2):90-113. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-2-90-113

Effectiveness of daratumumab therapy in real-life clinical practice in patients with relapsed/refractory multiple myeloma

N.V. Skvortsova¹, E.V. Vorontsova², I.N. Nechunaeva³, Voropayeva E.N.⁴, I.B. Kovynev¹, T.I. Pospelova¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

³City Clinical Hospital № 2, Novosibirsk, Russia

⁴Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Despite the availability and high effectiveness of modern anticancer drugs used to treat patients with multiple myeloma (MM), most patients inevitably develop disease relapses and refractoriness to the ongoing therapy. The prognosis in patients with relapsed MM and refractoriness to the main classes of anticancer drugs (proteasome inhibitors and immunomodulators) remains poor, and the median overall survival (OS) is only 8 months. Daratumumab is the first fully human IgG1- κ monoclonal antibody that binds with high affinity to the CD38 protein on the surface of myeloma cells, has a direct effect on the tumor, and also has an immunomodulatory mechanism of action. In clinical trials, daratumumab has been shown high effective and safety when used as monotherapy in patients with relapsed and double refractory MM.

A i m . To evaluate the effectiveness and safety of daratumumab monotherapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) in real-life clinical practice.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . We analyzed 32 patients with RRMM (14 men and 18 women) aged 41–76 years (median 65 years) from two hematological centers in the city of Novosibirsk. In 65.6% of patients, stage IIIA according to Durie-Salmon, stage I–II according to the ISS (in 65.6 and 28.1% of patients, respectively), ECOG performance status 0–1 (in 37.5 and 43.7% of patients, respectively) were diagnosed. Bone-related soft tissue plasmacytomas were recorded in 56.3% of patients, high lactate dehydrogenase activity was noted in 12 (37.5%) patients. The median number of prior lines of therapy was 2 (range 2–4). All patients had previously received proteasome inhibitors (bortezomib) and immunomodulatory agents (lenalidomide). Autologous hematopoietic stem cells transplantation was performed in 34.4% of patients. Double refractory MM was registered in 24 (75%) of 32 patients. The median time from diagnosis of MM to initiation of daratumumab therapy was 73.1 months (range 18–144 months). Daratumumab was administered as monotherapy at a dose of 16 mg/kg intravenously weekly (cycles 1–2), every other week (cycles 3–6), and then monthly.

R e s u l t s . The median duration of therapy with daratumumab was 12.2 months (range 4–22 months). The overall response rate (complete response + very good partial response (vgPR) + partial response (PR)) was 67.7%; vgPR – in 9 (29%) patients, PR – in 12 (38.7%), stable disease (SD) was registered in 19.4% of patients, respectively. The median time to response was 3.5 months (range 2.5–6). The median duration of response was 7.9 months (95% confidence interval (CI) 4.7–11.5). The median progression-free survival (PFS) was 19.1 months (95% CI 15.3–23.6), and the 12- and 18-month PFS were 91% and 50%, respectively. The median OS was not reached, and the 12- and 18-month OS values were 100% and 96.3%, respectively. The depth of the response had a statistically significant effect on the PFS (18-month PFS was 100% in the vgPR and PR subgroups and 81% in the SD subgroup, respectively ($\chi^2 = 19.207$, $p < 0.001$)). Therapy with daratumumab was accompanied with a favorable toxicity profile. In 37.5% of patients, grade 1 and 2 infusion reactions were

noted, in 6.2% grade ≥ 3 , in one patient, therapy was discontinued due to an infusion reaction of the 3rd degree. Fatigue, upper and lower respiratory tract infections (15.6% and 12.5%, respectively), anemia (15.6%), thrombocytopenia (6.2%), and neutropenia (6.2%) were recorded in 15.6% of patients.

Conclusion. Therapy with daratumumab is an effective and safe treatment for RRMM.

Keywords: daratumumab, multiple myeloma, effectiveness, survival, double refractoriness.

Citation example: Skvortsova N.V., Vorontsova E.V., Nechunaeva I.N., Voropayeva E.N., Kovynev I.B., Pospelova T.I. Effectiveness of daratumumab therapy in real-life clinical practice in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(2):90-113. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-2-90-113

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) – неизлечимое злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся рецидивирующим течением [1]. За последние два десятилетия внедрение ингибиторов протеасом (ИП) и противоопухолевых иммуномодуляторов (ИМИД) значительно увеличило 5- и 10-летнюю выживаемость пациентов с ММ [2]. Однако несмотря на доступность и высокую эффективность этих классов препаратов, у большинства пациентов с ММ неизбежно развиваются рецидивы заболевания и рефрактерность к проводимой терапии. Прогноз у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой и рефрактерностью к основным классам используемых противоопухолевых препаратов (ИП и ИМИД) остается неблагоприятным [1, 3, 4], с медианой общей выживаемости (ОВ) около 8 мес [5]. Поэтому разработка препаратов, эффективных при рецидивирующих и рефрактерных формах ММ, является весьма актуальной.

Даратумумаб – первое полностью человеческое моноклональное антитело IgG1-κ, которое с высокой аффинностью связывается с белком CD38, активно экспрессирующимся на поверхности различных типов клеток, включая миеломные клетки. Белок CD38 обладает множеством функций, включая опосредованную рецепторами адгезию, сигнальную и ферментативную активность, что обуславливает клиническое обоснование его использования в качестве терапевтической мишени при ММ [1, 6, 7].

Результаты доклинических исследований показали, что связывание даратумумаба с CD38 вызывает гибель опухолевых клеток посредством нескольких иммуноопосредованных механизмов, включая комплемент-зависимую цитотоксичность, антителозависимый клеточный фагоцитоз, антителозависимую клеточную цитотоксичность, индукцию апоптоза и модуляцию активности эктофермента CD38 [8–10]. В допол-

INTRODUCTION

Multiple myeloma (MM) is an incurable malignant lymphoproliferative disease characterized by a relapsing course [1]. Over the past two decades, the introduction of proteasome inhibitors (PIs) and immunomodulatory drugs (IMiDs) has significantly increased the 5- and 10-year survival rates of patients with MM [2]. However, despite the availability and high efficacy of these classes of drugs, the majority of patients with MM inevitably develop relapses of the disease and become refractory to therapy. The prognosis in patients with relapsed multiple myeloma and resistance to the main classes of used anticancer drugs (PIs and IMiDs) remains poor [1, 3, 4], with a median overall survival (OS) of about 8 months [5]. Therefore, the development of drugs effective in relapsed and refractory forms of MM is very important.

Daratumumab is the first fully human IgG1-κ monoclonal antibody that binds with high affinity to the CD38 protein, which is actively expressed on the surface of various cell types, including myeloma cells. The CD38 protein has many functions, including receptor-mediated adhesion, signaling and enzymatic activity, which determines the clinical rationale for its use as a therapeutic target in MM [1, 6, 7].

The results of preclinical trials have shown that binding of daratumumab to CD38 causes tumor cell death through several immune-mediated mechanisms, including complement-dependent cytotoxicity, antibody-dependent cellular phagocytosis, antibody-dependent cellular cytotoxicity, induction of apoptosis, and modulation of CD38 ectoenzyme function [8–10]. In addition to the immune-mediated mechanisms listed above, daratumumab may also have an immunomodulatory effect through the activation and expansion of T cells, as well as reducing immunosuppression in patients with MM [11].

The clinical effectiveness and safety of daratumumab monotherapy in patients with relapsed/refractory MM (RRMM) was first studied in two

нение к перечисленным иммуноопосредованным механизмам даратумумаб может также оказывать иммуномодулирующее воздействие посредством активации и экспансии Т-клеток, а также уменьшения иммуносупрессии у пациентов с ММ [11].

Клиническая эффективность и безопасность терапии даратумумабом в монорежиме у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ММ (РРММ) впервые была изучена в двух открытых исследованиях 2-й фазы GEN501 и SIRIUS [12, 13]. Всего в объединенный анализ этих двух исследований были включены 148 пациентов, получавших даратумумаб в дозе 16 мг/кг (в исследовании GEN501 ($n = 42$) и SIRIUS ($n = 106$) соответственно). Средняя продолжительность наблюдения составила 20.7 мес (диапазон 0.5–27.1 мес). Пациенты, включенные в объединенный анализ, прошли интенсивное предварительное лечение, в среднем 5 предшествующих линий терапии (диапазон 2–14); 76.4 % пациентов получали более трех предшествующих линий терапии. Большинство пациентов (86.5 %) имели двойную рефрактерность как к ИП, так и к ИМИД; 39.2 % пациентов уже были рефрактерны к карфилзомибу и 55.4 % – к помалидомиду. Две изучаемые популяции были хорошо сбалансированы по клинико-демографическим характеристикам. Согласно результатам объединенного анализа исследований GEN501 и SIRIUS, частота общего ответа (ЧОО) составила 31.1 % и многие из этих ответов со временем углубились и стали включать полные ремиссии и строгие полные ремиссии, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) соответствовала 4.0 мес, а медиана общей выживаемости (ОВ) – 20.1 мес соответственно. Терапия даратумумабом характеризовалась управляемым профилем токсичности, низкой частотой инфузионных реакций (ИР) ≥ 3 -й степени и небольшим числом случаев прекращения лечения в результате нежелательных явлений (НЯ) [2].

На основании полученных результатов, указывающих на эффективность и безопасность монотерапии даратумумабом, в 2015 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, а в 2016 г. – Европейским агентством по лекарственным средствам даратумумаб был ускоренно одобрен для монотерапии пациентов с РРММ, которые получили 3 или более предыдущих курса лечения, включающих ИП и ИМИД, и рефрактерных к этим двум классам препаратов [3, 14].

open-label phase 2 trials GEN501 and SIRIUS [12, 13]. A total of 148 patients treated with daratumumab 16 mg/kg (in study GEN501 ($n = 42$) and SIRIUS ($n = 106$), respectively) were included in the pooled analysis of these two trials. The median follow-up was 20.7 months (range 0.5–27.1 months). Patients included in the pooled analysis received heavy pre-treatment, with a median of 5 previous lines of therapy (range 2–14); 76.4% of patients received more than three previous lines of therapy. The majority of patients (86.5%) were double refractory to both PIs and IMiDS; 39.2% of patients were already refractory to carfilzomib and 55.4% to pomalidomide. The two studied populations were well balanced in terms of clinical and demographic characteristics. A pooled analysis of the GEN501 and SIRIUS trials showed an overall response rate (ORR) of 31.1% and many of these responses deepened over time to include complete response and stringent complete response, with a median progression-free survival (PFS) of 4.0 months and a median overall survival (OS) – 20.1 months, respectively. Therapy with daratumumab was characterized by a manageable toxicity profile, a low rate of infusion reactions (IR) $\geq$ grade 3, and a small number of treatment discontinuation due to adverse events (AEs) [2].

Based on the findings indicating the efficacy and safety of daratumumab monotherapy, by decision of the US Food and Drug Administration in 2015 and the European Medicines Agency in 2016, daratumumab got rapid approval for monotherapy in patients with RRMM, who received 3 or more prior lines of treatment, including PIs and IMiDS, and were refractory to these two classes of drugs [3, 14].

Subsequently, the efficacy and favorable tolerability of daratumumab monotherapy in patients with RRMM has also been reported in real-life clinical trials in countries such as the USA, Korea, Poland, Spain, Italy, Russia, the UK, Hungary, and Japan, in which ORR varied from 23 to 56.3%, the median PFS – from 2.7 to 17 months, and the median OS from – 9.3 to 19.3 months, depending on the characteristics of the studied population [15–21].

In addition, over the past few years, successful results from completed clinical trials of daratumumab in patients with newly diagnosed MM as well as RRMM without double refractoriness led to the approval of daratumumab in combination with bortezomib, thalidomide, and prednisolone (ALCYONE trial) [22] or lenalidomide and dexamethasone (MAIA and POLLUX studies) [23, 24], bortezomib and dexamethasone (CASTOR trial) [25], as well as with carfilzomib and dexamethasone (CANDOR study) [26].

