

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «03» апреля 2021 г.
№ N037945; N037944

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в пункте 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дарзалекс, 20 мг/мл (400 мг/20 мл, 100 мг/5 мл), концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Даратумумаб

Человеческое моноклональное антитело класса IgG1к, специфичное к антигену CD38, произведенное на основе клеточной линии млекопитающих (яичник китайского хомячка [СНО]) с использованием технологии рекомбинантных ДНК.

2.2 Качественный и количественный состав

Один флакон препарата содержит

активное вещество – даратумумаб, 100 мг или 400 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата – натрий, 9,3 и 37,3 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или опалесцирующая, бесцветная или почти бесцветная жидкость, в которой могут содержаться единичные частицы белка.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Дарзалекс показан:

- в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток;
- в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном или с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном для лечения взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, которые не подходят для аутологичной трансплантации стволовых клеток;
- в качестве монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей

и рефрактерной множественной миеломой, которые получали терапию, включая ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты, и у которых было зафиксировано прогрессирование заболевания на последней терапии;

- в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном, или бортезомибом и дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с множественной миеломой, которые получали, по меньшей мере, одну предшествующую терапию.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Введение препарата должно осуществляться медицинским работником в условиях, где имеется необходимое оборудование для реанимации.

Следует принимать преинфузионные и постинфузионные лекарственные средства, чтобы уменьшить риски возникновения инфузионных реакций (ИР), вызванных действующим веществом даратумумаб (см. подразделы «Рекомендуемые сопутствующие препараты» и «Тактика ведения пациентов с инфузионными реакциями», раздел 4.4).

Режим дозирования

Режим дозирования для монотерапии и в комбинации с леналидомидом (4-недельный режим дозирования)

Рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенной инфузии по следующей схеме в таблице 1:

Таблица 1: Режим дозирования препарата Дарзалекс при монотерапии и в сочетании с леналидомидом (4-недельный цикл лечения)	
Недели	Режим дозирования
Неделя 1-8	Еженедельно (всего 8 доз)
Неделя 9-24 ^a	Один раз в две недели (всего 8 доз)
Начиная с 25-й недели до прогрессирования заболевания ^b	Один раз в четыре недели
^a Первая доза при режиме лечения раз в 2 недели вводится на 9-й неделе. ^b Первая доза при режиме лечения раз в 4 недели вводится на 25-й неделе.	

Дозы и режим дозирования лекарственных препаратов, вводимых вместе с препаратом Дарзалекс, см. в разделе 5.1 и соответствующих инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов.

Режим дозирования в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном (6-недельный режим дозирования)

Рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенной инфузии по следующей схеме в таблице 2:

Таблица 2: Режим дозирования препарата Дарзалекс в сочетании с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном ([схема VMP], 6-недельный цикл лечения)	
Недели	Режим дозирования
Неделя 1-6	Еженедельно (всего 6 доз)
Неделя 7 - 54 ^a	Один раз в три недели (всего 16 доз)
Начиная с 55-й недели до прогрессирования заболевания ^b	Один раз в четыре недели
^a Первая доза при режиме лечения раз в 3 недели вводится на 7-й неделе. ^b Первая доза при режиме лечения раз в 4 недели вводится на 55-й неделе.	

Бортезомиб назначается дважды в неделю на 1, 2, 4 и 5 неделе для первого 6-недельного цикла, в последующем один раз в неделю на 1, 2, 4 и 5 ещё для восьми 6-

недельных циклов. Дозы и режим дозирования лекарственных препаратов из схемы VMP, вводимых вместе с препаратом Дарзалекс, см. в разделе 5.1 и соответствующих инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов.

Режим дозирования в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном (4-недельный режим дозирования) для лечения пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток (ASCT)

Рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенной инфузии по следующей схеме в таблице 3:

Таблица 3: Режим дозирования препарата Дарзалекс в сочетании с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном ([схемаVTd], 4-недельный цикл лечения)		
Фаза терапии	Недели	Режим дозирования
Индукция	Неделя 1-8	Еженедельно (всего 8 доз)
	Неделя 9 - 16 ^a	Один раз в две недели (всего 4 дозы)
Перерыв для высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых клеток (ASCT)		
Консолидация	Неделя 1 – 8 ^b	Один раз в две недели (всего 4 дозы)

^a Первая доза при режиме лечения раз в 2 недели вводится на 9-й неделе.
^b Первая доза при режиме лечения раз в 2 недели вводится на 1-й неделе возобновления терапии после аутологичной трансплантации стволовых клеток

Дозы и режим дозирования лекарственных препаратов, вводимых вместе с препаратом Дарзалекс, см. в разделе 5.1 и соответствующих инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов.

Режим дозирования при введении в комбинации с бортезомибом (3-недельный режим дозирования)

Рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенных инфузий согласно приведённому в Таблице 4 режиму дозирования препарата.

Таблица 4. Режим дозирования препарата Дарзалекс при введении в комбинации с бортезомибом (3-недельный режим лечения)	
Недели	Режим дозирования
Неделя 1-9	Еженедельно (всего 9 доз)
Неделя 10-24 ^a	Один раз в три недели (всего 5 доз)
Начиная с 25-й недели до прогрессирования заболевания ^b	Один раз в четыре недели

^a Первая доза при режиме лечения раз в 3 недели вводится на 10-й неделе.
^b Первая доза при режиме лечения раз в 4 недели вводится на 25-й неделе.

Дозы и режим дозирования лекарственных препаратов, вводимых вместе с препаратом Дарзалекс, см. в разделе 5.1 и соответствующих инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов.

Скорость инфузии

После разбавления инфузионный раствор препарата Дарзалекс следует вводить внутривенно, соблюдая соответствующую первоначальную скорость введения лекарственного средства, как указано в таблице 5 ниже. Постепенное увеличение скорости введе-

ния лекарственного средства следует рассматривать только в случае отсутствия инфузионной реакции.

Для облегчения введения первая назначенная доза 16 мг/кг на 1-й неделе может быть разделена на два последовательных дня, то есть 8 мг/кг в день 1 и в день 2, соответственно, см. таблицу 5 ниже.

Таблица 5: Скорости введения препарата Дарзалекс (16 мг/кг)				
	Объем разбавления	Начальная скорость введения (первый час)	Увеличение скорости введения^a	Максимальная скорость введения
Инфузия на 1-й неделе				
<i>Вариант 1 (однократная инфузия)</i>				
Неделя 1 день 1 (16 мг/кг)	1000 мл	50 мл/час	50 мл/час каждый час	200 мл/час
<i>Вариант 2 (дробная инфузия)</i>				
Неделя 1 день 1 (8 мг/кг)	500 мл	50 мл/час	50 мл/час каждый час	200 мл/час
Неделя 1 день 2 (8 мг/кг)	500 мл	50 мл/час	50 мл/час каждый час	200 мл/час
Инфузия на 2-й неделе (16 мг/кг)^b	500 мл	50 мл/час	50 мл/час каждый час	200 мл/час
Последующие инфузии^c (3-я неделя и далее, 16 мг/кг)	500 мл	100 мл/час	50 мл/час каждый час	200 мл/час
^a Постепенное увеличение скорости введения лекарственного средства следует рассматривать только при отсутствии инфузионной реакции. ^b Объем разбавления 500 мл для дозы 16 мг/кг допускается только в случае, если на предыдущей неделе не было ИР. Иначе, используйте объем раствора 1000 мл. ^c Изменение начальной скорости введения (100 мл/час) для последующих введений (т.е. 3 инфузия и далее) допускается только в случае, если на предыдущей неделе не было ИР. Иначе, продолжите руководствоваться инструкцией по скорости инфузии на 2-й неделе.				

Тактика ведения пациентов с инфузионными реакциями

Для снижения риска возникновения инфузионных реакций (ИР) до введения препарата Дарзалекс необходима премедикация.

В случае возникновения инфузионных реакций любой степени тяжести требуется немедленно приостановить инфузию препарата Дарзалекс и провести надлежащую симптоматическую терапию.

Тактика действий в случае развития инфузионных реакций может включать снижение скорости инфузии или отмену терапии препаратом Дарзалекс, согласно приведённому ниже описанию:

- Степень 1-2 (легкие – умеренные реакции): после устранения симптомов инфузионной реакции следует возобновить инфузию со скоростью не более половины от той скорости, на которой произошло развитие инфузионной реакции. Если у пациента в дальнейшем не возникнет никаких симптомов инфузионной реакции, допускается повышение скорости инфузии, при этом следует использовать надлежащие шаги и интервалы, что клинически соответствует максимальной скорости 200 мл/час (Таблица 5).
- Степень 3 (тяжёлые реакции): после устранения симптомов инфузионной реакции следует решить вопрос о возобновлении инфузии со скоростью не более половины от той скорости, на которой произошло развитие реакции. Если у пациента в дальнейшем не возникнет никаких дополнительных симптомов инфузионной реакции,

допускается повышение скорости инфузии, при этом следует использовать надлежащие шаги и интервалы (Таблица 5). В случае рецидива симптомов степени 3 необходимо повторить описанную выше процедуру. Если при следующей инфузии у пациента возникнут любые связанные с инфузией симптомы степени 3 и выше, необходимо окончательно отменить препарат Дарзалекс.

- Степень 4 (угрожающие жизни реакции): необходимо полностью прекратить лечение препаратом Дарзалекс.

