

达雷妥尤单抗在多发性骨髓瘤中的应用*

贺玉钦¹ 陈文明¹



专家介绍:陈文明,主任医师,教授,博士研究生导师。首都医科大学附属北京朝阳医院血液科主任,北京市多发性骨髓瘤医疗研究中心主任以及首都医科大学血液病学系主任;北京市医管局登峰人才团队及多发性骨髓瘤重点专业带头人;国际骨髓瘤工作组(IMWG)委员、亚洲骨髓瘤网(AMN)常委;中国医药教育协会常务理事、血液学专业委员会主任委员;北京大众健康科普促进会副会长;中华医学会血液分会浆细胞学组副组长。先后获国家科技重大专项 2 项、国家自然科学基金、北京市自然科学基金等 10 余项资助,发表学术论文 300 余篇。

【摘要】 达雷妥尤单抗是一种新型人源化抗 CD38 单克隆抗体,可靶向治疗多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)瘤细胞表面的 CD38,直接杀伤肿瘤细胞和通过调节免疫微环境双重作用机制发挥抗骨髓瘤作用。多项大型临床证实含达雷妥尤单抗联合方案不仅可用于新诊断 MM 患者的诱导、巩固治疗,也可作为复发/难治性 MM 患者的治疗选择,并在维持治疗阶段显示出良好的疗效与耐受性。真实世界研究进一步验证含达雷妥尤单抗的方案在 MM 患者中的疗效。文章基于已有的循证医学证据,重点介绍达雷妥尤单抗在 MM 中的临床应用。

【关键词】 达雷妥尤单抗;多发性骨髓瘤;新诊断;复发或难治;维持治疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.07.002

【中图分类号】 R733.3 **【文献标志码】** A

Application of daratumumab in multiple myeloma

HE Yuqin CHEN Wenming

(Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100020, China)

Corresponding author: CHEN Wenming, E-mail:13910107759@163.com

Abstract Daratumumab, which is a new human monoclonal antibody used to treat multiple myeloma(MM) that targets CD38, has direct antitumor and immunomodulatory activity. Recent research has found that daratumumab-based regimens are widely used in the treatment of MM. The results of several large clinical trials have confirmed the clinical benefits of daratumumab in combination with other drugs. It can be used not only for induction and consolidation therapy in newly diagnosed MM but also as a treatment option for relapsed/refractory MM, and showing potential efficacy and tolerability in long-term maintenance therapy. The data of real-world research further support the improved survival of daratumumab-based regimens in MM. This article reviews the application of daratumumab in MM based on evidence-based research.

Key words daratumumab; multiple myeloma; newly diagnosed; relapsed or refractory; maintenance therapy

据报道,中国多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)在 2020 年新发患者及死亡人数已分别达到 3.20 万人和 2.76 万人,且将持续上升^[1]。临床研究显示达雷妥尤单抗在新诊断的 MM(newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)和复发/难治

性 MM (relapsed/refractory multiple myeloma, RRMM)患者中,以及在 MM 的维持治疗阶段均具有良好的疗效与耐受性。

达雷妥尤单抗于 2019 年在中国上市,是首个且目前国内唯一获批的抗 CD38 单抗。其在中国获批的适应证为:①达雷妥尤单抗+来那度胺+地塞米松(D-Rd)或达雷妥尤单抗+硼替佐米+美法仑+泼尼松(D-VMP)治疗不适合自体干细胞移植 (autologous stem-cell transplantation, ASCT) 的

*基金项目:“重大新药创制”科技重大专项(No: 2018ZX09733003)

¹首都医科大学附属北京朝阳医院(北京,100020)

通信作者:陈文明, E-mail:13910107759@163.com

引用本文:贺玉钦,陈文明. 达雷妥尤单抗在多发性骨髓瘤中的应用[J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(7):461-467. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2023.07.002.

NDMM 患者;②D-Rd 或达雷妥尤单抗+硼替佐米+地塞米松(D-Vd)治疗既往至少接受过一线治疗的 MM 患者;③达雷妥尤单抗单药治疗的 RRMM 患者。目前国内外多个指南均已将达雷妥尤单抗推荐为 NDMM 及 RRMM 患者治疗的用药选择,随着该药在临床使用越来越多,其临床应用价值值得期待。