В дальнейшем об эффективности и благоприятной переносимости монотерапии даратумумабом у пациентов с РРММ также сообщалось в исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики в таких странах, как США, Корея, Польша, Испания, Италия, Россия, Великобритания, Венгрия и Япония, в которых ЧОО варьировала от 23 до 56.3 %, медиана ВВП – от 2.7 до 17 мес, а медиана ОВ – от 9.3 до 19.3 мес, что зависело от характеристик изучаемой популяции пациентов [15–21].

Кроме того, в течение последних нескольких лет успешные результаты завершенных клинических исследований даратумумаба у пациентов с впервые диагностированной ММ, а также с РРММ, не отягощенной двойной рефрактерностью, привели к одобрению даратумумаба в сочетании с бортезомибом, талидомидом и преднизолоном (исследование ALCYONE) [22] или леналидомидом и дексаметазоном (исследования MAIA и POLLUX) [23, 24], бортезомибом и дексаметазоном (исследование CASTOR) [25], а также с карфилзомибом и дексаметазоном (исследование CANDOR) [26].

В Российской Федерации (РФ) даратумумаб в настоящее время одобрен в качестве монотерапии для лечения рецидивов и рефрактерных форм ММ, в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном – для терапии пациентов с впервые диагностированной ММ, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток; в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном или в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном – для терапии пациентов с впервые диагностированной ММ, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток; в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном или в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном – для терапии пациентов с ММ, получивших по крайней мере одну предшествующую линию терапии, и в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном – для терапии пациентов с РРММ, ранее получивших от одной до трех линий предшествующей терапии [27].

Однако несмотря на расширившиеся показания, в большинстве стран, включая РФ, даратумумаб остается наиболее доступен в режиме монотерапии РРММ. В связи с этим изучение эффективности и безопасности данного режима терапии в условиях реальной клинической практики остается актуальным.

In the Russian Federation (RF), daratumumab is currently approved as monotherapy for the treatment of relapsed and refractory forms of MM, in combination with bortezomib, thalidomide and dexamethasone for the treatment of patients with newly diagnosed MM who are eligible for autologous stem cell transplantation; in combination with bortezomib, melphalan and prednisolone or in combination with lenalidomide and dexamethasone – for the treatment of patients with newly diagnosed MM who are not eligible for autologous stem cell transplantation; in combination with lenalidomide and dexamethasone, or in combination with bortezomib and dexamethasone – for the treatment of patients with MM who have received at least one prior line of therapy, and in combination with carfilzomib and dexamethasone – for the treatment of patients with RRMM who have previously received one to three lines of therapy [27].

However, despite the expanded indications, in most countries, including the RF, daratumumab remains the most available as the RRMM monotherapy. In this regard, the study of the effectiveness and safety of this therapy regimen in real-life clinical practice remains relevant.

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate the effectiveness and safety of daratumumab monotherapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in real-life clinical practice.

MATERIALS AND METHODS

The study included 32 patients with RRMM (14 men and 18 women) hospitalized in the Department of Hematology of the City Clinical Hospital No. 2 and the Novosibirsk Regional Clinical Hospital in Novosibirsk from March 2020 to April 2022. MM was diagnosed based on the criteria of the International Myeloma Working Group (IMWG 2014) [28]. Characteristics of patients are presented in Table 1.

The median age of patients included in the study was 65 years (range 41–76), with patients ≥ 65 years predominating (56.2% of patients). Most patients were diagnosed with stage IIIA according to Durie-Salmon (65.6%), stages III according to the ISS (in 65.6 and 28.1% of patients, respectively), ECOG performance status 0–1 (in 37.5 and 43.7% of patients, respectively). In 18 (56.3%) patients, bone-related soft tissue plasmacytomas were diagnosed at the time of daratumumab administration, in 12 (37.5%) patients, the high level of lactate dehydrogenase was noted (see Table 1).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность даратумаба в монорежиме у больных с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 32 пациента с РРММ (14 мужчин и 18 женщин), госпитализированных в отделение гематологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» и ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» г. Новосибирска в период с марта 2020 по апрель 2022 г. Диагноз ММ устанавливался на основании критериев международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG 2014) [28]. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, составила 65 лет (диапазон 41–76), преобладали пациенты ≥ 65 лет (56.2 % больных). У большинства больных была диагностирована IIIA стадия заболевания по Durie-Salmon (65.6 %), I–II стадии согласно классификации ISS (у 65.6 и 28.1 % больных соответственно), статус 0–1 по ECOG (у 37.5 и 43.7 % больных соответственно). У 18 (56.3 %) пациентов на момент назначения даратумаба регистрировались оссальные мягкотканые плазмоцитомы, у 12 (37.5 %) больных отмечалась высокая активность лактатдегидрогеназы (см. табл. 1).

Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были периферическая сенсорная полинейропатия 1–2-й стадии без боли (37.5 %), гипертоническая болезнь 2–3-й стадии (15.6 %) и хроническая болезнь почек (ХБП) 2–3-й стадии (31.2 %), причем у 12.5 % больных клиренс креатинина составлял от ≥ 30 до ≤ 60 мл/мин/1.73 м² (по CKD-EPI), что соответствовало 3а и 3б стадии ХБП (по KDIGO) (см. табл. 1).

Медиана числа линий предшествующей терапии была равна 2 (диапазон 2–4). Все анализируемые пациенты (100 %) ранее получили ингибиторы протеасом (бортезомиб или иксазомиб) и противоопухолевые иммуномодуляторы (леналидомид). Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в качестве терапии первой линии была проведена 34.4 % больным. На момент проведения терапии даратумабом двойная рефрактерность была зарегистрирована у 24 (75 %) из 32 пациентов, а рецидив после последней линии без двойной рефрактерности наблюдался у 25 % больных (см.

The most common comorbidities were grade 1–2 peripheral neuropathy without pain (37.5%), hypertension of stage 2–3 (15.6%), and chronic kidney disease (CKD) of grade 2–3 (31.2%), moreover in 12.5% of patients, creatinine clearance was from ≥ 30 to ≤ 60 ml/min/1.73 m² (according to CKD-EPI), which corresponded to stages 3a and 3b of CKD (according to KDIGO) (see Table 1).

The median prior lines of therapy was 2 (range 2–4). All patients (100%) had previously received proteasome inhibitors (bortezomib or ixazomib) and immunomodulatory drugs (lenalidomide). Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) was performed as first-line therapy in 34.4% of patients. At the time of daratumumab therapy, 24 (75%) of 32 patients were reported double refractory, and in 25% of patients, a relapse after the last line without developing double refractoriness was observed (see Table 1). The median time from MM diagnosis to the start of daratumumab therapy was 73.1 months (range 18–144 months) (see Table 1).

Patients included in the study were administered monotherapy daratumumab at a dose of 16 mg/kg as an intravenous infusion once a week for the first and second 28-day cycles, once every 2 weeks for the third to sixth cycles and then (from the seventh cycle) once a month until progression or unacceptable toxicity.

All patients received paracetamol 1000 mg per os (p/o), diphenhydramine 50 mg intravenously (i/v) or p/o, and dexamethasone 20 mg i/v or p/o as a standard premedication one hour prior to daratumumab infusion to reduce the risk of infusion reactions. In order to prevent delayed infusion reactions, all patients on the first and second days after the infusion of daratumumab received 20 mg of methylprednisolone p/o as a postmedication.

In order to prevent positive CD38-specific agglutination during the individual compatibility of the blood of the recipient and the donor in MM patients receiving daratumumab, if it is necessary to transfuse donor blood components to correct anemia; before using the drug, all patients were determined the blood group and Rh status, performed an indirect Coombs' test, and also performed extended phenotyping for clinically significant erythrocyte antigens (Kell, MNS, Duffy, Kidd) [29].

Response to treatment was assessed using the criteria of the International Myeloma Working Group (IMWG), 2006 [30]: complete response (CR), stringent complete response (SCR), very good partial response (vgPR), partial response (PR), stable disease (SD) and disease progression (DP).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ММ, получавших даратумумаб в монорежиме ($n = 32$), абс. (%)**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients with refractory/relapsed MM received daratumumab monotherapy ($n = 32$, abs. (%))

Показатель / Parameter	Значение / Value
Медиана возраста (лет) / Median age (years):	65 (41–76)
моложе 65 лет / under 65 years old (41–65)	14 (43.8)
старше 65 лет / over 65 years old (66–76)	18 (56.2)
Пол / Sex:	
женский / female	18 (56.2)
мужской / male	14 (43.8)
Статус по ECOG / ECOG score:	
0	12 (37.5)
1	14 (43.7)
2	6 (18.8)
Стадия по Durie-Salmon / Stage according to Durie-Salmon:	
IIA	9 (28.1)
IIIA	21 (65.6)
IIIB	2 (6.3)
Стадия по ISS / Stage according to ISS:	
I	21 (65.6)
II	9 (28.1)
III	2 (6.3)
Мякотканые плазмцитомы (оссальные) / Soft tissue plasmacytomas (bone-related):	
есть / yes	18 (56.3)
нет / no	14 (43.7)
Активность ЛДГ / LDH activity:	
норма (125–220 Ед/мл) normal (125–220 U/ml)	20 (62.5)
повышена (выше верхней границы нормы) increased (above the upper limit of normal)	12 (37.5)
Тип парапротеина (сыворотка) / Type of paraprotein (serum):	
IgG каппа / IgG kappa	14 (43.8)
IgG лямбда / IgG lambda	10 (31.3)
IgA каппа / IgA kappa	4 (12.5)
СЛЦ лямбда / FLC lambda	2 (6.2)
IgG	2 (6.2)
Сопутствующие заболевания / Comorbidities:	
• Сенсорная полинейропатия / Sensory polyneuropathy:	12 (37.5)
1-я степень / grade 1	7 (21.9)
2-я степень (без боли) / grade 2 (without pain)	5 (15.6)
• Сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, нарушения ритма (пароксизмальная тахикардия), ИБС) / Cardiovascular diseases (hypertension, cardiac rhythm disorders (paroxysmal tachycardia), CAD):	7 (21.9)
гипертоническая болезнь (2–3-я стадия) / hypertension (stage 2–3)	5 (15.6)
• Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease:	10 (31.2)
СКФ / GFR < 30	0
СКФ ≥ 30 до ≤ 60 / GFR ≥ 30 to ≤ 60	4 (12.5)
СКФ / GFR > 60	6 (18.7)
• Хронический необструктивный бронхит / Chronic non-obstructive bronchitis	2 (6.2)
• Ожирение / Obesity:	5 (15.6)
1–2-я степень / degree 1–2	4 (12.5)
3-я степень / degree 3	1 (3.1)
• Тромбоз глубоких вен голени в анамнезе / Deep vein thrombosis in a history	2 (6.2)
• Заболевания щитовидной железы (АИТ, гипотиреоз) / Thyroid diseases (AIT, hypothyroidism)	4 (12.5)
Длительность заболевания (ММ) на начало терапии даратумумабом (мес) / Duration of disease (MM) at the start of daratumumab therapy (months)	73.1 (диапазон / range 18–144)
Медиана линий предшествующей терапии / Median value of prior lines of therapy	2 (диапазон / range 2–4)

Окончание табл. 1 / Ending of Table 1

Показатель / Parameter	Значение / Value
Линия терапии на момент начала терапии даратумумабом Number of therapy line at the time of initiation of daratumumab treatment:	
4-я / 4th	1 (3.1)
3-я / 3rd	7 (21.9)
2-я / 2nd	24 (75)
Предшествующая терапия ИП / Prior PIs therapy: бортезомиб / bortezomib (VCD, PAD, Vd, VMP)	32 (100)
Предшествующая терапия ИМИД / Prior IMiDs therapy: леналидомид / lenalidomide (Rd, VRd)	32 (100)
Другие варианты предшествующей терапии / Other variants of prior therapy: бендамустин / bendamustine (BP) иксазомиб / ixazomib (IxaRd)	1 (3.1) (3.1)
Двойная рефрактерность (к ИП и ИМИД) / Double refractory MM (to PIs and IMiDs)	24 (75)
Рецидив после последней линии терапии без двойной рефрактерности Relapse after the last line of therapy without double refractoriness	8 (25)
Предшествующая ауто-ТГСК / Prior auto-HSCT	11 (34.4)

П р и м е ч а н и е . ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; ISS – International Scoring System; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СЛЦ – свободные легкие цепи; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АИТ – аутоиммунный тиреоидит; ММ – множественная миелома; ИП – ингибиторы протеасом; ИМИД – противоопухолевые иммуномодуляторы; VCD – бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон; PAD – бортезомиб + доксорубин + дексаметазон; Vd – бортезомиб + дексаметазон; VMP – бортезомиб + мелфалан + преднизолон; Rd – леналидомид + дексаметазон; VRd – бортезомиб + леналидомид + дексаметазон; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

N o t e . ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; ISS – International Scoring System; LDH – lactate dehydrogenase; FLC – free light chains; CAD – coronary artery disease; GFR – glomerular filtration rate; AIT – autoimmune thyroiditis; MM – multiple myeloma; PIs – proteasome inhibitors; IMiDs – immunomodulatory drugs; VCD – bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone; PAD – bortezomib + doxorubicin + dexamethasone; Vd – bortezomib + dexamethasone; VMP – bortezomib + melphalan + prednisolone; Rd – lenalidomide + dexamethasone; VRd – bortezomib + lenalidomide + dexamethasone; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation.