Пропуск дозы

В случае пропуска любой запланированной дозы препарата Дарзалекс, необходимо как можно скорее ввести данную дозу и скорректировать надлежащим образом режим дозирования с целью сохранения интервала между инфузиями.

Изменение дозы

Не рекомендуется снижение дозы препарата Дарзалекс. В случае гематологической токсичности для восстановления количества клеток крови может потребоваться приостановление лечения (см. раздел 4.4). Для информации в отношении лекарственных средств, получаемых в комбинации с препаратом Дарзалекс смотрите раздел 4.5.

Рекомендуемые сопутствующие препараты

Препараты, применяемые до инфузии

С целью снижения риска возникновения инфузионных реакций все пациенты должны получать комбинацию следующих препаратов примерно за 1-3 часа до каждой инфузии препарата Дарзалекс:

- кортикостероиды (средней или длительной продолжительности действия)

Монотерапия:

Метилпреднизолон 100 мг или эквивалентная доза другого кортикостероида, вводимого внутривенно. После второй инфузии доза кортикостероида может быть снижена (60 мг метилпреднизолона перорально или внутривенно).

Комбинированная терапия:

Дексаметазон 20 мг (или эквивалент), вводимый до каждой инфузии препарата Дарзалекс. В случае когда дексаметазон входит в состав схемы лечения, терапевтическая доза дексаметазона заменяет премедикацию в дни инфузии препарата Дарзалекс. Дексаметазон вводят внутривенно до первой инфузии препарата Дарзалекс и пероральный прием может быть рассмотрен до последующих инфузий. Дополнительные специфичные для фонового режима кортикостероиды (например, преднизолон) не следует применять в дни инфузии препарата Дарзалекс, когда пациенты получают в качестве премедикации дексаметазон.

- Антипиретики (пероральный парацетамол в дозе 650-1000 мг)
- Антигистамин (дифенгидрамин в дозе 25-50 мг или эквивалентный препарат перорально или внутривенно).

Препараты, применяемые после инфузии

Для снижения отсроченных инфузионных реакций следует вводить постинфузионные препараты следующим образом:

Монотерапия:

Пероральный кортикостероид (метилпреднизолон в дозе 20 мг или эквивалентная доза другого кортикостероида со средней или длительной продолжительностью действия, в соответствии с местными стандартами) следует принимать в течение 2 дней после каждой инфузии (начиная на следующий день после инфузии).

Комбинированная терапия:

Рекомендовано рассмотреть возможность введения низкодозированного перорального метилпреднизолона (≤ 20 мг) или эквивалента на следующий день после введения препарата Дарзалекс. Однако, в том случае, если на следующий день после инфузии препарата Дарзалекс вводится специфичный для фоновой терапии кортикостероид

(например, дексаметазон, преднизолон), введение дополнительных препаратов после инфузии может не потребоваться (см. раздел 5.1).

Кроме того, пациентам с хроническими обструктивными заболеваниями лёгких в анамнезе следует рассмотреть необходимость применения после каждой инфузии бронходилататоров короткого и длительного действия, либо ингаляционных кортикостероидов. Если после первых четырёх инфузий у пациента не отмечается никаких значимых инфузионных реакций, то препараты, применяемые после инфузии, могут быть отменены по усмотрению врача.

Профилактика реактивации вируса опоясывающего герпеса

Следует рассмотреть вопрос противовирусной профилактики для предотвращения реактивации вируса опоясывающего герпеса.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Официальных исследований даратумумаба у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. На основании популяционного фармакокинетического анализа установлено, что корректировка дозы не требуется для пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Официальных исследований даратумумаба у пациентов с нарушением функции печени не проводились. На основании данных популяционного фармакокинетического анализа установлено, что корректировка дозы не требуется для пациентов с нарушением функции печени.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Дарзалекс у детей до 18 лет не была установлена.

Способ применения

Препарат Дарзалекс предназначен для внутривенного введения. Препарат вводится в виде внутривенных инфузий, после разведения 0.9 % раствором натрия хлорида.

Инструкции по приготовлению раствора

Препарат предназначен только для однократного применения.

Раствор для инфузий требуется приготовить, соблюдая требования асептики, следующим образом:

- На основании массы тела необходимо вычислить требуемую дозу (мг) и общий объем (мл) препарата Дарзалекс, а также необходимое количество флаконов препарата Дарзалекс.
- Проверить цвет препарата Дарзалекс (он должен быть от бесцветного до желтого). Не допускается использование раствора с изменением окрашивания, сильным помутнением или появлением инородных частиц.
- Соблюдая требования асептики необходимо извлечь из инфузионного пакета/контейнера объем 0.9% раствора хлорида натрия, который равен требуемому объему препарата Дарзалекс.
- Извлечь необходимое количество препарата Дарзалекс и развести его до нужного объема путем добавления в инфузионный пакет/контейнер с 0.9% раствором хлорида натрия. Инфузионные пакеты/контейнеры должны быть изготовлены из поливинилхлорида (ПВХ), полипропилена (ПП), полиэтилена (ПЭ) или смеси полиолефинов (полиэтилена с полипропиленом). Препарат требуется разводить в асептических условиях. Неиспользованную часть препарата из флакона необходимо утилизировать.
- Аккуратно перевернуть пакет/контейнер для перемешивания раствора. Не встряхивать!

- Перед введением парентеральные препараты необходимо осматривать на предмет содержания инородных частиц и изменения окраски. Разведенные растворы могут содержать очень небольшие прозрачные или белые белковые частицы, поскольку препарат Дарзалекс является белковым препаратом. Не допускается использование раствора с изменением окрашивания, сильным помутнением или появлением инородных частиц.
- Поскольку препарат Дарзалекс не содержит консерванта, разбавленные растворы необходимо вводить в течение 15 часов (включая время инфузии) при комнатной температуре (15 °C - 25 °C) и комнатном освещении.
- Если раствор не используется немедленно, разбавленный раствор можно хранить перед введением до 24 ч при условиях охлаждения (2 °C - 8 °C) и в защищенном от света месте. Не замораживать.
- Разведённый раствор требуется вводить при помощи внутривенной инфузии с использованием набора для инфузий с регулятором скорости потока и встроенным стерильным апирогенным полиэфирсульфоновым фильтром (диаметр пор 0.22 или 0.2 микрона) с низким связыванием с белками. Необходимо использовать наборы для инфузий из полиуретана, полибутадиена, поливинилхлорида, полипропилена или полиэтилена.
- Не следует выполнять инфузию препарата Дарзалекс одновременно с другими лекарственными средствами в одну и ту же внутривенную инфузионную систему.

4.3 Противопоказания

гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Инфузионные реакции

Дарзалекс может вызывать серьёзные инфузионные реакции (ИР), включая анафилактические реакции. Все пациенты должны контролироваться на предмет ИР на протяжении всей инфузии. Для пациентов, которые испытывают какой-либо степени ИР, продолжить мониторинг после инфузии, пока симптомы не исчезнут.

В клинических исследованиях ИР наблюдались примерно у половины пациентов, получавших препарат Дарзалекс.

Большинство ИР наблюдались при первой инфузии и были 1-2 степени. У 4% пациентов ИР наблюдались при проведении более одной инфузии. Сообщалось о тяжёлых ИР, включающих бронхоспазмы, гипертензию, одышку, отёк гортани, отек легких и гипоксию. Клинические проявления преимущественно включали заложенность носа, озноб, кашель, першение в горле, рвоту и тошноту. Менее распространёнными симптомами были свистящее дыхание, аллергический ринит, лихорадка, дискомфорт в грудной клетке, зуд и гипотония.

Для снижения риска инфузионных реакций перед применением препарата Дарзалекс следует провести премедикацию антигистаминными препаратами, жаропонижающими средствами и кортикостероидами. В случае возникновения инфузионных реакций любой степени тяжести необходимо приостановить инфузию препарата Дарзалекс. При необходимости назначается соответствующая поддерживающая/симптоматическая терапия.

Для пациентов с инфузионной реакцией 1, 2 или 3 степени скорость инфузии следует уменьшить при повторном введении инфузии. Если происходит анафилактическая реакция или инфузия, угрожающая жизни (степень 4), соответствующая неотложная помощь должна быть начата немедленно. Терапия препаратом Дарзалекс должна быть прекращена немедленно и навсегда.

Для профилактики отсроченных инфузионных реакций всем пациентам после каждой инфузии необходимо принимать пероральные кортикостероиды. Кроме того, пациентам с обструктивными заболеваниями лёгких в анамнезе для терапии лёгочных ослож-

нений в случае их развития следует дополнительно решить вопрос о применении препаратов после инфузии (например, ингаляционных кортикостероидов, бронходилататоров короткого и длительного действия).

Нейтропения/Тромбоцитопения

Дарзалекс может усилить нейтропению и тромбоцитопению, вызванную основной терапией. Необходим регулярный контроль количества клеток крови во время лечения в соответствии с информацией о препарате от производителя в отношении основной терапии. Должен проводиться мониторинг пациентов с нейтропенией для выявления признаков инфекции. Задержка в введении следующей дозы препарата Дарзалекса может потребоваться для восстановления количества клеток крови. Не рекомендуется снижать дозу препарата Дарзалекса. Следует рассмотреть поддерживающую терапию с переливаниями или факторами роста.