1 达雷妥尤单抗的作用机制

达雷妥尤单抗是全人源化单克隆抗体,具有双重作用机制。一方面,达雷妥尤单抗可直接与骨髓瘤细胞表面的 CD38 特异性结合,通过以下多种机制最终诱导肿瘤细胞死亡^[2]:①通过 Fc γ 受体介导的交联(Cross-Linking)作用,直接影响 MM 细胞的活性,诱导肿瘤细胞的程序化死亡;②补体依赖的细胞毒性:该药可活化补体蛋白形成膜攻击复合物,在肿瘤细胞膜表面穿孔,破坏细胞膜,导致肿瘤细胞溶解和死亡;③抗体依赖细胞介导的细胞毒作用:免疫效应细胞可与达雷妥尤单抗的 Fc 结构域结合,诱发细胞毒性物质释放,导致被抗体包被的肿瘤细胞死亡;④抗体依赖的细胞吞噬作用:达雷妥尤单抗包被的肿瘤细胞可与吞噬细胞的 Fc 受体结合,启动吞噬作用,导致肿瘤细胞的溶酶体降解等。另一方面,该药还可间接调节免疫微环境^[3],包括:①通过降低免疫抑制性 CD38 的酶活性,消除 CD38⁺ 免疫抑制性细胞,如骨髓来源的抑制细胞(CD38⁺ MDSCs)、调节性 T 细胞(CD38⁺ Treg)和 B 细胞(CD38⁺ Breg),从而增加抗肿瘤免疫应答;②可激活杀伤 T 细胞(CD8⁺)和辅助 T 细胞(CD4⁺),增强 T 细胞反应,进一步增加抗肿瘤免疫应答。

2 达雷妥尤单抗在 NDMM 患者中的研究进展

NDMM 患者的治疗目标是尽可能降低肿瘤负荷,达到深度缓解,并延长生存期、提高生活质量,根据患者是否适合接受移植来制定不同的治疗策略。

2.1 不适合 ASCT 的 NDMM 患者

MAIA 研究和 ALCYONE 研究是达雷妥尤单抗在不适合移植的 NDMM 患者中开展的 2 个 III 期临床试验。

MAIA 研究延长中位随访时间至 64.5 个月的结果表明,D-Rd 较 Rd 治疗可显著提高不适合移植的 NDMM 患者的总缓解率(overall response rate, ORR)、微小残留病变(minimal residual disease, MRD)阴性率,延长无进展生存期(progression-free survival, PFS)(均 $P < 0.000 1$)^[4]。该研究中位随访至 73.6 个月的生存分析显示,D-Rd 较 Rd 组显著延长了患者的总生存期(overall survival, OS)(未达到 vs 64.1 个月, $HR = 0.65, 95\%CI 0.52 \sim 0.80$),降低了 35% 的死亡风险。ALCYO-

NE 研究中的 D-VMP 方案也同样获得了 ORR、MRD 阴性率和 PFS 等方面的改善;且在长期随访至 78.8 个月后,D-VMP 治疗组中位 OS 可达到 82.7 个月,显著优于 VMP 组的 53.6 个月($HR = 0.64, 95\%CI 0.52 \sim 0.79$)^[5]。

在危险分层的亚组分析中,MAIA 研究中的细胞遗传学标危 NDMM 患者在接受 D-Rd 治疗后,于中位随访 28 个月时即已显示出较 Rd 组更明显的 PFS 获益(未达到 vs 31.2 个月, $HR = 0.49, 95\%CI 0.36 \sim 0.67$)^[6]。该研究中位随访 56.2 个月后,D-Rd 方案在高危[del17p, t(4;14)或 t(14;16)]NDMM 患者中同样具有中位 PFS 获益(45.3 个月 vs 29.6 个月, $HR = 0.55, 95\%CI 0.32 \sim 0.94$)^[7]。在 ALCYONE 研究的长期随访中,标危 NDMM 患者接受 D-VMP 治疗后的中位 OS 可长达 83 个月,显著优于 VMP 组的 53.6 个月, ($HR = 0.63, 95\%CI 0.51 \sim 0.78$)^[8];且无论对于标危还是高危人群,D-VMP 组患者的 ORR 均显著高于 VMP 组($P < 0.000 1; P = 0.011 1$)^[5]。