табл. 1). Медиана времени от момента постановки диагноза ММ до начала терапии даратумумабом составила 73.1 мес (диапазон 18–144 мес) (см. табл. 1).

Пациентам, включенным в исследование, даратумумаб был назначен в режиме монотерапии в дозе 16 мг/кг в виде в/в инфузии с частотой один раз в неделю для первого и второго 28-дневного циклов, один раз в 2 нед для третьего-шестого циклов и затем (с седьмого цикла) – 1 раз в месяц до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

Все пациенты за один час до инфузии даратумумаба в качестве стандартной премедикации получали парацетамол 1000 мг внутрь, дифенгидрамин 50 мг в/в или внутрь и дексаметазон 20 мг в/в или внутрь для уменьшения риска возникновения инфузионных реакций. С целью профилактики отсроченных инфузионных реакций всем пациентам в первый и второй дни после инфузии даратумумаба в качестве постмедикации назначали 20 мг метилпреднизолона внутрь.

С целью профилактики положительной CD38-специфической агглютинации при проведении пробы на индивидуальную совместимость крови реципиента и донора у больных ММ, получающих даратумумаб, при необходимости трансфу-

Complete response was diagnosed in patients with MM, in whom the number of plasma cells of normal morphology in bone marrow aspirates was less than 5%, monoclonal immunoglobulin and light chains in the urine were not detected. To clarify the depth of complete response, immunofixation was used, which made it possible, with a negative result, to verify CR in patients, and with a positive one – close to complete response (cCR). Stringent complete response was determined in patients with CR with a normal ratio of free light chains (FLC) and the absence of clonal plasma cells in the bone marrow according to immunohistochemical or immunophenotypic analysis. A very good partial response was identified when M-protein in the blood serum and urine was detected only during immunofixation, but not during electrophoresis, or there was a decrease in the level of M-protein in the serum by 90% or more, and M-protein in the urine – to less than 100 mg/day. For a disease assessed by FLC alone, a reduction in the difference between involved and uninvolved FLC by 90% or more is required. With partial response, the level of M-gradient in the serum should decrease by 50% or more, and in the urine – by 90% or more, while the absolute M-protein count in the urine should be less than 200 mg/day. The size of bone and extramedullary plasmacytomas should

зии компонентов донорской крови с целью коррекции анемии, всем пациентам перед началом использования препарата определяли группу крови и резус-принадлежность, выполняли непрямой тест Кумбса, а также проводили расширенное фенотипирование по клинически значимым антигенам эритроцитов (Келл, MNS, Даффи, Кидд) [29].

Оценка ответа на лечение проводилась с использованием унифицированных критериев международной рабочей группы по изучению миеломы (International Myeloma Working Group (IMWG), 2006) [30], согласно которым выделяли полную ремиссию (ПР), строгую полную ремиссию (сПР), очень хорошую частичную ремиссию (охЧР), частичную ремиссию (ЧР), стабилизацию заболевания (СЗ) и прогрессирование заболевания (ПЗ).

Полную ремиссию диагностировали у больных ММ, у которых в пунктате костного мозга число плазматических клеток нормальной морфологии было менее 5 %, моноклональный иммуноглобулин и легкие цепи в моче не обнаруживались. Для уточнения глубины полной ремиссии использовали тест иммунофиксации, что позволяло, при отрицательном результате теста, верифицировать у больных ПР, а при положительном – близкую к полной (пПР). Строгая полная ремиссия определялась у больных с ПР при нормальном соотношении свободных легких цепей (СЛЦ) и отсутствии клональных плазматических клеток в костном мозге по данным иммуногистохимического или иммунофенотипического методов анализа. Очень хорошую частичную ремиссию определяли, когда М-протеин в сыворотке крови и моче выявлялся только при иммунофиксации, но не при электрофорезе или отмечалось снижение уровня М-протеина в сыворотке на 90 % и более, а М-протеина в моче – до уровня менее 100 мг/сут. Для болезни, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, требуется снижение разницы уровня вовлеченных и невовлеченных СЛЦ на 90 % и более. При частичной ремиссии в сыворотке уровень М-градиента должен уменьшиться на 50 % и более, а в моче – на 90 % и более, при этом абсолютное количество М-протеина в моче должно быть менее 200 мг/сут. Размеры костных и внекостных плазмочитом должны уменьшиться на 50 % и более. При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, ЧР устанавливается при снижении разницы уровня вовлеченных и невовлеченных СЛЦ на 50 %. Прогрессирование болезни фиксировалось при увеличении уровня (от минимально достигнутого) моноклонального

decrease by 50% or more. In myeloma, assessed by only the level of FLC, PR is established when the difference in the level of involved and uninvolved FLC decreases by 50%. Disease progression was recorded with the increase in the level (from the minimum) of monoclonal immunoglobulin by 25% (in the serum – by 5 g/l, in the urine – by 200 mg/day); the detection of new sites in skeleton bones or an increase in previously detected ones; the appearance of soft tissue plasmacytomas or increase in their size, hypercalcemia (>11.5 mg/dl, or 2.65 mmol/l). Stable disease was established when the indicators did not meet the criteria for CR, vgPR, PR, and myeloma progression. The overall response rate was defined as the total number of patients who achieved partial response, very good partial response, or complete response as a result of therapy [30].

The safety of daratumumab was assessed in patients after each course of therapy or during the course, depending on the clinical situation, based on all developing adverse events (AEs) (AEs ≥ 3 grade, which occurred during treatment; severe AEs (SAEs); infusion-related reactions) using the National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – NCI-CICAE v5.0.).

Statistical analysis was performed using STATISTICA 10.0 software (StatSoft Inc., USA) and SPSS Statistics (version 23.0). Normal data distribution was determined using the Kolmogorov-Smirnov test. With non-normal data distribution, the results are presented as a median and an interquartile range Me (Q1; Q3), where Me is the median, Q1 is 25%, Q3 is 75%. Descriptive statistics for nominal indicators in tables and text are presented as absolute and relative values (n , %). To compare qualitative features, the Pearson test (χ^2) was used if the total number of observations was at least 50 and the number of observations of each variant of values was at least 5, or the two-tailed Fisher's exact test if the conditions for applying the χ^2 criterion were not met. The criterion of statistical significance was $p < 0.05$ when comparing two groups and $p < 0.01$ when comparing three or more groups. Overall survival was calculated according to the Kaplan-Meier analysis, defined as the time interval from the date of inclusion in the protocol of patients until death from any cause (completed observation) or until the date of the last appearance of the patient (censored observation), with graphical plotting of survival curves. The median OS was understood as the period of time that half of the patients with a certain diagnosis will survive. Progression-free survival was

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 плазмочитом 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. Частота общего ответа определялась как общее количество пациентов, у которых была достигнута частичная ремиссия, очень хорошая частичная ремиссия или полная ремиссия заболевания в результате проводимой терапии [30].

Оценка безопасности даратумумаба проводилась у пациентов после каждого курса терапии или в период проведения курса, в зависимости от клинической ситуации, на основании учета всех развивающихся нежелательных явлений (НЯ) (НЯ ≥ 3 ст., возникших на фоне лечения; серьезных НЯ (СНЯ); реакций, связанных с инфузией) с использованием шкалы National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – NCI-CICAE v5.0.).

Для статистического анализа использовали стандартный пакет прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, США) и SPSS Statistics (версия 23.0). Соответствие данных нормальному распределению определялось методом Колмогорова – Смирнова. При ненормальном распределении показателя полученные результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха $Me (Q_1; Q_3)$, где Me – медиана, Q_1 – 25 %, Q_3 – 75 %. Описательная статистика для номинальных показателей в таблицах и тексте представлена как абсолютные и относительные величины (n , %). Для сравнения качественных признаков применялся метод Пирсона (χ^2), если общее количество наблюдений было не менее 50 и количество наблюдений каждого варианта значений не менее 5, или точный двусторонний критерий Фишера, если не выполнялись условия применения критерия χ^2 . Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0.05$ – при сравнении двух групп и $p < 0.01$ – при сравнении трех и более групп. Общую выживаемость рассчитывали по методу Kaplan – Meier, определяемую как промежуток времени от даты включения в протокол больных до смерти от любой причины (завершенное наблюдение) или до даты последней явки больного (цензурированное наблюдение), с графическим построением кривых

defined as the time from initial diagnosis to the date of progression, relapse, or death, with graphing of the survival curves. The significance of survival differences in the study groups was calculated using the log-rank test, the differences were deemed significant at $p < 0.05$. All calculations of the results obtained for this study were carried out in May 2022. The median follow-up of patients was 13.1 months (95% confidence interval (CI) 9.0–17.5) (range 5–28 months).

RESULTS

The median duration of daratumumab treatment was 12.2 months (95% CI 8.6–15.9) (range 4–22 months). The median number of infusions was 18 (range 2–43). The average duration of infusions was 7.1, 4.4 and 3.5 hours for the first, second and all subsequent infusions, respectively.

The effectiveness of therapy was evaluated in 31 of 32 patients treated with daratumumab since one patient developed the grade 3 infusion reaction (bronchospasm) associated with the administration of the drug which was the reason for discontinuation of therapy.

ORR (CR + vgPR + PR) was 67.7% ($n = 21$), while 9 (29%) patients had vgPR, 12 (38.7%) had PR, and 6 (19.4%) had no responses to therapy but disease was stable, disease progression was recorded in 12.9% of patients (Table 2). The median time to response was 3.5 months (range 2.5–6 months). The median duration of response was 7.9 months (95% CI 4.7–11.5). The main reasons for discontinuation of treatment included disease progression (6 people – 19.3%) and a severe infusion related reaction (3.1%). At the time of analysis of the results, 25 patients continued to receive therapy with daratumumab.

The median PFS in our study was 19.1 months (95% CI 15.3–23.6), while the 12- and 18-month PFS were 91% and 50%, respectively (Fig. 1).

The median OS was not achieved, and the 12- and 18-month overall survival values were 100% and 96.3%, respectively (Fig. 2).

In a subgroup analysis of PFS values depending on the number of prior lines of therapy, there were no statistically significant differences in PFS between groups who received two, or three, or more lines of therapy (the median PFS in patients who received 2 previous lines of therapy was 21 months versus 19.1 months in patients who received 3–4 lines of therapy, log-rank $p = 0.115$), which confirms the rather high and long-term effectiveness of daratumumab monotherapy not only in earlier lines of therapy, but also in heavily pretreated patients with RRMM (Fig. 3).