Влияние на результаты непрямого антиглобулинового теста (непрямая проба Кумбса)

Даратумумаб связывается с CD38, обнаруженном в низких значениях в красных кровяных тельцах (эритроцитах), что может привести к положительному результату непрямой пробы Кумбса. Опосредованный даратумумабом положительный результат непрямой пробы Кумбса может сохраняться в течение 6 месяцев после проведения последней инфузии препарата Дарзалекс. Следует признать, что даратумумаб, связанный с эритроцитами, может замаскировать обнаружение антител к незначительным антигенам в сыворотке пациента. Это не влияет на определение группы крови и резус-фактора крови пациента.

Перед терапией препаратом Дарзалекс необходимо определить тип и провести скрининг пациентов. Следует определить фенотип до начала лечения препаратом Дарзалекс, применяя местную практику. На генотипирование эритроцитов даратумумаб не влияет, поэтому оно может выполняться в любое время.

В случае запланированного переливания крови, центры переливания крови должны быть проинформированы об этом влиянии на результаты непрямого антиглобулинового теста. При необходимости экстренного переливания крови, могут быть введены эритроциты совместимые по системам ABO и Rh, без проверки крови на перекрестную совместимость в соответствии с местной практикой, используемой станциями переливания крови.

Влияние на результаты определения полного ответа

Даратумумаб – это человеческое моноклональное антитело IgG_k, которое может быть определено методом электрофореза сывороточных белков или методом иммунофиксации. Оба метода используются также и для определения эндогенного M-протеина. Данное взаимодействие может влиять на результаты определения полного ответа и результаты определения прогрессии заболевания у пациентов с миеломным протеином типа IgG_k.

Реактивация вируса гепатита В (ВГВ)

У пациентов, получающих терапию препаратом Дарзалекс, отмечались случаи реактивации вируса гепатита В, некоторые из которых были фатальными. Перед началом терапии препаратом Дарзалекс у всех пациентов рекомендуется проводить скрининг на наличие вируса гепатита В.

Необходимо наблюдать за состоянием пациентов, серологически позитивных на ВГВ, с целью выявления клинических и лабораторных признаков реактивации вируса гепатита В во время терапии, а также в течение, как минимум, 6-ти месяцев после ее окончания. Необходимо проводить мероприятия, согласно действующим клиническим рекомендациям. Также следует оценить необходимость консультации у специалиста по гепатитам при наличии соответствующих показаний.

У пациентов с реактивацией вируса гепатита В во время терапии препаратом Дарзалекс необходимо приостановить терапию препаратом Дарзалекс и назначить соответствующую терапию. У пациентов с хорошо контролируемой реактивацией вируса гепатита В

возобновление терапии препаратом Дарзалекс должно обсуждаться с врачом, имеющим опыт терапии ВГВ.

Содержание натрия

Каждый флакон препарата Дарзалекс объемом 5 мл или 20 мл содержит 0.4 ммоль или 1.6 ммоль (9.3 мг или 37.3 мг) натрия, соответственно. Это эквивалентно 0.46% или 1.86% от рекомендуемой ВОЗ максимальной суточной нормы 2 г натрия для взрослого человека, соответственно.

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов, должны быть четко указаны торговое название и номер серии применяемого препарата.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследований по изучению взаимодействия даратумумаба с другими лекарственными препаратами не проводилось.

Так как, даратумумаб является моноклональным антителом IgG1κ, экскреция с мочой и метаболизм, опосредованный печёночным ферментом, вряд ли являются основными путями выведения интактного даратумумаба. Таким образом, маловероятно, что изменения в ферментах, метаболизирующих лекарственное средство, будут влиять на выведение даратумумаба. В связи с высоким сродством с уникальным эпитопом (антигенной детерминантой) на CD38, не ожидается, что даратумумаб изменит ферменты, принимающие участие в метаболизме лекарственного средства.

Клинические фармакокинетические оценки даратумумаба в комбинации с леналидомидом, помалидомидом, талидомидом, бортезомибом и дексаметазоном показали отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий между даратумумабом и этими низкомолекулярными лекарственными средствами.

Влияние на результаты непрямого антиглобулинового теста (непрямая проба Кумбса)

Даратумумаб связывается с CD38, обнаруженном на эритроцитах и препятствует проведению тестирования на совместимость, в том числе, проведению серологического тестирования и получению перекрёстной пробы на совместимость. Методы минимизации таких влияний даратумумаба включают в себя обработку эритроцитов дитиотреитолом для разрушения связывания даратумумаба или же другие проверенные методы. Так как система групп крови по Келл также чувствительна к обработке дитиотреитолом, следует обеспечить Келл-отрицательные единицы после исключения или выявления аллогенного антитела с помощью эритроцитов, обработанных дитиотреитолом. В качестве альтернативы, можно также рассматривать фенотипирование или генотипирование.

Влияние на электрофорез сывороточных белков и метод иммунофиксации

Даратумумаб может быть определен методом электрофореза сывороточных белков или методом иммунофиксации, используемых для определения моноклонального иммуноглобулина (M-протеин), что может привести к ложноположительным результатам анализов на электрофорез сывороточных белков и метода иммунофиксации у пациентов с миеломным протеином типа IgGκ, влияющих на первоначальную оценку полного ответа по критериям Международной группы по изучению множественной миеломы (IMWG). У пациентов со стойким очень хорошим частичным ответом, где подозревается вмешательство даратумумаба, необходимо рассмотреть возможность использования валидированного даратумумаб-специфического анализа иммунофиксации, чтобы отличить даратумумаб от любого другого эндогенного M-протеина в сыворотке пациента для облегчения оценки полноты ответа.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста/Контрацепция

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 3 месяцев после лечения даратумумабом.

Беременность

В настоящее время отсутствуют результаты исследований у людей или у животных, в которых бы оценивался риск применения даратумумаба во время беременности. Моноклональные антитела IgG1 способны проникать через плаценту после первого триместра беременности. Таким образом, даратумумаб не следует применять во время беременности за исключением случаев, когда польза для женщины превышает потенциальный риск для плода. Если пациентка забеременеет во время получения данного препарата, ее следует проинформировать о потенциальном риске для плода.

Кормление грудью

В настоящее время неизвестно, происходит ли экскреция даратумумаба в грудное молоко человека или животных.

Материнские IgG экскретируются с грудным молоком, тем не менее, они не поступают в кровеносную систему новорожденных и младенцев в значительных количествах, так как данные белки расщепляются в желудочно-кишечном тракте и не абсорбируются.

Действие даратумумаба на новорожденных/грудных детей неизвестно. Необходимо принять решение об отмене грудного вскармливания или отмене препарата Дарзалекс с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы данного препарата для здоровья матери.

Фертильность

В настоящее время отсутствуют данные о потенциальных эффектах даратумумаба на фертильность мужчин и женщин.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Препарат Дарзалекс не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортным средством и управлению механизмами.

Однако, у некоторых пациентов на фоне терапии даратумумабом наблюдалась усталость и это следует учитывать при оценке способности пациента управлять автотранспортом или другими механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями (>20%) были инфузионные реакции, усталость, тошнота, диарея, запор, лихорадка, одышка, кашель, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, периферические отеки, астения, периферическая сенсорная нейропатия и инфекции верхних дыхательных путей. Серьезными неблагоприятными реакциями были сепсис, пневмония, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, отек легких, грипп, лихорадка, дегидратация, диарея и мерцательная аритмия.

Табличное резюме нежелательных реакций

В Таблице 6 обобщены все нежелательные реакции, возникшие у пациентов, которым вводился препарат Дарзалекс.

Описанные ниже данные по безопасности отражают опыт применения препарата Дарзалекс (16 мг/кг) у 2066-ти пациентов с множественной миеломой, включая 1910 пациентов, получавших комбинированную терапию препаратом Дарзалекс, и 156 пациентов, получавших препарат Дарзалекс в качестве монотерапии.

Постмаркетинговые нежелательные реакции также включены. В исследовании ММУ3006 количество клеток CD34 + было численно ниже в группе D-VTd по сравнению с группой VTd (Медиана: D-VTd: $6.3 \times 10^6/\text{кг}$; VTd $8.9 \times 10^6/\text{кг}$) и среди тех, кто завершил мобилизацию, большинство пациентов в группе D-VTd получили плерикса-

фор по сравнению с группой VTd (D-VTd: 21.7%; VTd: 7.9%). Показатели приживления трансплантата и восстановления кроветворения был аналогичным среди трансплантированных пациентов в группах D-VTd и VTd (D-VTd: 99.8%; VTd: 99.6%; измеряемое по восстановлению нейтрофилов $> 0.5 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов $> 1.0 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $> 50 \times 10^9/$ без переливания).

Нежелательные реакции перечисляются в соответствии с классом системы органов и частотой их проявления. Категории по частоте определены следующим образом: очень часто ($>1/10$), часто (от $>1/100$ до $<1/10$), нечасто (от $>1/1000$ до $<1/100$), редко (от $>1/10\ 000$ до $<1/1000$). В каждой категории нежелательные реакции представлены в порядке убывания степени серьезности.