MAIA 研究的年龄亚组分析结果表明,无论年龄分层如何,D-Rd 组较 Rd 组均可显著改善患者的 ORR、MRD 阴性率,以及延长 PFS 和 OS^[9]。在该研究预设的 ≥ 75 岁亚组人群中,中位随访 56.2 个月时,D-Rd 组 NDMM 患者的中位 PFS 明显长于 Rd 组(54.3 个月 vs 31.4 个月, $HR = 0.59, 95\%CI 0.44 \sim 0.80$)^[7]。在 MAIA 研究的虚弱亚组人群中,相比 Rd 方案,患者接受 D-Rd 治疗后的 ORR($P = 0.026 5$)、完全缓解或更好的缓解(complete response or better, $\geq CR$)率($P = 0.014 4$)和 MRD 阴性率($P = 0.000 8$)均更高^[6]。ALCYONE 研究不同随访阶段的结果均显示, ≥ 75 岁的亚组人群接受 D-VMP 治疗相比 VMP 具有提高深度缓解、降低 MRD 阴性率或延长 PFS 等方面的获益^[5]。该研究的虚弱亚组分析可见,无论虚弱状态如何,D-VMP 方案在不适合 ASCT 的 NDMM 患者中均具有明显的临床获益^[10]。Giri 等^[11]通过荟萃分析进一步表明,在不适合 ASCT 的老年 NDMM 患者的治疗方案有效性排序中,首位和次位的方案分别为 D-VMP 和 D-Rd,且 D-Rd 方案具有相对的安全性优势。

2.2 适合 ASCT 的 NDMM 患者

在适合 ASCT 的 NDMM 患者中评估含达雷妥尤单抗方案的大型研究包括 GRIFFIN^[12]、CAS-SIOPEIA^[8] 和 MASTER 研究^[13] 等。

GRIFFIN 研究证实了 D-VRd 方案在适合移植的 NDMM 患者的治疗过程中,无论是在移植前的诱导、移植后的巩固阶段还是维持治疗结束后,患者的缓解率始终高于 VRd 组,且 $\geq CR$ 率和 MRD 阴性率呈现出随着时间的推移而提高的趋

势^[12,14]。CASSIOPEIA 研究结果也证明了 D-VTd 较 VTd 诱导方案可显著提高适合移植 NDMM 患者的 MRD 阴性率,并延长了 PFS 和 OS^[8]。MASTER 研究中位随访 34.1 个月的数据显示,接受 D-KRd 治疗的患者中约有 71% 达到连

续 2 次 MRD 阴性后停止治疗,仅监测 MRD (MRD-negative assessments underwent treatment free observation and MRD surveillance, MRD-SURE) 阶段^[13]。见表 1。

表 1 含达雷妥尤单抗方案治疗 NDMM 患者的关键临床试验

研究人群	NDMM 关键研究	给药方案	患者数 / 例	最长随访时间 / 月	缓解情况				PFS/月	OS/月
					ORR / %	≥CR 率 / %	≥VGPR 率 / %	MRD ⁻ (灵敏度阈值 10 ⁻⁵) / %		
不适合移植的 NDMM	MAIA ^[4,7]	D-Rd vs Rd	368 vs 369	64.5	92.9 vs 81.6	51 vs 30	81 vs 57	32.1 vs 11.1	61.9 vs 34.4	NR vs 65.5
			ALCYONE ^[5]		D-VMP vs VMP	350 vs 356	78.8	90.9 vs 73.9	46 vs 25	73 vs 50
适合移植的 NDMM	GRIFFIN ^[12,14-15]	D-VRd vs VRd	104 vs 103	49.6	99 vs 92	83 vs 60	96 vs 77	64 vs 30	4 年 PFS 率:87.2% vs 70.0%	4 年 OS 率:92.7% vs 92.2%
			CASSIOPEIA ^[8]		D-VTd vs VTd	442 vs 444	35.4	>99 vs 99	73 vs 61	—

含达雷妥尤单抗方案用法用量:①D-Rd 方案[D:16 mg/kg iv,C1-C2 qw,C3-C6 q2w,C7-PD q4w;R:25 mg po d1-21,每天 1 次直到 PD;d:40 mg po 或 iv,d1、8、15、22 直到 PD;每 28 d 1 个周期];②D-VMP 方案[D:16 mg/kg iv,C1 qw,C2-9 q3w,C10-PD q4w;V:1.3 mg/m² 皮下注射,C1 biw,C2-9 qw;M:9 mg/m² 每周 d1-4 po;P:60 mg/m² 每周 d1-4 po;C1-9:每 6 周 1 个周期,C10 开始:每 4 周 1 个周期];③D-VRd 方案[D-VRd 诱导治疗 4 周期+巩固治疗 2 个周期,每 21 d 1 个周期(D:16 mg/kg iv,C1-4 qw,C5-6 q3w;V:1.3 mg/m² po,d1、4、8、11;R:25 mg po,d1-14,C1-6;d:20 mg po,d1、2、8、9、15、16,C1-6);C7-C32 D-R 维持治疗,每 28 d 1 个周期(D:16 mg/kg iv q8w 或 q4w;R:10 mg po,d1-21,C7-9;15 mg po,d1-21,C10 及以上)];④D-VTd 方案[D-VTd 诱导治疗 4 个周期+巩固治疗 2 个周期,每 28 d 1 个周期(D:16 mg/kg iv,C1-2 qw,C3-4,5-6 q2w;V:1.3 mg/m² SC,d1、4、8、11,C1-6;T:100 mg/day po,C1-6;d:20~40 mg iv/po,C1-4,20 mg iv/po,C5-6);后续 D 单药维持治疗,16 mg/kg iv q8w 至 PD(最多使用 2 年)]。iv:静脉输注;po:口服;C:周期;qw:每周 1 次;q2w:每 2 周 1 次;q4w:每 4 周 1 次;biw:每周 2 次;NR,未达到;PD:疾病进展。