выживаемости. Под медианой ОВ понимали период времени, который переживет половина пациентов с определенным диагнозом. Выживаемость без прогрессирования определяли как время от первоначального диагноза до даты прогрессирования, рецидива или смерти, с графическим построением кривых выживаемости. Достоверность различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывалась с помощью лог-рангового критерия (log-rank test), различия считались достоверными при $p < 0.05$. Все расчеты полученных результатов для данной работы проведены в мае 2022 г. Медиана наблюдения за больными составила 13.1 мес (95% доверительный интервал (ДИ) 9.0–17.5) (диапазон 5–28 мес).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана продолжительности лечения даратумумабом составила 12.2 мес (95% ДИ 8.6–15.9) (диапазон 4–22 мес). Среднее количество проведенных инфузий составило 18 (диапазон 2–43). Средняя продолжительность инфузий составила 7.1, 4.4 и 3.5 ч для первой, второй и всех последующих инфузий соответственно.

Эффективность терапии была оценена у 31 из 32 пациентов, получавших терапию даратумумабом, ввиду того, что у одного больного на фоне первого введения даратумумаба развилась инфузионная реакция 3-й степени тяжести (бронхоспазм), связанная с введением препарата, что явилось причиной прекращения терапии.

ЧОО (ПР + охЧР + ЧР) составила 67.7 % ($n = 21$), при этом у 9 (29 %) больных была установлена охЧР, у 12 (38.7 %) – ЧР, у 6 (19.4 %) объективного ответа на терапию получено не было, но отмечалась стабилизация заболевания, у 12.9 % больных на фоне терапии было зарегистрировано прогрессирование (табл. 2). Медиана

With an increase in the follow-up period, the 12- and 18-month PFS values remained quite high in both analyzed subgroups, however, there was a statistically significant decrease in the proportion of patients who maintained the ability to respond to daratumumab therapy in the subgroup of more pre-treated patients (12-month PFS values were 88% in the group of patients who received 2 lines of chemotherapy (CT) and 92% in the group of patients who received 3–4 lines of CT ($\chi^2 = 0.88$, $p = 0.346$); 18-month PFS values were 65 and 92%, respectively ($\chi^2 = 20.37$, $p < 0.001$)) (see Fig. 3).

When analyzing PFS values depending on age, a statistically significantly lower PFS value was recorded in patients over 65 years of age which most likely may be associated with a greater susceptibility of elderly patients to side effects of CT in the presence of concomitant diseases that cause an increase in the intervals between courses and a decrease in the therapy effectiveness (Fig. 4).

However, despite this, the PFS values in both analyzed subgroups were quite high (the median PFS in patients ≥ 65 years was 19.1 months, while in the group of patients younger than 65 years the median PFS was not reached; 12-month PFS values were 100% in the group of patients younger than 65 years and 86% in the group of patients ≥ 65 years ($\chi^2 = 12.180$, $p < 0.001$); 18-month PFS values were 100% and 72%, respectively ($\chi^2 = 29.401$, $p < 0.001$)), which confirms high effectiveness and duration of daratumumab monotherapy in patients of any age group (see Fig. 4).

In a subgroup analysis of PFS values depending on the depth of the achieved response to daratumumab therapy, it was found that during 12 months of follow-up, 100% of patients with any variant of the achieved response (vgPR, PR, SD) showed no signs of disease progression. With an increase in the follow-up period to 18 months, the proportion of

Таблица 2. Эффективность терапии даратумумабом в монорежиме у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой ($n = 31$)

Table 2. Effectiveness of daratumumab monotherapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma ($n = 31$)

Ответ / Response	Число пациентов, абс. (%) / Number of patients, abs. (%)
Общая частота ответа (ПР + охЧР) Overall response rate (CR + vgPR)	21 (67.7)
ПР / CR	0
охЧР / vgPR	9 (29)
ЧР / PR	12 (38.7)
Стабилизация / Stabilization	6 (19.4)
Прогрессирование / Progression	4 (12.9)

П р и м е ч а н и е . ПР – полная ремиссия; охЧР – очень хорошая частичная ремиссия; ЧР – частичная ремиссия.

N o t e . CR – complete response; vgPR – very good partial response; PR – partial response.

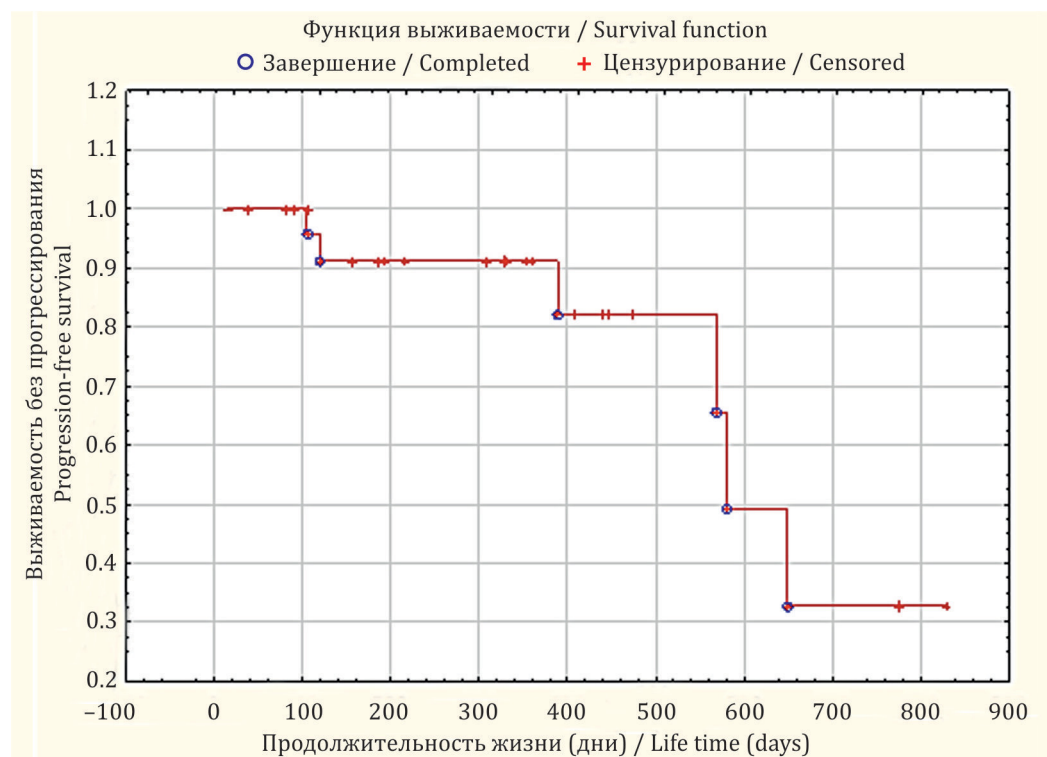


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой на фоне терапии даратумумабом в монорежиме
Fig. 1. Progression-free survival in patients with relapsed/refractory multiple myeloma who received daratumumab monotherapy

времени до наступления ответа составила 3.5 мес (диапазон 2.5–6 мес). Средняя продолжительность ответа составила 7.9 мес (95% ДИ 4.7–11.5). Основные причины прекращения лечения включали прогрессирование заболевания (6 чел. – 19.3 %) и развитие тяжелой инфузионной реакции, связанной с препаратом (3.1 %). На момент анализа результатов 25 пациентов продолжали получать терапию даратумумабом.

Медиана ВБП в нашем исследовании составила 19.1 мес (95% ДИ 15.3–23.6), при этом 12- и 18-месячная ВБП составила 91 и 50 % соответственно (рис. 1).

Медиана ОВ не была достигнута, а значения 12- и 18-месячной общей выживаемости составили 100 и 96.3 % соответственно (рис. 2).

При подгрупповом анализе показателей ВБП в зависимости от количества линий предшествующей терапии статистически значимых различий ВБП между группами, получившими две или три и более линии терапии, обнаружено не было (медиана ВБП у пациентов, получивших 2 предшествующие линии терапии, составила 21 мес против 19.1 мес у пациентов, получивших 3–4 линии терапии, log-rank $p = 0.115$), что подтверждает достаточно высокую и продолжитель-

patients maintaining a response to daratumumab therapy decreased statistically significantly only in the subgroup of patients with signs of stable disease, but remained to be quite high (12-month PFS was 100% in the vgPR, PR, SD subgroup; 18-month PFS – 100% in the vgPR and PR subgroups and 81% – in the SD subgroup, respectively ($\chi^2 = 19.207$, $p < 0.001$)), which indicates the possibility of improving the survival of patients with RRMM in the setting of long-term daratumumab monotherapy at any depth of response (Fig. 5).

Analysis of the safety of the therapy showed a rather favorable toxicity profile of daratumumab. The main types of toxicity including infusion reactions are given in Table 3.

Among the non-hematological adverse events that occurred during daratumumab therapy, in our patients there were registered upper and lower respiratory tract infections (in 15.6 and 12.5% of patients, respectively) and fatigue (15.6%), mainly grade 1–2 degrees of severity, were most often reported in our patients ($\geq 10\%$), which did not require interruption of therapy or an increase in the intervals between the drug administration (see Table 3). Hematological toxicity was characterized by anemia (15.6%), neutropenia (6.2%) and thrombocytopenia (6.2%) and

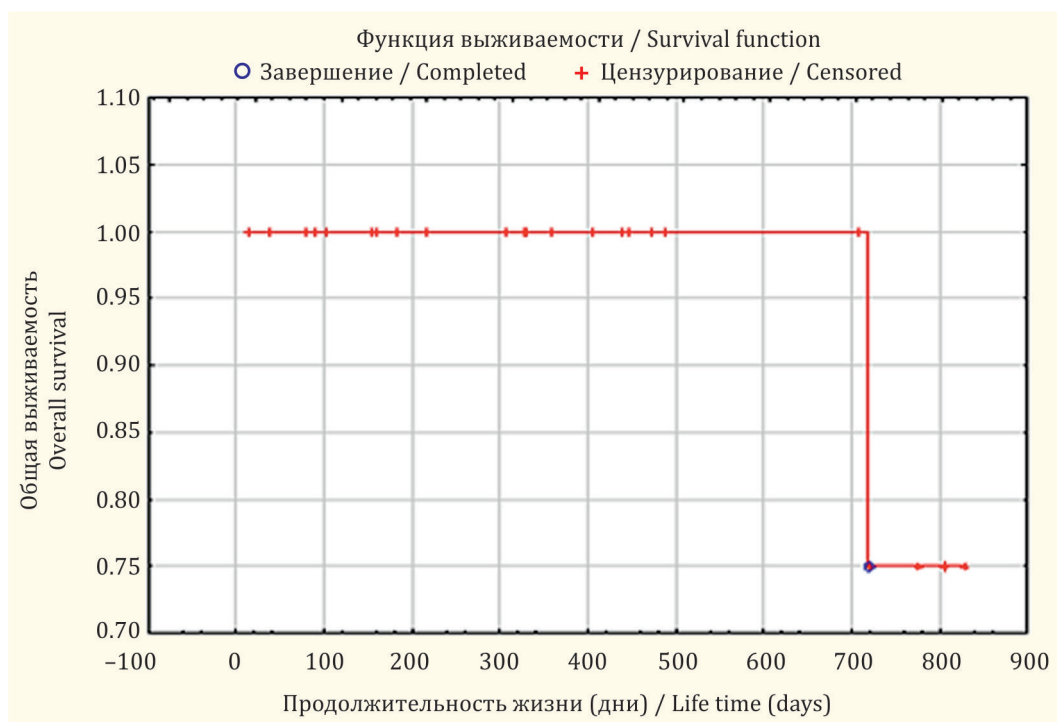


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой на фоне терапии даратумумабом в монорежиме

Fig. 2. Overall survival in patients with relapsed/refractory multiple myeloma who received daratumumab monotherapy

ную эффективность монотерапии даратумумабом не только в более ранних линиях терапии, но и у интенсивно предлеченных пациентов с РРММ (рис. 3).