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота	Встречаемость (%)	
			Любой степени	Степени 3-4
Инфекции и инвазии	пневмония ^a	Очень часто	16	10
	бронхит ^a		17	2
	инфекция верхних дыхательных путей ^a		41	3
	инфекции мочевыводящих путей	Часто	8	1
	грипп		5	1*
	сепис ^a		4	4
	Реактивация вируса гепатита В	Нечасто	-	-
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нейтропения ^a	Очень часто	44	39
	тромбоцитопения ^a		31	19
	анемия ^a		27	12
	лимфопения ^a		14	11
	лейкопения ^a		12	6
Нарушения иммунной системы	анафилактические реакции ^b	Редко	-	-
Нарушения со стороны метаболизма и питания	Снижение аппетита	Очень часто	12	1
	Гипергликемия	Часто	7	3
	Гипокальцемиа		6	1
	Дегидратация		3	1*
Нарушения со стороны нервной системы	периферическая сенсорная нейропатия	Очень часто	32	3
	парестезия		11	<1
	головная боль		12	<1*
Нарушения со стороны сердца	фибрилляция предсердий	Часто	4	1
Нарушения со стороны сосудов	гипертензия ^a	Очень часто	10	5
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	кашель ^a	Очень часто	25	<1*
	одышка ^a	часто	21	3
	отек легких ^a	Часто	1	<1

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	диарея	Очень часто	32	4
	тошнота		26	2*
	рвота		16	1*
	запор		33	1
	панкреатит ^a	Часто	1	1
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	боль в спине	Очень часто	18	2
	мышечный спазм		14	<1*
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	усталость	Очень часто	26	4
	повышение температуры		23	2
	периферические отеки ^a		26	1
	астения		21	2
	лихорадка	Часто	9	<1*
Повреждения, отравления и процедурные осложнения	инфузионные реакции ^c	Очень часто	40	4
* без степени 4				
^a указывает группу терминов				
^b постмаркетинговые нежелательные реакции				
^c инфузионные реакции включают термины, определенные исследователями как связанные с инфузией, см. далее				

Инфузионные реакции

В ходе клинических исследований (монотерапии и комбинированной терапии, n=2066) частота инфузионных реакций любой степени составила 37 % при первой инфузии (16 мг/кг, 1-я неделя) препарата Дарзалекс, 2% при инфузии на 2-й неделе и 6 % при всех последующих инфузиях. Развитие инфузионных реакций степени 3/4 при второй и последующих инфузиях было отмечено менее чем у 1% пациентов. Среднее время до начала реакции составило 1.5 часа (диапазон от 0 до 72.8 часа).

Частота прерывания инфузии из-за реакций составила 36%. Средняя продолжительность инфузии 16 мг/кг для первой, второй и последующих инфузий была 7.0, 4 и 3 часа, соответственно.

Тяжелые инфузионные реакции включали бронхоспазм, одышку, отек гортани, отек легких, гипоксию и гипертензию. Другими неблагоприятными реакциями, связанными с инфузией, были заложенность носа, кашель, озноб, раздражение горла, рвота и тошнота.

В клинических исследованиях при приостановлении терапии препаратом Дарзалекс на время проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток (исследование ММУ3006) в среднем на 3.75 месяца (диапазон от 2.4 до 6.9 месяцев) и последующем ее возобновлении частота инфузионных реакций составила 11 % во время первой инфузии после проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток. При возобновлении терапии использовалась та же скорость инфузии и объем разведения, что и во время последней инфузии до приостановления терапии. Инфузионные реакции, возникавшие при возобновлении терапии после проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток, являлись аналогичными по симптомам и степени тяжести (степень 3/4: < 1 %) таковым, возникавшим в других клинических исследованиях на 2-й неделе и последующих инфузиях.

В клиническом исследовании ММУ1001 у пациентов, получавших комбинированную терапию (n=97), первое введение даратумумаба в дозе 16 мг/кг на 1-й неделе было разделено на 2 инфузии в День 1 и День 2 в дозе 8 мг/кг. Частота инфузионных реакций любой степени составила 42 %, при этом у 36 % пациентов такие реакции возникали в

День 1, у 4 % пациентов – в День 2 и у 8 % пациентов – в последующие инфузии. Среднее время до развития реакции составило 1.8 часа (диапазон от 0.1 до 5.4 часа). Частота изменения скорости инфузии в связи с развитием реакции составила 30 %. Средняя длительность инфузий составила 4.2 часа для Дня 1, 4.2 часа для Дня 2 и 3.4 часа для последующих инфузий.

Инфекции

Среди пациентов, которым препарат Дарзалекс вводился в составе комбинированной терапии, инфекции 3 и 4 степени были зарегистрированы следующим образом:

- в исследованиях у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой: DVd: 21%, Vd: 19%, DRd: 27%, Rd: 23%, DPd: 28%
- в исследованиях у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой: D-VMP: 23 %, VMP: 15%; DRd: 32 %, Rd: 23 %, DVTd: 22%, VTd: 20 %.

Тяжелой инфекцией (3 и 4 степени), о которой чаще всего сообщалось в ходе исследований, была пневмония. В активных контролируемых исследованиях прекращение лечения вследствие инфекций было отмечено у 1-4 % пациентов. Инфекции с летальным исходом были вызваны в основном пневмонией и сепсисом.

Среди пациентов, которым препарат Дарзалекс вводился в составе комбинированной терапии, инфекции с летальным исходом (5 степени) были зарегистрированы следующим образом:

- в исследованиях у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой: DVd: 1%, Vd: 2%, DRd: 2%, Rd: 1%, DPd: 2%
- в исследованиях у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой: D-VMP: 1 %, VMP: 1%; DRd: 2 %, Rd: 2 %, DVTd: 0%, VTd: 0 %.

где: D=даратумумаб; Vd=бортезомиб-дексаметазон; Rd=леналидомид-дексаметазон; Pd=помалидомид-дексаметазон; VMP=бортезомиб-мелфалан-преднизон; VTd=бортезомиб-талидомид-дексаметазон.

Гемолиз

Существует теоретический риск развития гемолиза. Непрерывный контроль за этим опасным показателем будет проводиться в клинических исследованиях и постмаркетинговых данных о безопасности.

Особые группы пациентов

В исследовании III фазы ММУ3007, в котором сравнивали лечение D-VMP с лечением VMP у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, которые не подходят для аутологичной трансплантации стволовых клеток, анализ безопасности подгруппы пациентов с оценкой по шкале ECOG 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), соответствует общей популяции.

Пожилые пациенты

Из 2459 пациентов, получавших Дарзалекс в рекомендуемой дозе, 38% были в возрасте от 65 до 75 лет, а 15% были в возрасте 75 лет и старше. Никаких общих различий в эффективности не наблюдалось в зависимости от возраста. Частота серьезных нежелательных реакций была выше у пожилых, чем у более молодых пациентов. Среди пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой (n = 1213) наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, которые чаще встречались у пожилых (≥ 65 лет), были пневмония и сепсис. Среди пациентов с недавно диагностированной множественной миеломой, которые не подходят для аутологичной трансплантации стволовых клеток (n = 710), наиболее частой серьезной нежелательной реакцией, которая чаще встречалась у пожилых (≥ 75 лет), была пневмония.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется

сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан

www.ndda.kz

4.9 Передозировка

Симптомы

Случаев передозировки в клинических исследованиях не зарегистрировано. В исследованиях пациентам вводили дозы до 24 мг/кг внутривенно.

Лечение

В настоящее время отсутствует известный специфичный антидот для препарата Дарзалекс. В случае возникновения передозировки за пациентом следует наблюдать с целью выявления любых жалоб или симптомов. В случае их выявления требуется немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие. Моноклональные антитела. Даратумумаб
Код АТХ L01XC24

Механизм действия

Даратумумаб – это человеческое моноклональное антитело IgG1κ, которое связывается с белком CD38, характеризующимся высоким уровнем экспрессии на поверхности клеток при различных гематологических злокачественных новообразованиях, включая клетки множественной миеломы, а также другие типы клеток и тканей. Белок CD38 обладает множеством функций, включая опосредованную рецепторами адгезию, сигнальную и ферментативную активность.

Была продемонстрирована способность даратумумаба к мощному ингибированию роста экспрессирующих CD38 опухолевых клеток *in vivo*. На основании исследований *in vitro* даратумумаб может вызывать опосредованную иммунной системой гибель опухолевых клеток за счет множества эффекторных функций. Данные этих исследований позволяют предположить, что даратумумаб способен индуцировать лизис опухолевых клеток посредством комплемент-зависимой цитотоксичности, антитело-зависимой клеточной цитотоксичности и антитело-зависимого клеточного фагоцитоза при злокачественных новообразованиях с экспрессией CD38.

Субпопуляция миелоидных супрессорных клеток (CD38 + MDSCs), регуляторных Т-клеток (CD38 + Tregs) и В-клеток (CD38 + Bregs) восприимчива к лизису клеток опосредованному даратумумабом. Также известно, что Т-клетки (CD3 +, CD4 + и CD8 +) экспрессируют CD38 в зависимости от стадии развития и уровня активации. Значительное увеличение абсолютного количества CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, а также процентного содержания лимфоцитов в периферической цельной крови и костном мозге наблюдалось при лечении даратумумабом. Кроме того, секвенирование ДНК рецептора Т-клеток подтвердило, что клональность Т-клеток была увеличена при лечении даратумумабом, что указывает на иммуномодулирующие эффекты, которые могут способствовать клиническому ответу.