在 CASSIOPEIA 研究的标危和高危[del17p 或 t(4;14)]人群中均可观察到 D-VTd 可改善严格意义的完全缓解(stringent complete response, sCR)。GRIFFIN 亚组分析^[15]结果也显示在 ≥65 岁、ISS III 期以及存在 1 个细胞遗传学高危因素(high-risk cytogenetic abnormalities, HRCA)即存在 ≥1 个 del17p、t(4;14) 或 t(14;16) 的患者中, D-RVd 均可提高 MRD 阴性率并延长 PFS。MASTER 研究的入组人群中,伴 0、1、≥2 HRCA 的患者在接受 D-KRd 治疗后,3 年 PFS 率分别为 91%、87% 和 51%,3 年 OS 率分别为 96%、91% 和 75%,达到 MRD-SURE 的患者比例分别为 66%、82% 和 63%^[13];且该方案在 ≥70 岁和 <70 岁的患者中具有相似的疗效,达到 MRD-SURE 的患者分别有 61% 和 74% (P = 0.18)^[16]。GRIFFIN 和 MASTER 合并分析结果表明,联合达雷妥尤单抗

的四药方案可提高标危和伴 1 个 HRCA 的 NDMM 患者的 ≥CR 率、MRD 阴性率及 2 年 PFS 率^[17]。而达雷妥尤单抗对于伴 ≥2 个 HRCA 患者的作用还需进一步探索,OPTIMUM 研究的初步结果提示,对于超高危(伴 ≥2 个高危遗传学异常或表达 SKY92) NDMM 患者,达雷妥尤单抗+环磷酰胺+硼替佐米+来那度胺+地塞米松(D-CVRd)五联诱导治疗方案也具有较高的 ORR (94%)^[18]。

LYRA 真实世界研究结果显示,86 例 NDMM 患者在接受达雷妥尤单抗+硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松(D-VCd)诱导治疗后,ORR 为 81%,非常好的部分缓解及更好的缓解率(very good partial response or better, ≥VGPR)为 56%^[19]。其结果进一步验证了达雷妥尤单抗联合方案在 NDMM 患者中的临床获益,但未来也需要更大样

本量和更长时间的临床数据证实。

关于 NDMM 患者的治疗,临床医生除了关注疗效外,也非常关注诱导治疗方案是否对干细胞的采集产生影响。含达雷妥尤单抗的四联方案在诱导治疗 3~4 个疗程后,患者的中位干细胞采集数量可以满足至少 2 次 ASCT 所需的干细胞数量标准,不会影响 ASCT 的成功率。

总之,临床试验和真实世界循证证据已肯定了含达雷妥尤单抗的联合方案在 NDMM 患者中的一线治疗地位。无论患者是否接受 ASCT,含达雷妥尤单抗方案均可显著提高标危 NDMM 患者的临床获益;而在高危甚至超高危的 NDMM 患者中,联合达雷妥尤单抗作为一线治疗也能够进一步降低疾病进展或死亡风险。老年/虚弱 NDMM 患者,也可以考虑使用含达雷妥尤单抗的联合方案,以加深缓解,延长生存获益。

3 达雷妥尤单抗在 RRMM 患者中的研究进展

在复发的 MM 患者中评估含达雷妥尤单抗方案的研究包括 POLLUX^[20]、CASTOR^[21]、CANDOR^[22] 和 APOLLO^[23] 试验,这些研究的入组人群中均包含了首次复发和接受过多线治疗的 RRMM 患者。

RRMM 患者首次复发的治疗目标为获得最大程度的缓解,以延长 PFS。POLLUX 研究已经在 RRMM 患者中证明了 D-Rd 相比 Rd 方案在深度缓解和 MRD 阴性率等方面的改善,随访 79.7 个