С увеличением времени наблюдения показатели 12- и 18-месячной ВБП сохранялись достаточно высокими в обеих анализируемых подгруппах, однако отмечалось статистически значимое снижение доли пациентов, сохраняющих ответ на терапию даратумумабом, в подгруппе более предлеченных больных (12-месячные показатели ВБП составили 88 % в группе больных, получивших 2 линии химиотерапии (ХТ), и 92 % в группе пациентов, получивших 3–4 линии ХТ ($\chi^2 = 0.88$, $p = 0.346$), 18-месячные показатели ВБП составили 65 и 92 % соответственно ($\chi^2 = 20.37$, $p < 0.001$)) (см. рис. 3).

При анализе показателей ВБП в зависимости от возраста статистически значимо меньшее значение ВБП было зарегистрировано у пациентов старше 65 лет, что, вероятнее всего, может быть связано с большей восприимчивостью пациентов пожилого возраста к побочным явлениям ХТ на фоне наличия сопутствующих заболеваний, обуславливающих увеличение промежутков между курсами и снижение эффективности терапии (рис. 4).

corresponded to the grade 1–2 of severity, and therefore there was no need for the exchange blood transfusion or use of colony-stimulating factors (see Table 3).

Infusion reactions associated with the administration of daratumumab occurred in 43.7% of patients, including 2 patients, they corresponded to grade 3 (1 – dyspnea and 1 – bronchospasm, respectively), which led to discontinuation of therapy in one patient. In the majority of patients (37.5%), infusion reactions (nasal congestion, dyspnea, cough, hyperthermia, allergic rhinitis, irritation in the throat) corresponded to grade 1–2, developed mainly during the first administration of the drug, were easily reversed by antihistamines, glucocorticosteroids, paracetamol and were not the reason for discontinuation of daratumumab therapy (see Table 3).

With the development of an infusion reaction, daratumumab infusion was temporarily suspended and patients were administered antihistamines (diphenhydramine 50 mg i/v), paracetamol 500 mg, and glucocorticosteroid hormones. After reversing the reaction, infusion of daratumumab was resumed, but at a slower rate (25–50 ml/h). In the absence of repeated infusion reactions, infusions of the drug were performed in the standard regimen.

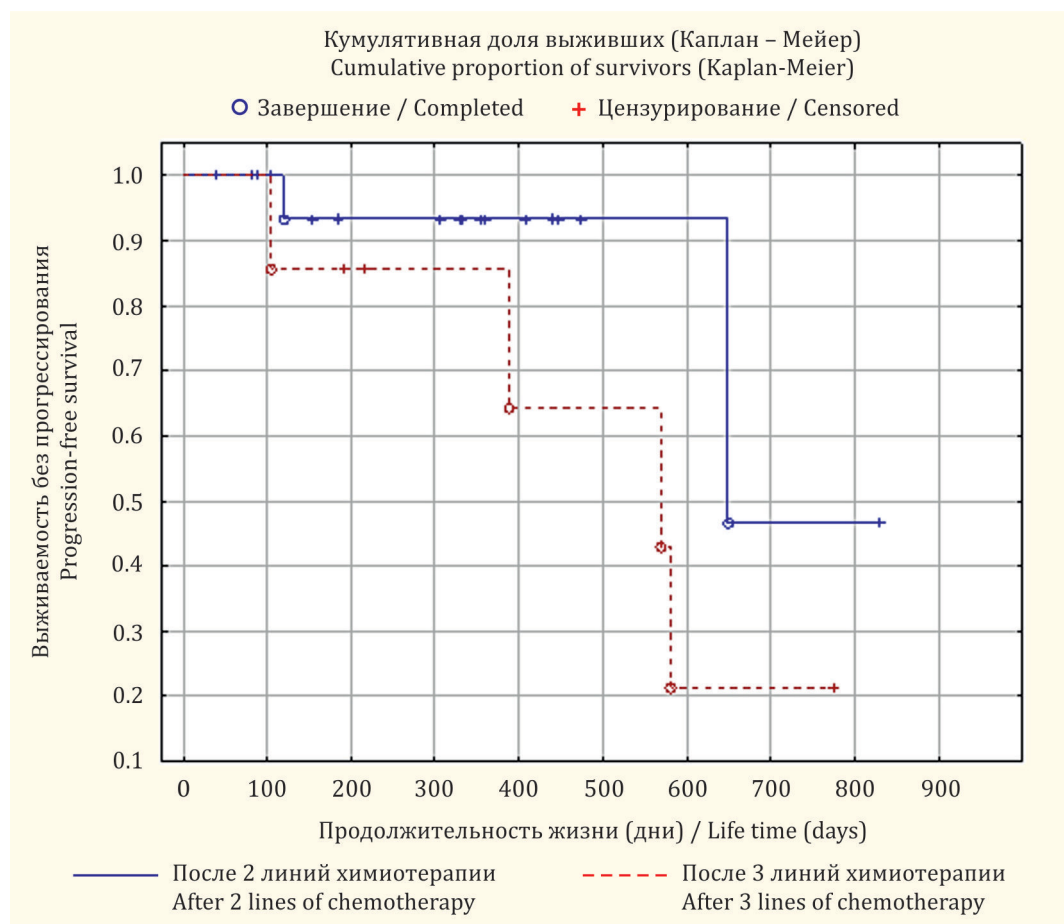


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой, получавших терапию даратумумабом в монорежиме, в зависимости от количества линий предшествующей терапии

Fig. 3. Progression-free survival in patients with relapsed/refractory multiple myeloma who received daratumumab monotherapy, depending on the number of prior lines of therapy

Однако, несмотря на это, показатели ВБП в обеих анализируемых подгруппах оказались достаточно высокими (медиана ВБП у пациентов ≥ 65 лет составила 19.1 мес, в то время как в группе больных моложе 65 лет медиана ВБП была не достигнута; 12-месячные показатели ВБП составили 100 % в группе больных моложе 65 лет и 86 % в группе пациентов ≥ 65 лет ($\chi^2 = 12.180$, $p < 0.001$), 18-месячные показатели ВБП составили 100 и 72 % соответственно ($\chi^2 = 29.401$, $p < 0.001$)), что подтверждает высокую эффективность и продолжительность терапии даратумумабом в монорежиме у пациентов любой возрастной группы (см. рис. 4).

При подгрупповом анализе показателей ВБП в зависимости от глубины достигнутого ответа на терапию даратумумабом было отмечено, что в течение 12 мес наблюдения у 100 % пациентов с любым вариантом глубины достигнутого ответа (оХЧР, ЧР, СЗ) не было зарегистрировано при-

DISCUSSION

In Novosibirsk and the Novosibirsk region, the possibility of using daratumumab monotherapy in patients with refractory/relapsed MM has appeared since March 2020 as a part of the Federal Program for the Treatment of 14 High-Cost Entities. From March 2020 to February 2022, 32 patients with RRMM received this therapy.

The results of our analysis of the effectiveness and safety of daratumumab therapy in real-life clinical practice showed high and long-term effectiveness, as well as a fairly favorable safety profile of daratumumab monotherapy in patients with double refractory RRMM.

Despite the fact that our study cohort included patients with poor prognostic factors (56.2% of patients aged ≥ 65 years, 56.3% with bone-related soft tissue plasmacytomas at the start of daratumumab therapy, 37.5% with high LDH activity,

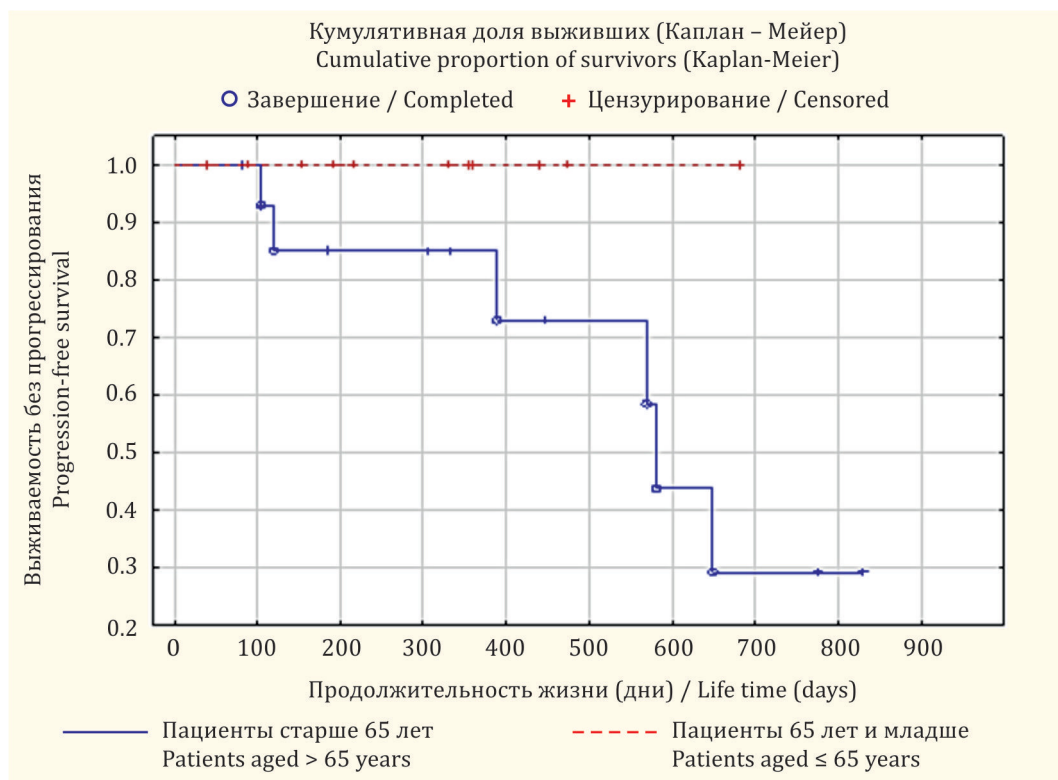


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой, получавших терапию даратумумабом в монорежиме, в зависимости от возраста пациентов

Fig. 4. Progression-free survival in patients with relapsed/refractory multiple myeloma who received daratumumab monotherapy, depending on the age of patients

знаков прогрессирования заболевания. При увеличении времени наблюдения до 18 мес доля пациентов, сохраняющих ответ на терапию даратумумабом, статистически значимо уменьшилась только в подгруппе пациентов с признаками стабилизации заболевания, но продолжала оставаться достаточно высокой (12-месячная ВБП составила 100 % в подгруппе охЧР, ЧР, СЗ; 18-месячная ВБП – 100 % в подгруппах охЧР и ЧР и 81 % – в подгруппе СЗ соответственно ($\chi^2 = 19.207$, $p < 0.001$)), что указывает на возможность пролонгирования выживаемости пациентов с РРММ на фоне длительной терапии даратумумабом в монорежиме при любом варианте глубины достигнутого ответа (рис. 5).

Анализ безопасности проводимой терапии показал достаточно благоприятный профиль токсичности даратумумаба. Основные виды токсичности, включая инфузионные реакции, приведены в табл. 3.

Среди негематологических нежелательных явлений, возникших на фоне терапии даратумумабом, у наших пациентов наиболее часто (≥ 10 %) регистрировались инфекции верхних и

31.2% with grade 2–3 CKD, and in 12.5% of patients creatinine clearance was from ≥ 30 to ≤ 60 ml/min/1.73 m² (according to CKD-EPI), 34.4% of patients previously underwent auto-HSCT, 75% were double refractory), most of the patients had comorbidities and a long history of MM (the median time from diagnosis of MM to the start of treatment with daratumumab was 73.1 months (range 18–144 months)); response to daratumumab therapy occurred fairly quickly and was prolonged in the majority patients (the median time to response was 3.5 months (range 2.5–6 months), and the median duration of response was 7.9 months (95% CI 4.7–11.5)).

In 67.7% of patients, a deep clinical response was achieved (vgPR in 29%, PR in 38.7%), and in 19.4% of patients during therapy there were no signs of progression and the disease was stabilized. The results obtained indicate that the use of daratumumab in most cases allows to overcome double refractoriness, as well as the negative impact of unfavorable prognostic factors, and even as a monotherapy can be an effective treatment option for patients with RRMM.