Кроме того, даратумумаб индуцировал апоптоз *in vitro* после Fc-опосредованного перекрестного связывания и модулирования ферментативной активности CD38, что вызывало ингибирование ферментативной активности циклаз и стимуляцию

активности гидролаз. Значимость этих эффектов *in vitro* в клинической практике, а также их влияние на опухолевый рост полностью не изучено.

Фармакодинамические эффекты

Число естественных клеток-киллеров (NK-клетки) и T-клеток

Известно, что NK-клетки в значительном количестве экспрессируют CD38, таким образом, они чувствительны к лизису, опосредованному даратумумабом. При применении даратумумаба наблюдалось снижение абсолютного числа и процентного содержания NK-клеток (CD16+CD56+) и активированных NK-клеток (CD16+CD56^{dim}) в периферической крови и костном мозге. Тем не менее, не было выявлено взаимосвязи между исходным содержанием NK-клеток и клиническим ответом.

Иммуногенность

У пациентов, получавших внутривенно даратумумаб в клинических испытаниях, менее чем у 1% пациентов развились, возникшие в ходе лечения, антитела против даратумумаба.

У пациентов, получавших монотерапию даратумумабом (n = 199) и комбинированную терапию (n = 1051), оценивали антитерапевтические реакции антител к даратумумабу в течение нескольких временных периодов во время лечения и в период до 8 недель после его окончания. После начала лечения даратумумабом ни один из пациентов, получавших монотерапию, и 2 из 1051 пациента из группы комбинированной терапии показали положительную реакцию на антитела к даратумумабу; у 1 из пациентов получавших комбинированную терапию, развились транзиторные нейтрализующие антитела против даратумумаба. Однако, применяемый анализ имеет ограничения в обнаружении антител к даратумумабу в присутствии высоких концентраций даратумумаба. Таким образом, частоту развития антител, достоверно определить невозможно.

Клиническая эффективность и безопасность

Впервые диагностированная множественная миелома

Комбинированная терапия леналидомидом и дексаметазоном у пациентов, которые не подходят для аутологичной трансплантации стволовых клеток:

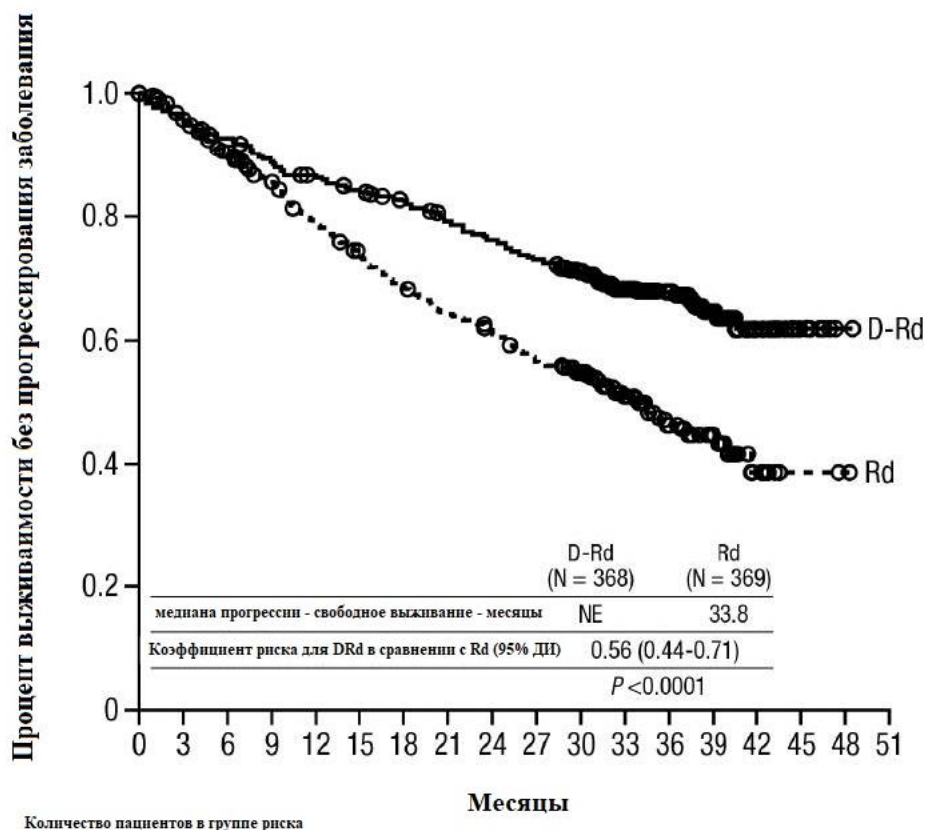
В исследовании ММУ3008, открытом рандомизированном, контролируемом исследовании III фазы с активным контролем, сравнивалась терапия препаратом Дарзалекс 16 мг/кг в комбинации с леналидомидом и низкими дозами дексаметазона (DRd) с терапией леналидомидом и низких доз дексаметазона (Rd) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой. Леналидомид (25 мг один раз в день перорально в дни 1-21 повторяющихся 28-дневных [4-недельных] циклов) принимался с низкими дозами перорального или внутривенного дексаметазона 40 мг/неделю (или уменьшенная доза 20 мг/неделю для пациентов > 75 лет или индексом массы тела (ИМТ) <18.5). В дни инфузии препарата Дарзалекс дексаметазон вводили в качестве преинфузионного лекарственного средства. Коррекция дозы леналидомида и дексаметазона проводилась в соответствии с инструкцией производителя. Терапия продолжалась в обеих группах до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

В общей сложности 737 пациентов были рандомизированы: 368 в группу DRd и 369 в группу Rd. Исходные демографические данные и характеристика заболевания были сходными между двумя группами лечения. Средний возраст пациентов составлял 73 года (диапазон: от 45 до 90 лет), а 44% пациентов ≥ 75 лет. Большинство были представителями европеоидной расы (92%), мужчинами (52%), 34% имели оценку 0 по шкале Восточной объединённой группы онкологов (ECOG), 49.5% - ECOG 1, а 17% - ECOG ≥2.

Двадцать семь процентов имели стадию I по международной системе стадирования (ISS), 43% имели стадию II по ISS и у 29% стадии III по ISS. Эффективность оценивали по выживаемости без прогрессирования (PFS) на основе критериев Международной группы по изучению множественной миеломы (IMWG).

Исследование ММУ3008 продемонстрировало улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) в группе DRd по сравнению с группой Rd; медиана PFS в группе DRd не достигнута и составляла 31.9 месяцев в группе Rd (отношение рисков [OR] = 0.56, 95% ДИ: 0.43, 0.73, $p < 0.0001$), что составляет 44% снижения риска прогрессирования заболевания или смерти у пациентов, получавших DRd. Результаты обновлённого PFS анализа примерно через 9 месяцев после первоначальной даты окончания регистрации показателей продолжал показывать улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов в группе DRd по сравнению с группой Rd. Медиана PFS в группе DRd не достигнута и составляла 33.8 месяцев в группе Rd [OR] = 0.56; 95% ДИ: 0.44, 0.71; $p < 0.0001$).

Рисунок 1: Кривая Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) в исследовании ММУ3008.



Количество пациентов в группе риска

Rd	369	333	307	280	254	236	219	204	194	177	161	113	64	33	10	2	1	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	276	266	256	233	174	131	70	24	7	1	0

Дополнительные результаты эффективности, полученные в исследовании ММУ3008, представлены в Таблице 7.

Количество пациентов, у которых оценивали ответ	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Общий уровень ответа (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) ^a	342 (92.9%)	300 (81.3%)
p-значение ^b	< 0.0001	
Строгий полный ответ (sCR)	112 (30.4%)	46 (12.5%)
Полный ответ (CR)	63 (17.1%)	46 (12.5%)
Очень хороший частичный ответ (VGPR)	117 (31.8%)	104 (28.2%)
Частичный ответ (PR)	50 (13.6%)	104 (28.2%)
CR или лучше (sCR+CR)	175 (47.6%)	92 (24.9%)
p-значение ^b	< 0.0001	

VGPR или лучше (sCR+CR+VGPR) p-значение ^b	292 (79.3%) < 0.0001	196 (53.1%)
частота отсутствия MRD ^{a,c} n (%)	89 (24.2%)	27 (7.3%)
95% ДИ (%)	(19.9%, 28.9%)	(4.9%, 10.5%)
отношение шансов с 95% ДИ ^d	4.04 (2.55, 6.39)	
p-значение ^e	< 0.0001	
DRd= даратумумпб-леналидомид-дексаметазон; Rd= леналидомид-дексаметазон; MRD= минимальное остаточное заболевание; ДИ= доверительный интервал ^a основана на популяции «Intention-to-treat» ^b p-значение из критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля и хи-квадрат ^c на основе порогового значения 10 ⁻⁵ ^d используется критерий Мантеля-Гензеля, оценивающий стандартное отношение шансов для нестратифицированных таблиц. Отношение шансов > 1 указывает на преимущество терапии с DRd. ^e p-значение из точного критерия Фишера		