月后,中位 OS 达到 67.6 个月,超过 5 年(表 2);且 D-Rd 在 ≥65 岁、既往接受过 1~3 线治疗、国际分期系统 III 期、细胞遗传学高危等多个亚组人群中均获得了与总体人群一致的 OS 获益^[20]。该研究中共约有 52% 为首次复发的 MM(FRMM)患者,该部分患者 D-Rd 治疗后中位 OS 为 77.8 个月,显著优于 Rd 组(57.7 个月),FRMM 患者较总体人群生存获益更大。POLLUX 研究中既往接受多线治疗的亚组患者,也可在 D-Rd 的治疗中获益,其中 2 线、3 线及 >3 线经治的 RRMM 患者中位 OS 分别为 53.1 个月、59.0 个月和 51.9 个月。以上结果表明 D-Rd 在首次复发的 RRMM 患者中生存获益最佳。

CASTOR 研究评估了 D-Vd 相比 Vd 治疗 RRMM 的疗效与安全性,D-Vd 组的中位 OS 为 49.6 个月(表 2)^[21]。该研究中 47% 的患者为 FRMM 患者,这部分人群在接受 D-Vd 治疗后,相比 Vd 组中位 PFS 显著延长(27.0 个月 vs 7.9 个月, $P < 0.0001$);且 D-Vd 组患者的 3 年 OS 率、ORR、≥CR 率也均明显更高。在进一步的长期随访(72.6 个月)中发现,首次复发 RRMM 患者接受 D-Vd 治疗后在 OS 方面可持续获益($HR = 0.56$, $95\%CI 0.39 \sim 0.80$)。而 CASTOR 研究中既往经历 ≥2 线治疗的 RRMM 患者亚组虽未在 D-Vd 治疗中获得显著的长期 OS 获益,但在改善 ORR 和 MRD 阴性率等方面仍然优于 Vd 组^[24]。

表 2 含达雷妥尤单抗方案治疗 RRMM 患者的关键临床试验

研究人群	RRMM 关键研究	给药方案	患者数 /例	随访时间/月	缓解情况				中位 PFS/月	中位 OS/月
					ORR /%	≥CR /%	≥VGPR /%	MRD ⁻ (灵敏度阈值 10 ⁻⁵)/%		
RRMM	POLLUX ^[20]	D-Rd vs Rd	286 vs 283	79.7	93 vs 76	58 vs 24	81 vs 49	33 vs 7	45.0 vs 17.5	67.6 vs 51.8
FRMM	POLLUX ^[20]	D-Rd vs Rd	149 vs 146	79.7	93 vs 80	59 vs 29	80 vs 56	32 vs 10	53.5 vs 19.6	77.8 vs 57.7
RRMM	CASTOR ^[21]	D-Vd vs Vd	251 vs 247	72.6	85 vs 63	30 vs 10	63 vs 29	15 vs 2	16.7 vs 7.1	49.6 vs 38.5
FRMM	CASTOR ^[21]	D-Vd vs Vd	122 vs 113	72.6	92 vs 74	43 vs 15	77 vs 42	21 vs 3	27.0 vs 7.9	NR vs 47.0
RRMM	CANDOR ^[22]	D-Kd vs Kd	312 vs 154	27.0	84 vs 73	33 vs 13	69 vs 47	18 vs 4	28.6 vs 15.2	—
RRMM	APOLLO ^[23]	D-Pd vs Pd	151 vs 153	39.6	69 vs 47	27 vs 6	51 vs 21	—	12.1 vs 7.0	34.4 vs 23.7

含达雷妥尤单抗方案用法用量:①D-Rd[D:16 mg/kg iv C1-2 qw,C3-6 q2w,C7-PD q4w;R:25 mg po,d1-21,至 PD;d:40 mg po,qw 至 PD];②D-Vd[C1-8 DVd 治疗每 21 d 1 个周期.D:C1-3 qw,C4-8 q3w;V:1.3 mg/m² sc C1-8 d1,4,8,11;d:20 mg po/iv,C1-8 d1,2,4,5,8,9,11,12;C9 后仅 D 治疗,q4w,每 28 d 1 个周期];③D-Kd[D:16 mg/kg iv C1-2 qw,C3-6 q2w,C7-PD q4w;K:56 mg/m² iv,d1,2,8,9,15,16;d:40 mg po/iv(≥75 岁患者 20 mg),qw,每 28 d 1 个周期];④D-Pd(达雷妥尤单抗+泊马度胺+地塞米松;D:16 mg/kg iv 或 1800 mg sc,C1-2 qw,C3-6 q2w,C7-PD q4w;P:4 mg/d po,d1-21;d:40 mg po,d1,8,15,22,每 28 d 1 个周期)。