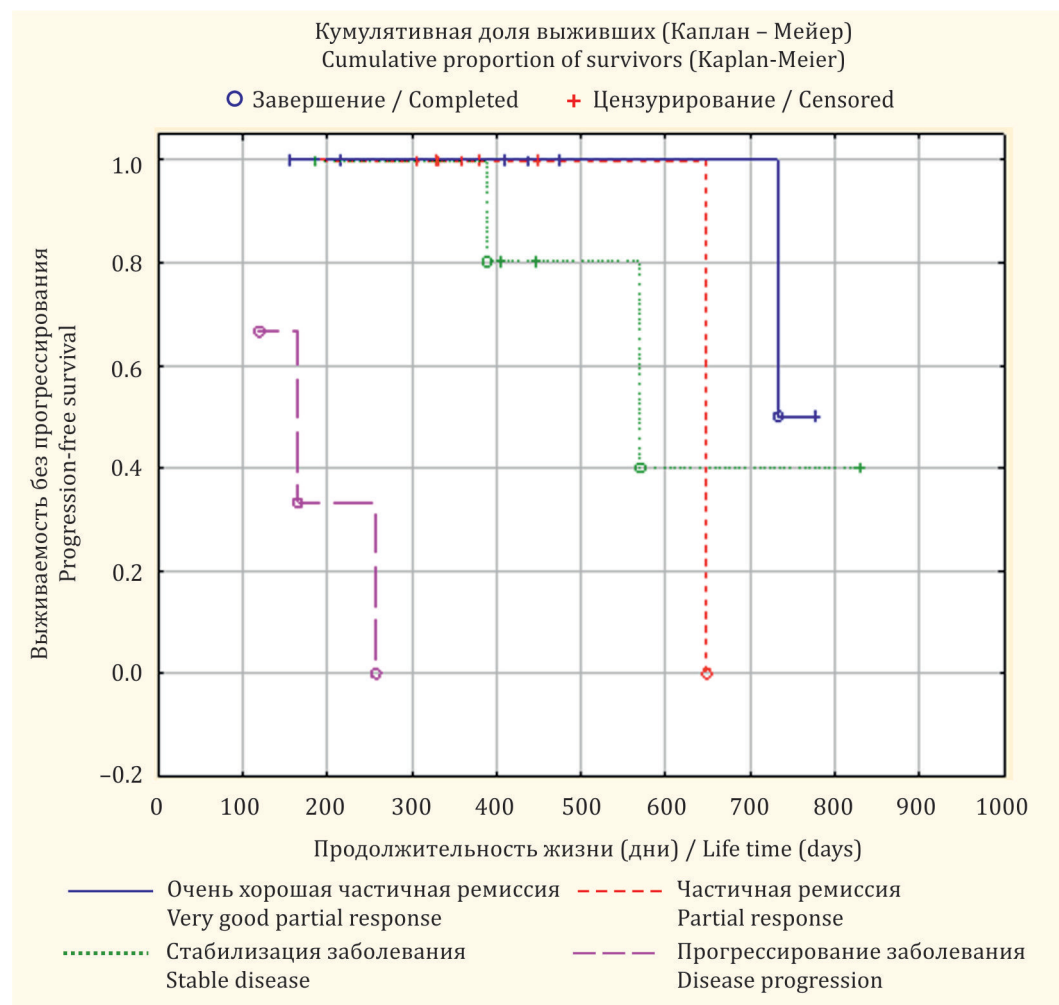


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой, получавших терапию даратумумабом в монорежиме, в зависимости от глубины ответа на терапию

Fig. 5. Progression-free survival in patients with relapsed/refractory multiple myeloma who received daratumumab monotherapy, depending on the depth of response to therapy

нижних дыхательных путей (у 15.6 и 12.5 % пациентов соответственно) и усталость (15.6 %), преимущественно 1–2-й степени тяжести, которые не требовали прерывания терапии или увеличения промежутков между введениями препарата (см. табл. 3).

Гематологическая токсичность характеризовалась анемией (15.6 %), нейтропенией (6.2 %) и тромбоцитопенией (6.2 %) и соответствовала 1–2-й степени тяжести, в связи с чем необходимости в проведении заместительной гемотрансфузионной терапии или назначении колониестимулирующих факторов не было (см. табл. 3).

Инфузионные реакции, связанные с введением даратумумаба, имели место у 43.7 % пациентов, в том числе у 2 больных они соответствовали 3-й степени тяжести (1 – одышка и 1 – брон-

Despite the pretreatment, presence of double refractoriness in the majority of patients (75%), the daratumumab therapy provided a significant survival advantage for patients with RRMM. Thus, the median PFS in our study was 19.1 months (95% CI 15.3–23.6), and the 12- and 18-month PFS were at the level of 91 and 50%, respectively. The median OS was not achieved, and 12- and 18-month overall survival were 100% and 96.3%, respectively.

In a subgroup analysis, we showed that unfavorable factors that have a statistically significant effect on PFS are the inadequate depth of the achieved response to daratumumab therapy, as well as the age of patients ≥ 65 years, while the number of prior lines of therapy did not affect survival rates which confirms the possibility of effective use of daratumumab monotherapy in patients

Таблица 3. Нежелательные явления у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломой, получавших даратумумаб в монорежиме ($n = 32$), абс. (%)**Table 3.** Adverse events in patients with refractory/relapsed multiple myeloma treated with daratumumab as monotherapy ($n = 32$), abs. (%)

Нежелательные явления, связанные с терапией Adverse events associated with therapy	Любая степень тяжести Any level of severity	Степень ≥ 3 Severity grade ≥ 3
<i>Инфузионные реакции / Infusion reactions</i>		
Бронхоспазм / Bronchospasm	0	1 (3.1) (3-я ст.) / (grade 3)
Заложенность носа (1-й ст.), первое введение Nasal congestion (grade 1), first administration	5 (15.6)	0
Кашель (1-й ст.), первое введение Cough (grade 1), first administration	4 (12.5)	0
Аллергический ринит (1-й ст.), первое введение Allergic rhinitis (grade 1), first administration	5 (15.6)	0
Озноб, первое введение / Chills, first administration	3 (9.4)	0
Першение в горле (1-й ст.), первое введение Throat irritation (grade 1), first administration	6 (18.7)	0
Одышка / Dyspnea	3 (9.3)	1 (3.1) (3-я ст.) / (grade 3)
Гипертермия / Hyperthermia	5 (15.6)	0
Тошнота / Nausea	1 (3.1)	0
<i>Негематологическая токсичность / Non-hematological toxicity</i>		
Инфекции верхних дыхательных путей Upper respiratory tract infections	5 (15.6)	0
Инфекции нижних дыхательных путей Low respiratory tract infections	4 (12.5)	1 (3.1) (3-я ст.) / (grade 3)
Боли в костях / Bone pain	2 (6.2)	0
Усталость / Fatigue	5 (15.6)	0
<i>Гематологическая токсичность / Hematological toxicity</i>		
Анемия / Anemia	5 (15.6)	0
Нейтропения / Neutropenia	2 (6.2)	0
Тромбоцитопения / Thrombocytopenia	2 (6.2)	0

хоспазм соответственно), что привело к прекращению терапии у одного пациента. У большинства пациентов (37.5 %) инфузионные реакции (заложенность носа, одышка, кашель, гипертермия, аллергический ринит, першение в горле) соответствовали 1-й и 2-й степени тяжести, развивались преимущественно при первом введении препарата, легко купировались назначением антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов, парацетамола и не являлись причиной отказа от терапии даратумумабом (см. табл. 3).

При развитии инфузионной реакции введение даратумумаба временно приостанавливалось, пациентам вводились антигистаминные препараты (дифенгидрамин 50 мг в/в), парацетамол 500 мг и глюкокортикостероидные гормоны. После купирования реакции инфузия даратумумаба возобновлялась, но в более медленном режиме (25–50 мл/ч). При отсутствии

with RRMM who received more than 2–3 lines of therapy.

It should be noted that, despite the fact that the depth of response had a statistically significant effect on the PFS parameters, patients who achieved only stabilization of the disease during long-term therapy with daratumumab also had a significant advantage in PFS over the patients with signs of disease progression. Thus, the results of a subgroup analysis of PFS depending on the depth of response to therapy showed that within 12 months follow-up observation, 100% of patients with any variant of the depth of the achieved response to treatment (vgPR, PR, SD) showed no signs of disease progression. With an increase in the follow-up period, 18-month PFS values decreased statistically significantly in the subgroup of patients with signs of stable disease, but remained quite high (18-month PFS was 100% in the vgPR and PR subgroups and 81% in the SD subgroup,

повторных инфузионных реакций в дальнейшем инфузии препарата выполнялись в стандартном режиме.

ОБСУЖДЕНИЕ

В г. Новосибирске и Новосибирской области возможность применения даратумумаба в монорежиме у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ММ появилась с марта 2020 г. в рамках Федеральной программы по лечению 14 высокозатратных нозологий. С марта 2020 по февраль 2022 г. данную терапию получили 32 пациента с РРММ.

Результаты проведенного нами анализа эффективности и безопасности терапии даратумумабом в условиях реальной клинической практики показали высокую и продолжительную эффективность, а также достаточно благоприятный профиль безопасности монорежима даратумумаба у пациентов с РРММ с двойной рефрактерностью.

Несмотря на то, что когорта нашего исследования включала больных, имеющих факторы неблагоприятного прогноза (56.2 % пациентов в возрасте ≥ 65 лет, 56.3 % – с оссальными мягкоткаными плазмочитомами на момент начала терапии даратумумабом, 37.5 % – с высокой активностью ЛДГ, 31.2 % – с ХБП 2–3-й стадии, причем у 12.5 % больных клиренс креатинина составлял ≥ 30 до ≤ 60 мл/мин/1.73 м² (по СКД-ЕРІ), 34.4 % больным ранее проведена ауто-ТГСК, у 75 % была зарегистрирована двойная рефрактерность), у большей части пациентов имелись сопутствующие заболевания и длительный анамнез течения ММ (медиана времени от момента постановки диагноза ММ до начала лечения даратумумабом составила 73.1 мес (диапазон 18–144 мес)), ответ на терапию даратумумабом наступал достаточно быстро и был продолжительным у большинства больных (медиана времени до наступления ответа составила 3.5 мес (диапазон 2.5–6 мес), а средняя продолжительность ответа – 7.9 мес (95% ДІ 4.7–11.5)).

У 67.7 % пациентов удалось достичь глубокого клинического ответа (охЧР – у 29 %, ЧР – у 38.7 %), а еще у 19.4 % больных на фоне терапии отсутствовали признаки прогрессирования и сохранялся контроль над заболеванием в виде стабилизации опухолевого процесса. Полученные результаты указывают на то, что применение даратумумаба в большинстве случаев позволяет преодолеть двойную рефрактерность, а также негативное влияние факторов неблагоприятного прогноза и даже в монорежиме может

respectively ($\chi^2 = 19.207$, $p < 0.001$), which indicates the possibility of improvement in the survival of patients with MM during long-term monotherapy with daratumumab, even in the absence of a deep clinical response. In the literature, this fact of increasing survival of MM patients in long-term therapy with daratumumab is explained by the influence of additional immune-mediated and immunomodulatory mechanisms of the drug. Thus, in a study by Krejcik et al. it has been suggested that additional immunomodulatory effects mediated by T cell activation and expansion due to the elimination of regulatory T and B cells and myeloid-derived suppressor cells, that express CD38, may contribute to a deeper and longer response [11].

In our study, the analysis of adverse events of the therapy did not record new manifestations of toxicity and showed a rather favorable safety profile of daratumumab, similar to previously published data [12, 13, 15–21]. No infusion reactions or adverse events that occurred during therapy did not lead to death of patients. Only in one patient (out of 32) therapy was discontinued as a result of grade 3 infusion reaction (bronchospasm) on the first administration of the drug. In most cases (37.5% of patients), infusion reactions (nasal congestion, shortness of breath, cough, hyperthermia, allergic rhinitis, throat irritation) corresponded to grade 1 and 2, developed mainly during the first infusion, were easily reversed by administration of antihistamines, glucocorticosteroids, paracetamol, and were not the reason for discontinuation of daratumumab therapy. Decreased infusion rate and adequate premedication prior to the daratumumab administration, resulted in a decrease in the frequency and severity of these reactions during subsequent infusions.