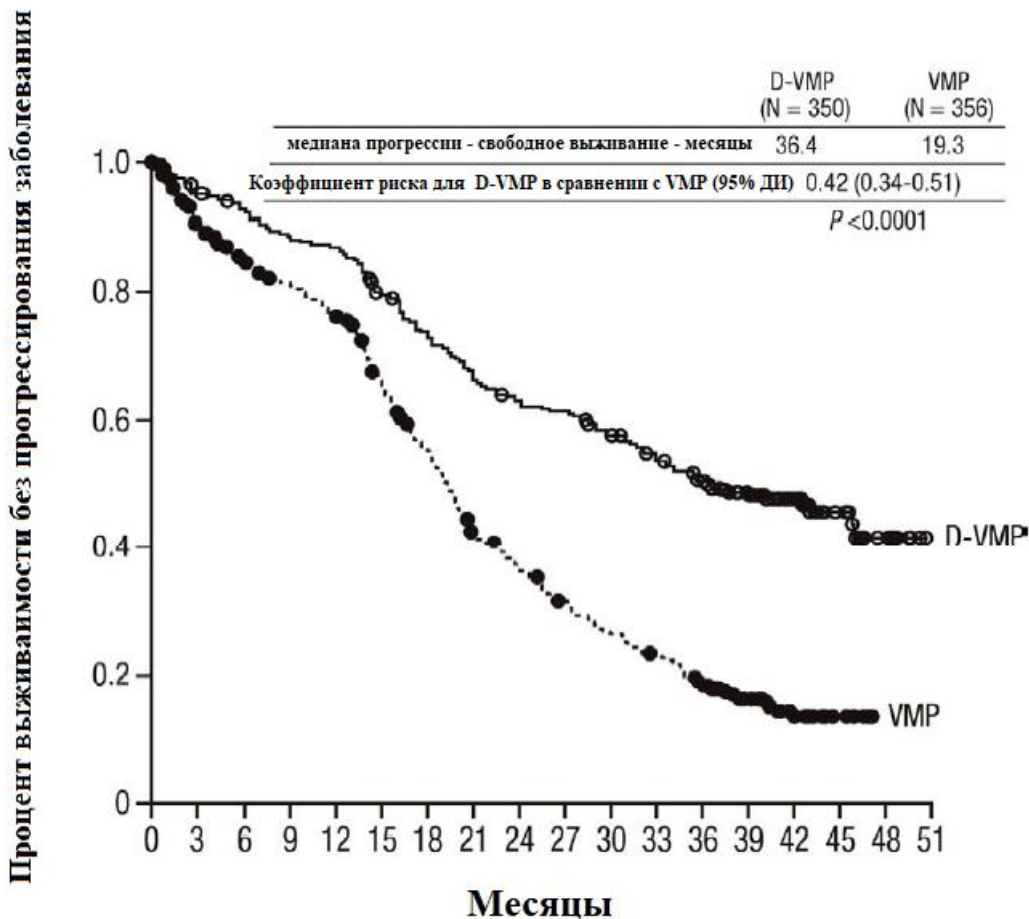
У пациентов, ответивших на терапию, среднее время ответа составляло 1.05 месяца (диапазон: от 0.2 до 12.1 месяца) в группе DRd и 1.05 месяца (диапазон: от 0.3 до 15.3 месяцев) в группе Rd. Медиана продолжительности ответа не была достигнута в группе DRd и была 34.7 месяцев в группе Rd (95% ДИ: 30.8, не оценивается). Комбинированная терапия с применением бортезомиба, мелфалана и преднизона (VMP) у пациентов, которые не подходят для аутологичной трансплантации стволовых клеток: в исследовании ММУ3007, открытом рандомизированном, контролируемом исследовании III фазы с активным контролем, сравнивалось лечение препаратом Дарзалекс 16 мг/кг в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизоном (D - VMP) с лечением VMP у пациентов с недавно диагностированной множественной миеломой. Бортезомиб вводили подкожно в дозе 1.3 мг/м² площади поверхности тела, два раза в неделю в течение недель 1, 2, 4 и 5 в течение первого 6-недельного цикла (цикл 1; 8 доз), с последующим введением один раз в неделю, в недели 1, 2, 4 и 5 в течение еще восьми 6-недельных циклов (циклы 2-9; 4 дозы за цикл). Мелфалан в дозе 9 мг/м² и преднизон в дозе 60 мг/м² вводили перорально в дни с 1 по 4 из девяти 6-недельных циклов (циклы 1-9). Терапия препаратом Дарзалекс продолжалась до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

В общей сложности 706 пациентов были рандомизированы; 368 в группу D-VMP и 356 в группу VMP. Исходные демографические данные и характеристика заболевания были сходными между двумя группами лечения. Средний возраст пациентов составлял 71 год (диапазон: от 40 до 93 лет), а 30% пациентов ≥ 75 лет. Большинство были представителями европеоидной расы (85%), женщинами (54%), 25% имели оценку 0 по шкале Восточной объединённой группы онкологов (ECOG), 50% - ECOG 1, а 25% - ECOG 2. Пациенты с IgG/IgA/миеломой легких цепей в 64%/22%/10% случаев, 19% имели стадию I по международной системе стадирования (ISS), 42% имели стадию II по ISS, 38% имели стадию III по ISS и 84% имели цитогенетику стандартного риска. Эффективность оценивали по выживаемости без прогрессирования (PFS) на основе критериев Международной группы по изучению множественной миеломы (IMWG) и общей выживаемости (ОВ).

При средней продолжительности наблюдения 16.5 месяцев, первичный анализ PFS в исследовании ММУ3007 продемонстрировал улучшение в группе D-VMP по сравнению с группой VMP; медиана PFS в группе D-VMP не достигнута и составляла 18.1 месяцев в группе VMP (отношение рисков [OR] = 0.5, 95% ДИ: 0.38, 0.65, p <0.0001). Результаты обновлённого PFS анализа примерно через 40 месяцев продолжал показывать улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов в группе D-VMP по сравнению с группой VMP. Медиана PFS составляла 36.4 месяца в группе

D-VMP и 19.3 месяцев в группе VMP [OR] = 0.42; 95% ДИ: 0.34, 0.51; $p < 0.0001$), что на 58% снижает риск прогрессирования заболевания или смерти у пациентов, получавших лечение в группе с D-VMP.

Рисунок 2: Кривая Каплана-Мейера первичного анализа выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) в исследовании ММУ3007.

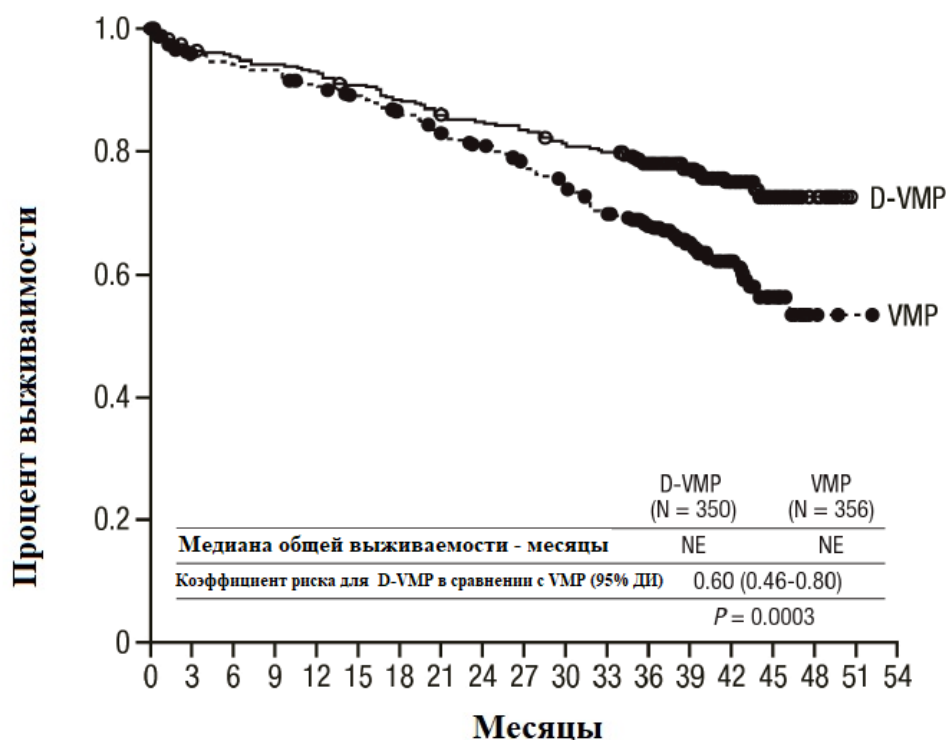


Количество пациентов в группе риска

VMP	356	304	278	263	246	207	171	128	110	93	78	67	51	29	15	7	0	0
D-VMP	350	322	312	298	292	265	243	220	207	202	188	173	160	113	63	26	9	0

После медианного наблюдения в течение 40 месяцев группа D-VMP продемонстрировала преимущество в общей выживаемости (OS) над группой VMP (OR = 0.60; 95% ДИ: 0.46, 0.80; $p = 0.0003$), что на 40% снижает риск смерти у пациентов, получавших лечение в группе D-VMP. Медиана общей выживаемости не была достигнута ни для одной группы.

Рисунок 3: Кривая Каплана-Мейера общей выживаемости (ОВ) в исследовании ММУ3007.



Количество пациентов в группе риска

VMP	356	331	325	322	312	302	292	278	269	257	242	226	198	132	73	27	3	1	0
D-VMP	350	330	327	322	318	309	301	292	288	283	275	270	248	171	97	40	12	0	0

Дополнительные результаты эффективности, полученные в исследовании ММУ3007, представлены в Таблице 8.