CANDOR 研究发现,在既往接受过 1~3 线治疗的 RRMM 患者中,D-Kd 相比 Kd 治疗具有更高的 ORR 和更长的中位 PFS($HR = 0.59, 95\% CI 0.45 \sim 0.78$)(表 2)^[22];且无论既往治疗线数,无论既往是否为蛋白酶体抑制剂(PI)暴露/难治、来那度胺暴露/难治,这种生存获益仍然存在。该研究的亚组分析提示,D-Kd 在细胞学高危和虚弱的 RRMM 患者中也具有一定程度的临床缓解获益。CANDOR 研究中 FRMM 患者(约 46%)接受 D-Kd 或 Kd 治疗 PFS 获益无明显差异($HR = 0.66, 95\% CI 0.42 \sim 1.04$),但 D-Kd 组的 PFS 尚未达到,且在缓解深度上 D-Kd 组的 CR/sCR、 \geq VGPR 比例也均高于 Kd 组(表 2)^[22]。而既往接受过 2 线或 3 线治疗的 RRMM 患者,在接受 D-Kd 治疗后可观察到比 Kd 组显著更长的中位 PFS(24.2 个月 vs 12.5 个月, $HR = 0.55, 95\% CI 0.39 \sim 0.78$)。

APPOLO 研究纳入了既往接受过 ≥ 1 线的来那度胺和 PI 治疗至少达到部分缓解的 RRMM 患者,其中 FRMM 患者比例相对较低,而约有 89% 的 RRMM 患者既往接受过 ≥ 2 线治疗^[23]。相较于未在 D-Pd 治疗中获得明显 PFS 优势的 FRMM 人群,该研究的总 RRMM 人群和既往接受过 ≥ 2 线治疗的亚组患者均发现了 D-Pd 方案相比 Pd 治疗在 PFS、ORR 和缓解深度等方面的临床获益。中位随访至 39.6 个月的总人群中位 OS 的改善也验证了 D-Pd 的长期疗效优势(表 2)。

目前,已有多项真实世界研究表明,含达雷妥尤单抗的方案可为 RRMM 患者带来明显的生存获益。一项近期来自英国的真实世界研究在 296 例 FRMM 患者中评估了 D-Vd 方案的疗效,中位随访 21 个月后,患者的 ORR 和 \geq VGPR 率分别为 82% 和 56%,中位 PFS 为 16 个月,2 年 OS 率为 74%^[25]。另一项基于倾向性匹配分析的真实世界证据表明,在 FRMM 患者中,D-Rd 相比 KRd 方案可显著延长 PFS(29.8 个月 vs 22.5 个月, $P = 0.028$),且具有更好的耐受性^[26]。以上结果均表明,MM 患者无论既往一线治疗是否为硼替佐米或来那度胺,联合达雷妥尤单抗对于治疗 FRMM 患者均可更大程度地获益。

总体来看,无论既往治疗线数如何,RRMM 患者均可选择含达雷妥尤单抗的方案。其在早期复发患者中的获益已被循证证据所证实,因此,结合考虑疾病进展与预后的相关性,临床上有必要尽早 RRMM 患者中使用含达雷妥尤单抗的方案,且长期维持治疗可能使患者的疗效获益最大化。

4 含达雷妥尤单抗的维持治疗方案

目前循证证据可以看出,接受含达雷妥尤单抗方案治疗的 MM 患者随着治疗周期的增加,缓解

深度得以持续,患者长期生存也显著提高。

GRIFFIN 研究中,维持方案设计为 D-R 和 R 单药的比较;在 12 个月和 24 个月 2 个阶段的维持治疗中,D-R 组 NDMM 患者的 sCR 率、MRD 阴性率均明显高于 R 组^[27]。CASSIOPEIA 研究的维持方案使用了达雷妥尤单抗单药对比无药物(仅观察)的 2 组,在持续 2 年的维持治疗阶段,达雷妥尤单抗显著延长了 NDMM 患者的 PFS,包括标危和高危亚组人群,并提示该药作为维持治疗耐受性良好,可改善缓解深度^[8]。因此,有观点认为,如果能耐受,NDMM 患者应维持使用之前的方案。MAIA 研究^[4]和 ALCYONE 研究^[5]的研究设计即为持续使用原方案(D-Rd 和 D-VMP)直至 PD,其结果也获得了长期生存获益(表 1),支持了上述观点。此外,达雷妥尤单抗在 RRMM 患者中开展的 POLLUX 研究、CASTOR 研究、CANDOR 研究和 APPOLO 研究等也进一步肯定了达雷妥尤单抗持续治疗的重要价值(表 2)。目前还有临床试验正在不适合移植的 NDMM 患者中探索继 D-VMP 诱导治疗后维持 D-V 方案进行治疗(NCT05218603),或在移植后 MRD 阳性的 NDMM 患者中使用 D-R 方案作为维持治疗(NCT03901963),未来期待这些研究结果为达雷妥尤单抗维持方案提供更多的证据。