Manifestations of hematological toxicity were characterized by anemia (15.6%), neutropenia (6.2%) and thrombocytopenia (6.2%), predominantly of grade 1–2 and did not require exchange blood transfusion or use of colony-stimulating factors in the setting of therapy with daratumumab.

The likelihood of grade ≥ 3 adverse events (mainly pneumonia) and severe AEs (dyspnea, hypotension) was low, confirming the favorable tolerability and safety profile of daratumumab monotherapy in patients with RRMM.

It should be noted that, when compared with literature data, the results of our study showed similar effectiveness of daratumumab monotherapy to those of the registration trials GEN501 [12] and SIRIUS [13] [2]. Thus, the results of a pooled analysis of the trials GEN501 and SIRIUS, which included 148 patients who received an average of 5 prior lines of

являться эффективным вариантом терапии больных РРММ.

Несмотря на предпочтенность, наличие двойной рефрактерности у большинства пациентов (75 %), терапия даратумумабом давала существенное преимущество в выживаемости больных РРММ. Так, медиана ВБП в нашем исследовании составила 19.1 мес (95% ДИ 15.3–23.6), а 12- и 18-месячная ВБП были на уровне 91 и 50 % соответственно. Медиана ОВ не была достигнута, а значения 12- и 18-месячной общей выживаемости составили 100 и 96.3 % соответственно.

При подгрупповом анализе нами было показано, что неблагоприятными факторами, оказывающими статистически значимое влияние на показатели ВБП, являются недостаточная глубина достигнутого ответа на терапию даратумумабом, а также возраст пациентов ≥ 65 лет, в то время как количество линий предшествующей терапии не влияло на показатели выживаемости, что подтверждает возможность эффективного использования монорежима даратумумаба у пациентов с РРММ, получивших более 2–3 линий терапии.

Следует отметить, что, несмотря на то, что глубина ответа оказывала статистически значимое влияние на показатели ВБП, пациенты, достигшие только стабилизации заболевания на фоне длительной терапии даратумумабом, также имели существенное преимущество в ВБП по сравнению с больными, имеющими признаки прогрессирования заболевания. Так, результаты подгруппового анализа ВБП в зависимости от глубины ответа на терапию показали, что в течение 12 мес наблюдения у 100 % пациентов с любым вариантом глубины достигнутого ответа на лечение (оХЧР, ЧР, СЗ) не было зарегистрировано признаков прогрессирования заболевания. При увеличении времени наблюдения 18-месячные показатели ВБП статистически значимо уменьшились в подгруппе пациентов с признаками стабилизации заболевания, но оставались достаточно высокими (18-месячная ВБП составила 100 % в подгруппах оХЧР и ЧР и 81 % – в подгруппе СЗ соответственно ($\chi^2 = 19.207$, $p < 0.001$)), что указывает на возможность prolongирования выживаемости пациентов с ММ на фоне длительной терапии даратумумабом в монорежиме даже при отсутствии глубокого клинического ответа. В литературе данный факт увеличения выживаемости больных ММ при длительном воздействии даратумумаба объясняется влиянием дополнительных иммуноопосредованных и иммуномодулирующих механизмов препа-

therapy (range 2–14), showed ORR of 31.1% (CR – 4.7%) with the median response duration of 7.6 months. With the median follow-up of 20.7 months (range 0.5–27.1 months), the median PFS was 4.0 months and the median OS was 20.1 months, respectively [2].

Our data were also comparable with the results of studies of daratumumab monotherapy in real-life clinical practice carried out in other countries and showed a steady clinical effectiveness and safety of daratumumab in patients with RRMM [15–21, 31] (Table 4).

The peculiarities of our study include the fact that the largest number of patients in the analyzed cohort received daratumumab in the early stages, mainly as a third-line therapy (75%), which probably could contribute to a longer overall and progression-free survival, as well as longer duration of response to treatment.

CONCLUSION

The study's results of the use of monotherapy with daratumumab in real-life clinical practice confirmed its effectiveness and safety in patients with RRMM. Third-line therapy with daratumumab, including double refractory patients, allows to achieve tumor control in 75% of patients, is safe and satisfactorily tolerated. The depth of response to daratumumab therapy has a significant effect on the prolongation of PFS, regardless of the number of prior lines of therapy.

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

рата. Так, в исследовании J. Krejcik et al. было высказано предположение, что дополнительные иммуномодулирующие эффекты, опосредованные активацией и экспансией Т-клеток, которые обусловлены элиминацией экспрессирующих CD38 регуляторных Т- и В-клеток и клеток-супрессоров миелоидного происхождения, могут способствовать более глубокому и продолжительному ответу [11].

В нашем исследовании анализ нежелательных явлений проводимой терапии не зафиксировал новых проявлений токсичности и показал достаточно благоприятный профиль безопасности даратумумаба, аналогичный ранее опубликованным данным [12, 13, 15–21]. Никакие инфузионные реакции или нежелательные явления, возникшие на фоне терапии, не привели к смерти

Таблица 4. Результаты исследований эффективности терапии даратумумабом в монорежиме в реальной клинической практике
Table 4. The results of studies of the effectiveness of daratumumab monotherapy in real-life clinical practice

Характеристика Characteristics	Chari et al. [15]	Park et al. [16]	Salomon-Perzyński et al. [17]	Cejalvo et al. [18]	Cook et al. [19]	Lovas et al. [20]	Бессмельцев и др. [31] Bessmeltsev et al. [31]	Iida et al. [21]	Beksac et al. [7]
Тип исследования Study type	ПРД ЕАТР	ПРД ЕАТР	ПРД ЕАТР	Открытое исследование (диализные пациенты) Open-label study (dialysis patients)	ПРД ЕАТР	РКП RISР	ПРД ЕАТР	I фаза исследования, повышение дозы Phase 1, dose escalation	ПРД ЕАТР
Медиана продолжительности наблюдения, мес Median duration of follow-up, months	2.8	12	7.2	12	6.3	18.6	-	9.9	14.8
Пациенты / Patients, n	348	16	30	12	293	99	10	-	42
Средний возраст, лет Mean age, years	65	69	62.4	62	64	-	57	-	56.5
Медиана интервала с момента постановки диагноза ММ, лет Median time since MM diagnosis, years	н.д. ND	6.95	4.1	2.2	н.д. ND	-	2-9	-	5.1
Медиана предыдущих линий терапии, n Median of previous lines of therapy, n	>3	4	4	3	≥3	3	5 (3-6)	≥2	5.5
Средняя продолжительность терапии, мес Median duration of therapy, months	1.9	10.0	5.6	1.5	4.2	-	7.6	-	6
Медиана ВБП, мес Median PFS, months	н.д. ND	2.7	9.5	н.д. ND	4.63	17.0	17.8	9.5	5.5
Медиана ОБ, мес Median OS, months	н.д. ND	9.8-10.7	13.8	н.д. ND	н.д. ND	н.д. ND	Не достигнута Not achieved	-	19.3 (среднее) (mean)
ЧОО (ЧР или лучше), % ORR (PR or better), %	23	56.3	42.8	50	33.1	63.6	50	44.0	45.2
ПР или лучше, % PR or better, %	1	25	18.5	0	2.7	13.6	10	-	9.5

П р и м е ч а н и е . ПРД – программа раннего доступа; н.д. – нет данных; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОБ – общая выживаемость; ЧОО – частота общего ответа; ЧР – частичная ремиссия; ПР – полная ремиссия.
 Note . EATP – early access treatment protocol; RISР – real-life clinical practice; MM – multiple myeloma; ND – no data; PFS – progression-free survival; OS – overall survival; ORR – overall response rate; PR – partial response; CR – complete response.

пациентов. Только у одного больного (из 32) терапия была завершена в результате возникновения инфузионной реакции 3-й степени тяжести (бронхоспазм) на первое введение препарата. В большинстве же случаев (37.5 % пациентов) инфузионные реакции (заложенность носа, одышка, кашель, гипертермия, аллергический ринит, першение в горле) соответствовали 1-й и 2-й степени тяжести, развивались преимущественно при первом введении препарата, легко купировались назначением антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов, парацетамола и не являлись причиной для отказа от терапии даратумумабом. Снижение скорости инфузии и адекватная премедикация перед введением даратумумаба приводили к снижению частоты и тяжести данных реакций при последующих введениях.

Проявления гематологической токсичности характеризовалась анемией (15.6 %), нейтропенией (6.2 %) и тромбоцитопенией (6.2 %) преимущественно 1–2-й степени тяжести и не требовали проведения заместительной гемотрансфузионной терапии или назначения колониестимулирующих факторов на фоне проведения активной терапии даратумумабом.

Вероятность нежелательных явлений ≥ 3 степени тяжести (в основном пневмония) и серьезных НЯ (одышка, гипотония) была низкой, что подтверждает благоприятный профиль переносимости и безопасности монотерапии даратумумабом у пациентов с РРММ.

Следует отметить, что при сопоставлении с данными литературы результаты настоящего исследования показали аналогичную с регистрационными исследованиями GEN501 [12] и SIRIUS [13] эффективность монотерапии даратумумабом [2]. Так, результаты объединенного анализа регистрационных исследований GEN501 и SIRIUS, в которых принимали участие 148 пациентов, получивших в среднем 5 предшествующих

линий терапии (диапазон 2–14), показали ЧОО – 31.1 % (ПР – 4.7 %) с медианой продолжительности ответа 7.6 мес. При средней продолжительности наблюдения 20.7 мес (диапазон 0.5–27.1 мес) медиана ВБП составила 4.0 мес, а медиана ОВ – 20.1 мес соответственно [2].

Полученные нами данные были также сопоставимы с результатами исследований монорежима даратумумаба в реальной клинической практике, проведенных в других странах и показавших устойчивую клиническую эффективность и безопасность даратумумаба у больных РРММ [15–21, 31] (табл. 4).

К особенностям нашего исследования можно отнести тот факт, что наибольшее количество пациентов анализируемой когорты получало даратумумаб в ранние сроки, преимущественно в качестве третьей линии терапии (75 %), что, вероятно, могло способствовать более длительной как общей, так и беспрогрессивной выживаемости, а также большей продолжительности ответа на лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заключение. Результаты настоящего исследования применения монотерапии даратумумабом в условиях реальной клинической практики подтвердили его эффективность и безопасность для пациентов с РРММ. Терапия даратумумабом в третьей линии, в том числе у пациентов с двойной рефрактерностью, позволяет достичь контроля над опухолью у 75 % пациентов, является безопасной и удовлетворительно переносится. Глубина ответа на терапию даратумумабом значительно влияет на пролонгирование ВБП, независимо от количества линий предшествующей терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Morandi F., Horenstein A.L., Costa F. et al. CD38: a target for immunotherapeutic approaches in multiple myeloma // *Front. Immunol.* 2018;9:2722. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02722.
2. Usmani S.Z., Weiss B.M., 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.
3. van de Donk N.W.C.J., Richardson P.G., Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future // *Blood.* 2018;131(1):13-29. DOI: 10.1182/blood-2017-06-740944.

REFERENCES

1. Morandi F., Horenstein A.L., Costa F. et al. CD38: a target for immunotherapeutic approaches in multiple myeloma. *Front. Immunol.* 2018;9:2722. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02722.
2. Usmani S.Z., Weiss B.M., 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.
3. van de Donk N.W.C.J., Richardson P.G., Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood.* 2018;131(1):13-29. DOI: 10.1182/blood-2017-06-740944.