Таблица 8: Дополнительные результаты эффективности, полученные в исследовании ММУ3007 ^a		
Количество пациентов, у которых оценивали ответ	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Общий уровень ответа (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	318 (90.9)	263 (73.9)
p-значение ^b	< 0.0001	
Строгий полный ответ (sCR) n (%)	63 (18.0)	25 (7.0)
Полный ответ (CR) n (%)	86 (24.6)	62 (17.4)
Очень хороший частичный ответ (VGPR) n (%)	100 (28.6)	90 (25.3)
Частичный ответ (PR) n (%)	69 (19.7)	86 (24.2)
частота отсутствия MRD ^c 95% ДИ (%)	22.3 (18.0, 27.0)	27 (7.3%)
отношение шансов с 95% ДИ ^d	4.36 (2.64, 7.21)	6.2 (3.9, 9.2)
p-значение ^e	< 0.0001	
D-VMP= даратумумаб-бортезомиб-мелфалан-преднизон; VMP=бортезомиб-мелфалан-преднизон; MRD=минимальное остаточное заболевание, ДИ= доверительный интервал		
^a основана на популяции «Intention-to-treat»		
^b p-значение из критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля и хи-квадрат		
^c на основе порогового значения 10 ⁻⁵		
^d используется критерий Мантеля-Гензеля, оценивающий стандартное отношение шансов для стратифицированных таблиц. Отношение шансов > 1 указывает на преимущество терапии с D-VMP.		
^e p-значение из точного теста Фишера		

У пациентов, ответивших на терапию среднее время ответа составляло 0.79 месяца (диапазон: от 0.4 до 15.5 месяцев) в группе D-VMP и 0.82 месяца (диапазон: от 0.7 до

12.6 месяцев) в группе VMP. Медиана продолжительности ответа не была достигнута в группе D-VMP и составила 21.3 месяца (диапазон: 18.4, не оценивается) в группе VMP. Анализ подгруппы проводился на пациентах в возрасте не менее 70 лет или тех, кто в возрасте 65-69 лет, с оценкой по шкале ECOG 2, или в возрасте моложе 65 лет со значительным сопутствующим заболеванием или оценкой по шкале ECOG 2 (D-VMP: n = 273, VMP: n = 270). Результаты эффективности в этой подгруппе соответствовали общей популяции. В этой подгруппе средняя выживаемость без прогрессирования не была достигнута в группе D-VMP и составила 17.9 месяцев в группе VMP (OR= 0.56; ДИ 95%: 0.42, 0.75); p <0.0001). Общий уровень ответа составил 90% в группе D-VMP и 74% в группе VMP (показатель VGPR: 29% в группе D-VMP и 26% в группе VMP; CR: 22% в группе D-VMP и 18% в группе V-VMP; sCR: 20% в группе D-VMP и 7% в группе VMP. Результаты безопасности этой подгруппы соответствовали общей популяции. Кроме того, анализ безопасности подгруппы пациентов с оценкой по шкале ECOG 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) также соответствовал общей популяции.

Комбинированная терапия с применением бортезомиба, талидомида и дексаметазона (VTd) у пациентов, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток (ASCT): исследование MMY3006 представляет собой открытое рандомизированное, контролируемое исследование III фазы с активным контролем, состоящее из двух частей. В части 1 сравнивались индукционный и консолидационный режим терапии препаратом Дарзалекс 16 мг/кг в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном (D-VTd) с терапией бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном (VTd) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток. Фаза консолидации лечения началась минимум через 30 дней после ASCT, когда пациент достаточно выздоровел и приживление было завершено. В части 2 пациенты с хотя бы частичным ответом (PR) к 100-му дню после трансплантации были повторно ре-рандомизированы в соотношении 1: 1 на поддерживающую терапию даратумумабом или только наблюдение. Только результаты из части 1 описаны ниже.

Бортезомиб вводили подкожно или внутривенно в дозе 1.3 мг/м² площади поверхности тела два раза в неделю в течение двух недель (дни 1, 4, 8 и 11) повторных 28-дневных (4-недельных) циклов индукционного режима (циклы 1-4) и два цикла консолидационного режима (циклы 5 и 6), следующие за ASCT после цикла 4. Талидомид вводили перорально по 100 мг в день в течение шести циклов бортезомиба. Дексаметазон (перорально или внутривенно) вводили в дозе 40 мг в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 и 23 циклов 1 и 2 и в дозе 40 мг в дни 1-2 и 20 мг в последующие дни дозирования (дни 8, 9, 15, 16) циклов 3-4. Дексаметазон 20 мг вводили в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16 в циклах 5 и 6. В дни инфузии препарата Дарзалекс дексаметазон вводили в качестве преинфузионного лекарственного средства. Коррекция дозы бортезомиба, талидомида и дексаметазона проводилась в соответствии с инструкцией производителя.

В общей сложности 1085 пациентов были рандомизированы; 543 в группу D-VTd и 542 в группу VTd. Исходные демографические данные и характеристика заболевания были сходными между двумя группами лечения. Средний возраст пациентов составлял 58 (от 22 до 65) лет. Все пациенты были ≤ 65 лет: 43% были в возрастной группе ≥ 60-65 лет, 41% были в возрастной группе ≥ 50-60 лет и на 16% моложе 50 лет. Большинство составляли мужчины (59%), 48% имели оценку 0 по шкале Восточной объединённой группы онкологов (ECOG), 42% - ECOG 1, и 10% - ECOG 2. Сорок процентов имели стадию I по международной системе стадирования (ISS), 45% имели стадию II по ISS, а 15% имели стадию III по ISS.

Эффективность оценивали по строгой частоте полного ответа (sCR) на 100-й день после трансплантации и по выживаемости без прогрессирования (PFS).

Таблица 9: Результаты эффективности, полученные в исследовании MMY3006^a

Оценка ответа на 100-й день после трансплантации	D-VTd (n = 543)	VTd (n = 542)	p-значение ^b
Строгий полный ответ (sCR)	157 (28.9%)	110 (20.3%)	0.0010
CR или лучше (sCR + CR)	211 (38.9%)	141 (26.0%)	<0.0001
Очень хороший частичный ответ или лучше (sCR+CR+VGPR)	453 (83.4%)	423 (78.0%)	
частота отсутствия MRD ^{c,d} n(%)	346 (63.7%)	236 (43.5%)	<0.0001
95% ДИ (%)	(59.5%, 67.8%)	(39.3%, 47.8%)	
отношение шансов с 95% ДИ ^e	2.27 (1.78, 2.90)		
частота отсутствия MRD в сочетании с CR или лучше ^c n (%)	183 (33.7%)	108 (19.9%)	<0.0001
95% ДИ (%)	(29.7%, 37.9%)	(16.6%, 23.5%)	
отношение шансов с 95% ДИ ^e	2.06 (1.56, 2.72)		

D-VTd= даратумумаб-бортезомиб-талидомид-дексаметазон; VTd=бортезомиб- талидомид-дексаметазон; MRD=минимальное остаточное заболевание, ДИ= доверительный интервал

^a основана на популяции «Intention-to-treat»

^b p-значение из критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля и хи-квадрат

^c на основе порогового значения 10⁻⁵

^d независимо от ответа на IMWG

^e используется критерий Мантеля-Гензеля, оценивающий стандартное отношение шансов для стратифицированных таблиц.

Результаты анализа PFS путем цензурирования пациентов, которые были рандомизированы на поддерживающую терапию даратумумабом во второй рандомизации, на дату второй рандомизации показали OR= 0.50; 95% ДИ: 0.34, 0.75; p = 0.0005.

Рецидивирующая/ рефрактерная множественная миелома

Монотерапия

Клиническая эффективность и безопасность даратумумаба в монотерапии при лечении взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, у которых предыдущая терапия включала ингибиторы протеасом и иммуномодуляторы, и у которых было зафиксировано прогрессирование заболевания в ходе последней терапии была продемонстрирована в двух открытых исследованиях.

В исследовании MMY2002 106 пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой получали даратумумаб в дозе 16 мг/кг до прогрессирования заболевания. Средний возраст пациентов составил 63.5 лет (диапазон от 31 до 84 лет), 11% пациентов ≥ 75 лет, 49% составляли мужчины и 79% были представителями европеоидной расы. Пациенты получали в среднем 5 предыдущих линий терапии. Восемьдесят процентов пациентов ранее провели аутологичную трансплантацию стволовых клеток (ASCT). Предыдущая терапия включала бортезомиб (99%), леналидомид (99%), помалидомид (63%) и карфилзомиб (50%). На исходном уровне, 97% пациентов были резистентны к последней линии терапии, 95% были резистентны, как, к ингибитору протеасом (PI), так и к иммуномодулирующему средству (IMiD), 77% пациентов были резистентны к алкилирующим агентам, 63% - резистентны к помалидомиду и 48% пациентов были резистентны к карфилзомибу.

Результаты эффективности предварительно запланированного промежуточного анализа на основе оценки независимого наблюдательного комитета (IRC) представлены в таблице 10 ниже.