5 达雷妥尤单抗的安全性

临床研究已表明,长期使用含达雷妥尤单抗的方案安全可控,目前临床最常用的联合治疗方案为 D-Rd 及 D-Vd 三药联合方案。POLLUX 研究中,D-Rd 和 Rd 组最常见的 3/4 级治疗相关不良事件(treatment-emergent adverse events, TEAE)分别为中性粒细胞减少(51.9% vs 37.0%)、血小板减少(12.7% vs 13.5%)和贫血(12.4% vs 19.6%),大多可控或发生率低;D-Rd 组输注相关反应发生率为 47.7%,且大多为 1 或 2 级^[20]。CASTOR 研究的安全性数据显示,D-Vd 和 Vd 治疗最常见 3/4 级 TEAE 是血小板减少(45.3% vs 32.9%)、贫血(14.4% vs 16.0%)和中性粒细胞减少(12.8% vs 4.2%)^[21]。上述研究的长期分析也均未见新增的安全性事件。

总体来看,达雷妥尤单抗的治疗耐受性是良好的,常见不良反应可控。目前国外已发表多个达雷妥尤单抗安全性相关的管理共识可供参考,临床医生可结合临床经验进行管理。

6 达雷妥尤单抗的应用前景

多个国外研究显示,每一线治疗失败后都有一部分 MM 患者永久终止治疗。中国约一半 NDMM 患者只会接受一线治疗^[28],因此一线治疗的疗效很大程度上决定了患者的 OS。D-VRd、D-VTd、D-Rd、D-VMP 方案可用于适合或不适合移

植的 NDMM 患者,然而在中国的临床应用并不广泛。扩大医保支付范围可能有助于 NDMM 患者选择含有达雷妥尤单抗的诱导治疗方案,改善预后。

MRD 状态对 MM 患者预后的预测价值已得到证实,如何根据 MRD 制定个体化治疗方案成为新的研究热点。MASTER 研究显示,移植后连续 2 次 MRD 阴性 MM 患者可以终止达雷妥尤单抗联合治疗,为高危患者的个体化治疗策略提供了新思路^[29]。基于 MRD 等生物标志物的个体化治疗策略将有助于达雷妥尤单抗治疗方案的优化。

多个新药已获批用于 RRMM 患者,对达雷妥尤单抗的治疗模式提出新的挑战。双特异性抗体 Teclistamab 是一种 T 细胞重定向双特异性抗体,同时靶向 T 细胞表面表达的 CD3 和骨髓瘤细胞表面表达的 B 细胞成熟抗原,可用于治疗免疫调节剂、PI 和达雷妥尤单抗治疗失败的患者。考虑到其独特的疗效机制,达雷妥尤单抗与其联用可能产生协同效应,进一步增强 T 细胞的抗肿瘤免疫应答。CAR-T 的疗效已在多种血液肿瘤中得到验证,但其易于复发的特点促使研究者尝试在 CAR-T 治疗后桥接 ASCT。达雷妥尤单抗在桥接过程中的应用值得探索。

治疗方案的便利性能减轻患者的治疗负担,提高患者的依从性和生活质量。MM 患者普遍年老体弱,到医院接受静脉注射药物加重了患者的治疗负担。达雷妥尤单抗皮下注射与静脉注射相比,对 RRMM 患者疗效类似,而安全性更优^[30]。皮下注射达雷妥尤单抗的体验,例如适用人群,患者自行完成注射的比例,对生活质量的影 响等,亟待真实世界证据。