4. Usmani S.Z., Diels J., Ito T. et al. Daratumumab monotherapy compared with historical control data in heavily pretreated and highly refractory patients with multiple myeloma: an adjusted treatment comparison // *Am. J. Hematol.* 2017;92(8):E146-E152. DOI: 10.1002/ajh.24781.
5. Usmani S., Ahmadi T., Ng Y. et al. Analysis of real-world data on overall survival in multiple myeloma patients with ≥ 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):1355-1361. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0104.
6. Jelínek T., Mihályová J., Hájek R. CD38 targeted treatment for multiple myeloma // *Vnitr Lek.* 2018;64(10):939-948. PMID: 30590941.
7. Beksac M., Aydin Y., Goker H. et al. Early access program results from Turkey and a literature review on daratumumab monotherapy among heavily pretreated patients with relapsed/refractory myeloma // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(8):e474-e484. DOI: 10.1016/j.clml.2020.02.017.
8. de Weers M., Tai Y.T., van der Veer M.S. et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors // *J. Immunol.* 2011;186(3):1840-1848. DOI: 10.4049/jimmunol.1003032.
9. Overdijk M.B., Verploegen S., Bögels M. et al. Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in lymphoma and multiple myeloma // *MAbs.* 2015;7(2):311-321. DOI: 10.1080/19420862.2015.1007813.
10. van Bueren J.L., Jakobs D., Kaldenhoven N. et al. Direct *in vitro* comparison of daratumumab with surrogate analogs of CD38 antibodies MOR03087, SAR650984 and Ab79 // *Blood.* 2014;124(21):3474. DOI: 10.1182/blood.V124.21.3474.3474.
11. Krejcik J., Casneuf T., Nijhof I.S. et al. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma // *Blood.* 2016;128(3):384-394. DOI: 10.1182/blood-2015-12-687749.
12. Lokhorst H.M., Plesner T., Laubach J.P. et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma // *N. Engl. J. Med.* 2015;373(13):1207-1219. DOI: 10.1056/NEJMoa1506348.
13. Lonial S., Weiss B.M., Usmani S.Z. et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial // *Lancet.* 2016;387(10027):1551-1560. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4.
14. McKeage K. Daratumumab: First global approval // *Drugs.* 2016;76(2):275-281. DOI: 10.1007/s40265-015-0536-1.
15. Chari A., Lonial S., Mark T.M. et al. Results of an early access treatment protocol of daratumumab in United States patients with relapsed or refractory multiple myeloma // *Cancer.* 2018;124(22):4342-4349. DOI: 10.1002/cncr.31706.
16. Park S.S., Eom H.S., Kim J.S. et al.; Korean multiple myeloma working party. Brief report: clinical experiences after emergency use of daratumumab monotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma in real
4. Usmani S.Z., Diels J., Ito T. et al. Daratumumab monotherapy compared with historical control data in heavily pretreated and highly refractory patients with multiple myeloma: an adjusted treatment comparison. *Am. J. Hematol.* 2017;92(8):E146-E152. DOI: 10.1002/ajh.24781.
5. Usmani S., Ahmadi T., Ng Y. et al. Analysis of real-world data on overall survival in multiple myeloma patients with ≥ 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):1355-1361. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0104.
6. Jelínek T., Mihályová J., Hájek R. CD38 targeted treatment for multiple myeloma. *Vnitr Lek.* 2018;64(10):939-948. PMID: 30590941.
7. Beksac M., Aydin Y., Goker H. et al. Early access program results from Turkey and a literature review on daratumumab monotherapy among heavily pretreated patients with relapsed/refractory myeloma. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(8):e474-e484. DOI: 10.1016/j.clml.2020.02.017.
8. de Weers M., Tai Y.T., van der Veer M.S. et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *Immunol.* 2011;186(3):1840-1848. DOI: 10.4049/jimmunol.1003032.
9. Overdijk M.B., Verploegen S., Bögels M. et al. Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in lymphoma and multiple myeloma. *MAbs.* 2015;7(2):311-321. DOI: 10.1080/19420862.2015.1007813.
10. van Bueren J.L., Jakobs D., Kaldenhoven N. et al. Direct *in vitro* comparison of daratumumab with surrogate analogs of CD38 antibodies MOR03087, SAR650984 and Ab79. *Blood.* 2014;124(21):3474. DOI: 10.1182/blood.V124.21.3474.3474.
11. Krejcik J., Casneuf T., Nijhof I.S. et al. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(3):384-394. DOI: 10.1182/blood-2015-12-687749.
12. Lokhorst H.M., Plesner T., Laubach J.P. et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2015;373(13):1207-1219. DOI: 10.1056/NEJMoa1506348.
13. Lonial S., Weiss B.M., Usmani S.Z. et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1551-1560. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4.
14. McKeage K. Daratumumab: First global approval. *Drugs.* 2016;76(2):275-281. DOI: 10.1007/s40265-015-0536-1.
15. Chari A., Lonial S., Mark T.M. et al. Results of an early access treatment protocol of daratumumab in United States patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer.* 2018;124(22):4342-4349. DOI: 10.1002/cncr.31706.
16. Park S.S., Eom H.S., Kim J.S. et al.; Korean multiple myeloma working party. Brief report: clinical experiences after emergency use of daratumumab monotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma in real

- practice // *Jpn J. Clin. Oncol.* 2019;49(1):92-95. DOI: 10.1093/jjco/hyy177.
17. Salomon-Perzyński A., Walter-Croneck A., Usnarska-Zubkiewicz L. et al. Efficacy of daratumumab monotherapy in real-world heavily pretreated patients with relapsed or refractory multiple myeloma // *Adv. Med. Sci.* 2019;64(2):349-355. DOI: 10.1016/j.advms.2019.05.001.
 18. Cejalvo M.J., Legarda M., Abella E. et al. Single-agent daratumumab in patients with relapsed and refractory multiple myeloma requiring dialysis: results of a Spanish retrospective, multicentre study // *Br. J. Haematol.* 2020;190(5):e289-e292. DOI: 10.1111/bjh.16286.
 19. Cook G., Corso A., Streetly M. et al. Daratumumab monotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma: results of an early access treatment protocol in Europe and Russia // *Oncol. Ther.* 2021;9(1):139-151. DOI: 10.1007/s40487-020-00137-x.
 20. Lovas S., Varga G., Farkas P. et al. Real-world data on the efficacy and safety of daratumumab treatment in Hungarian relapsed/refractory multiple myeloma patients // *Int. J. Hematol.* 2019;110(5):559-565. DOI: 10.1007/s12185-019-02715-w.
 21. Iida S., Suzuki K., Kusumoto S. et al. Safety and efficacy of daratumumab in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a multicenter, phase 1, dose-escalation study // *Int. J. Hematol.* 2017;106(4):541-551. DOI: 10.1007/s12185-017-2281-6.
 22. Mateos M.V., Cavo M., Blade J. et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial // *Lancet.* 2020;395(10218):132-141. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32956-3.
 23. Bahlis N.J., Dimopoulos M.A., White D.J. 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(7):1875-1884. DOI: 10.1038/s41375-020-0711-6.
 24. Facon T., Kumar S., Plesner T. et al.; MAIA Trial Investigators. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma // *N. Engl. J. Med.* 2019;380(22):2104-2115. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1817249.
 25. Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K. et al.; CASTOR Investigators. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma // *N. Engl. J. Med.* 2016;375(8):754-766. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1606038.
 26. Dimopoulos M., Quach H., Mateos M.V. 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(10245):186-197. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30734-0.
 27. Множественная миелома. Клинические рекомендации. 2021. URL: <https://rusoncohem.ru/klinrec/klinicheskie-rekomendaczii-mnozhestvennaya-mieloma/> (дата обращения: 26.04.2023).
 28. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma // *Lancet* practice. *Jpn J. Clin. Oncol.* 2019;49(1):92-95. DOI: 10.1093/jjco/hyy177.
 17. Salomon-Perzyński A., Walter-Croneck A., Usnarska-Zubkiewicz L. et al. Efficacy of daratumumab monotherapy in real-world heavily pretreated patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Adv. Med. Sci.* 2019;64(2):349-355. DOI: 10.1016/j.advms.2019.05.001.
 18. Cejalvo M.J., Legarda M., Abella E. et al. Single-agent daratumumab in patients with relapsed and refractory multiple myeloma requiring dialysis: results of a Spanish retrospective, multicentre study. *Br. J. Haematol.* 2020;190(5):e289-e292. DOI: 10.1111/bjh.16286.
 19. Cook G., Corso A., Streetly M. et al. Daratumumab monotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma: results of an early access treatment protocol in Europe and Russia. *Oncol. Ther.* 2021;9(1):139-151. DOI: 10.1007/s40487-020-00137-x.
 20. Lovas S., Varga G., Farkas P. et al. Real-world data on the efficacy and safety of daratumumab treatment in Hungarian relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Int. J. Hematol.* 2019;110(5):559-565. DOI: 10.1007/s12185-019-02715-w.
 21. Iida S., Suzuki K., Kusumoto S. et al. Safety and efficacy of daratumumab in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a multicenter, phase 1, dose-escalation study. *Int. J. Hematol.* 2017;106(4):541-551. DOI: 10.1007/s12185-017-2281-6.
 22. Mateos M.V., Cavo M., Blade J. et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10218):132-141. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32956-3.
 23. Bahlis N.J., Dimopoulos M.A., White D.J. 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(7):1875-1884. DOI: 10.1038/s41375-020-0711-6.
 24. Facon T., Kumar S., Plesner T. et al.; MAIA Trial Investigators. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(22):2104-2115. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1817249.
 25. Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K. et al.; CASTOR Investigators. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2016;375(8):754-766. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1606038.
 26. Dimopoulos M., Quach H., Mateos M.V. 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(10245):186-197. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30734-0.
 27. Multiple Myeloma. Clinical guidelines. (2021). URL: <https://rusoncohem.ru/klinrec/klinicheskie-rekomendaczii-mnozhestvennaya-mieloma/> (accessed 26.04.2023).
 28. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated cri-

- Oncol. 2014;15(12):e538-e548. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
29. Минева Н.В., Кробинет И.И., Бодрова Н.Н. и др. Алгоритм индивидуального подбора гемокомпонентов и проведения исследования антигенов эритроцитов и антиэритроцитарных антител в сложно диагностируемых случаях: метод. пособие. СПб.: ВиТ-принт, 2018. 24 с.
 30. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы // Гематология и трансфузиология. 2014;59(1-S3):2-24. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1.
 31. Бессмелтцев С.С., Карягина Е.В., Илюшкина Е.Ю. и др. Клиническая эффективность даратумумаба в монотерапии рецидивов и рефрактерной множественной миеломы // Клин. онкогематология. 2020;13(1):25-32. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-25-32.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скворцова Наталия Валерьевна – д-р мед. наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID 0000-0001-6938-3802.

Воронцова Екатерина Валерьевна – заведующий отделением гематологии ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия.

Нечунаева Ирина Николаевна – канд. мед. наук, заведующий отделением гематологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», Новосибирск, Россия.

Воропаева Елена Николаевна – д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Ковынев Игорь Борисович – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Поспелова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

teria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-e548. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.

29. Mineeva N.V., Krobinets I.I., Bodrova N.N., et al. (2018). *Algorithm for the Individual Selection of Blood Components and the Detection of Erythrocyte Antigens and Anti-erythrocyte Antibodies in Difficult-to-diagnose Cases: Guidelines*. Saint Petersburg: ViT-print, 24 p. (In Russ.)
30. Mendeleva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S. et al. National clinical recommendations on diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2014;59(1-S3):2-24. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1. (In Russ.)
31. Bessmeltsev S.S., Karyagina E.V., Ilyushkina E.Yu. et al. Clinical efficacy of daratumumab in monotherapy or relapsed/refractory multiple myeloma. *Clinical Oncohematology*. 2020;13(1):25-32. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-25-32. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Nataliya V. Skvortsova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-6938-3802.

Ekaterina V. Vorontsova – Head, Department of Hematology, Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia.

Irina N. Nechunaeva – Cand. Sci. (Med.), Head, Department of Hematology, City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk, Russia.

Elena N. Voropayeva – Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Internal Diseases, Research Institute Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Igor B. Kovynev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Tatyana I. Pospelova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1261-5470.