作为一个新兴的靶向药物,达雷妥尤单抗在 MM 患者中的最佳临床实践仍有待探索。期待在不久的将来,中国专家能为中国 MM 患者的达雷妥尤单抗应用做出更大贡献。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhao YM, Niu DD, Ye EL, et al. Secular trends in the burden of multiple myeloma from 1990 to 2019 and its projection until 2044 in China [J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 938770.
- [2] Overdijk MB, Jansen JH, Nederend M, et al. The therapeutic CD38 monoclonal antibody daratumumab induces programmed cell death via fcγ receptor-mediated cross-linking [J]. *J Immunol*, 2016, 197 (3): 807-813.
- [3] Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, et al. Daratumumab depletes CD38⁺ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2016, 128(3): 384-394.
- [4] Kumar SK, Moreau P, Bahlis NJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone(D-rd) versus lenalidomide and dexamethasone (rd) alone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma(NDMM): updated analysis of the phase 3 Maia study [J]. *Blood*, 2022, 140 (Supplement 1): 10150-10153.
- [5] Mateos MV, San-Miguel J, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone (D-VMP) versus bortezomib, melphalan, and prednisone(VMP) alone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma(NDMM): updated analysis of the phase 3 Alcyone study [J]. *Blood*, 2022, 140(Supplement 1): 10157-10159.
- [6] Facon T, Cook G, Usmani SZ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA [J]. *Leukemia*, 2022, 36 (4): 1066-1077.
- [7] Facon T, Kumar SK, Plesner T, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma(MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(11): 1582-1596.
- [8] Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 29-38.
- [9] Facon T, Kumar SK, Weisel K, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in patients with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: maia age subgroup analysis [J]. *Blood*, 2022, 140 (Supplement 1): 10133-10136.
- [10] Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, melphalan, and prednisone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of ALCYONE [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21(11): 785-798.
- [11] Giri S, Aryal MR, Yu H, et al. Efficacy and safety of frontline regimens for older transplant-ineligible patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Geriatr Oncol*, 2020, 11 (8): 1285-1292.
- [12] Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial [J]. *Blood*, 2020, 136 (8): 936-945.
- [13] Costa LJ, Chhabra S, Medvedova E, et al. Outcomes of MRD-adapted treatment modulation in patients with

- newly diagnosed multiple myeloma receiving daratumumab, carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (Dara-KRd) and autologous transplantation; extended follow up of the master trial [J]. *Blood*, 2022, 140 (Supplement 1):7275-7277.
- [14] Laubach JP, Kaufman JL, Sborov DW, et al. Daratumumab (DARA) plus lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (RVd) in patients (pts) with transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): updated analysis of griffin after 24 months of maintenance [J]. *Blood*, 2021, 138 (Supplement 1):79.
- [15] Chari A, Kaufman JL, Laubach JP, et al. Daratumumab plus lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (D-RVd) in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients (pts): final analysis of griffin among clinically relevant subgroups [J]. *Blood*, 2022, 140 (Supplement 1):7278-7281.
- [16] Giri S, Chhabra S, Medvedova E, et al. Quadruplet induction, autologous transplantation and minimal residual disease adapted consolidation and treatment cessation in older adults ≥ 70 y with newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis of the master trial [J]. *Blood*, 2022, 140 (Supplement 1):4431-4433.
- [17] Callander N, Silbermann R, Kaufman JL, et al. Analysis of transplant-eligible patients (pts) who received frontline daratumumab (DARA)-based quadruplet therapy for the treatment of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) with high-risk cytogenetic abnormalities (HRCA) in the griffin and master studies [J]. *Blood*, 2022, 140 (Supplement 1):10144-10147.
- [18] Kaiser MF, Hall A, Walker K, et al. Depth of response and minimal residual disease status in ultra high-risk multiple myeloma and plasma cell leukemia treated with daratumumab, bortezomib, lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (Dara-CVRd): results of the UK optimum/MUKnine trial [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (15_suppl):8001.
- [19] Yimer H, Melear J, Faber E, et al. Daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in newly diagnosed and relapsed multiple myeloma; LYRA study [J]. *Br J Haematol*, 2019, 185 (3):492-502.
- [20] Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Overall survival with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma (POLLUX): a randomized, open-label, phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (8):1590-1599.
- [21] Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma (CASTOR): a randomized, open-label, phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (8):1600-1609.
- [22] Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23 (1):65-76.
- [23] Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22 (6):801-812.
- [24] Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR [J]. *Haematologica*, 2018, 103 (12):2079-2087.
- [25] McMillan A, Basu S, Karunanithi K, et al. Daratumumab, bortezomib and dexamethasone at first relapse for patients with multiple myeloma: a real-world multicentre UK retrospective analysis [J]. *Br J Haematol*, 2023, 201 (4):682-689.
- [26] Mangiacavalli S, Cartia CS, Galli M, et al. Lenalidomide-based triplet regimens in first relapsed multiple myeloma patients: real-world evidence from a propensity score matched analysis [J]. *Haematologica*, 2023, 108 (3):833-842.
- [27] Moreau P, Hulin C, Perrot A, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22 (10):1378-1390.
- [28] Tang WJ, Yang JR, Li Y, et al. Treatment attrition rates and relevant risk factors in multiple myeloma: a real-world study in China [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:979111.
- [29] Costa LJ, Chhabra S, Medvedova E, et al. Daratumumab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone with minimal residual disease response-adapted therapy in newly diagnosed multiple myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (25):2901-2912.
- [30] Mateos MV, Nahi H, Legiec W, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7 (5):e370-e380.