Таблица 10: Результаты оценки эффективности, проведённой независимым наблюдательным комитетом (IRC), для исследования MMY2002

Эффективность конечной точки	Даратумумаб с дозировкой 16 мг/кг n=106
Общий уровень ответа ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95% ДИ	31 (29.2) (20.8, 38.9)
Строгий полный ответ (sCR) [n (%)]	3 (2.8)
Полный ответ (CR) [n]	0
Очень хороший частичный ответ (VGPR) [n (%)]	10 (9.4)
Частичный ответ (PR) [n (%)]	18 (17.0)
Уровень клинической пользы (ORR+MR) [n (%)]	36 (34.0)
Медиана продолжительности ответа [месяцев (95% ДИ)]	7.4 (5.5, NE)
Медиана времени ответа [месяцев (диапазон)]	1 (0.9; 5.6)
¹ Первичная конечная точка эффективности (критерии Международной группы по изучению множественной миеломы) ДИ = доверительный интервал; NE = оценка невозможна; MR = минимальный ответ	

Общий уровень ответа (ORR) в исследовании ММУ2002 был аналогичным независимо от типа предыдущей терапии, направленной на лечение миеломы.

При обновлении информации о выживаемости при средней продолжительности наблюдения 14.7 месяцев, медиана общей выживаемости (ОВ) составила 17.5 месяца (95% ДИ: 13.7, оценка невозможна).

В ходе исследования GEN501, 42 пациента с рецидивирующей и рефрактерной формой множественной миеломы получали даратумумаб в дозе 16 мг/кг до прогрессирования заболевания. Средний возраст пациентов составил 64 года (диапазон от 44 до 76 лет), 64% составляли мужчины и 76% были представителями европеоидной расы. Пациенты, участвующие в исследовании получили в среднем 4 предыдущие линии терапии.

Семидесяти четырем процентам пациентов ранее провели аутологичную трансплантацию стволовых клеток (ASCT). Предыдущая терапия включала бортезомиб (100%), леналидомид (95%), помалидомид (36%) и карфилзомиб (19%). На исходном уровне, 76% пациентов были резистентны к последней линии терапии, 64% были резистентны как к ингибитору протеасом (PI), так и к иммунномодуляторной терапии (IMiD), 60% были резистентны к алкилирующим агентам, 36% были резистентны к помалидомиду и 17% были невосприимчивыми к карфилзомибу.

Предварительно запланированный промежуточный анализ показал, что лечение даратумумабом при дозировке 16 мг/кг приводило к 36% ORR (общий уровень ответа) с 5% CR (полный ответ) и 5% VGPR (очень хороший частичный ответ). Медиана времени до ответа/отклика составила 1 (диапазон: от 0.5 до 3.2) месяц.

Медиана продолжительности ответа не была достигнута (95% ДИ: 5.6 месяцев, оценка невозможна).

При обновлении информации о выживаемости при средней продолжительности наблюдения, составившей 15.2 месяца, медиана общей выживаемости не была достигнута (95% ДИ: 19.9 месяцев, оценка невозможна), с 74% субъектов, которые до сих пор живы.

Комбинированная терапия с леналидомидом

В исследовании ММУ3003, открытом рандомизированном, контролируемом исследовании III фазы с активным контролем, сравнивалось лечение препаратом Дарзалекс 16 мг/кг в комбинации с леналидомидом и низкими дозами дексаметазона (DRd) с лечением с помощью леналидомида и низких доз дексаметазона (Rd) у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной формой множественной миеломы, которые получили по крайней мере одну предшествующую терапию. Леналидомид (25 мг один раз в день перорально в дни 1-21 повторяющихся 28-дневных [4-недельных] циклов) принимался с низкими дозами дексаметазона 40 мг/неделю (или уменьшенная доза 20 мг/неделю для пациентов > 75 лет или индексом массы тела (ИМТ) <18.5). В дни инфузии препарата

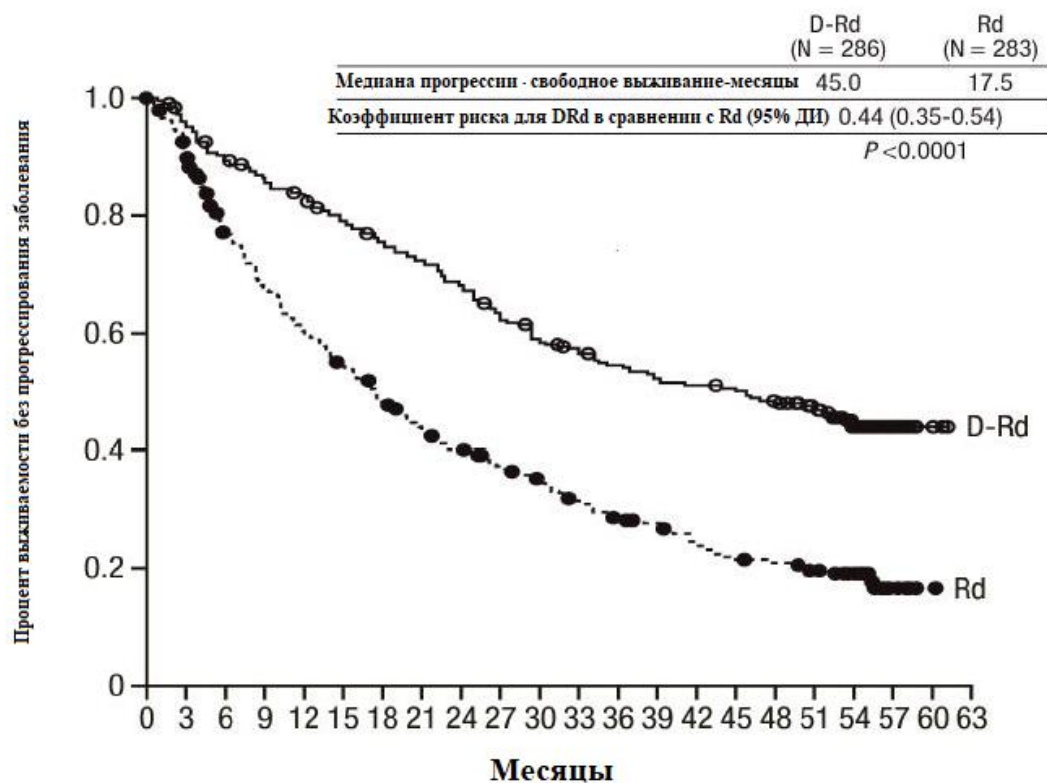
Дарзалекс 20 мг дексаметазона давали в качестве преинфузионного лекарственного средства, остальную дозу принимали на следующий день после инфузии. Лечение продолжалось в обеих группах до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

В общей сложности 569 пациентов были рандомизированы: 286 в группу DRd и 283 в группу Rd. Исходные демографические данные и характеристика заболевания были сходными между группой, получавшей Дарзалекс и контрольной группой. Средний возраст пациентов составлял 65 лет (от 34 до 89 лет), а 11% пациентов ≥ 75 лет. Большая часть пациентов (86%) ранее получали ингибиторы протеасом (PI), 55% пациентов ранее получали иммуномодулирующие средства (IMiD), в том числе, 18% пациентов, которые ранее получали леналидомид, и 44% пациента, которые ранее получали как ингибиторы протеасом (PI), так и иммуномодулирующие средства (IMiD). В начале лечения 27% пациентов были резистентны к последнему курсу лечения. Восемнадцать процентов (18%) пациентов были резистентны только к ингибиторам протеасом (PI), а 21% были резистентны к бортезомибу. Пациенты, резистентные к леналидомиду, были исключены из исследования.

При средней продолжительности наблюдения 13.5 месяцев, первичный анализ PFS в исследовании MMY3003 продемонстрировал улучшение в группе DRd по сравнению с группой Rd; медиана PFS в группе DRd не достигнута и составляла 18.4 месяцев в группе Rd (отношение рисков [OR] = 0.37, 95% ДИ: 0.27, 0.52, $p < 0.0001$).

Результаты обновлённого PFS анализа примерно через 55 месяцев продолжали показывать улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов в группе DRd по сравнению с группой Rd. Медиана PFS составляла 45.0 месяцев в группе DRd и 17.5 месяцев в группе Rd [OR] = 0.44; 95% ДИ: 0.35, 0.54; $p < 0.0001$), что на 56% снижает риск прогрессирования заболевания или смерти у пациентов, получавших лечение в группе с DRd (см. рис. 4).

Рисунок 4: Кривая Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) в исследовании MMY3003.



Количество пациентов в группе риска

Rd	283	249	206	181	160	144	127	112	102	91	83	75	66	63	53	48	45	40	28	5	1	0
D-Rd	286	266	249	238	229	215	204	195	184	168	156	151	143	136	134	131	125	115	76	16	3	0

Дополнительные результаты эффективности, полученные в исследовании ММУ3003, представлены в Таблице 11.

Таблица 11: Дополнительные результаты эффективности, полученные в исследовании ММУ3003

Количество пациентов, у которых оценивали ответ	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Общий уровень ответа (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92.9)	211 (76.4)
p-значение ^a	< 0.0001	
Строгий полный ответ (sCR)	51 (18.1)	20 (7.2)
Полный ответ (CR)	70 (24.9)	33 (12.0)
Очень хороший частичный ответ (VGPR)	92 (32.7)	69 (25.0)
Частичный ответ (PR)	48 (17.1)	89 (32.2)
Медиана времени ответа [месяцев (95% ДИ)]	1.0 (1.0; 1.1)	1.3 (1.1; 1.9)
Медиана продолжительности ответа [месяцев (95% ДИ)]	NE (NE, NE)	17.4 (17.4, NE)
частота отсутствия MRD (95% ДИ) ^b (%)	21.0 (16.4, 26.2)	2.8 (1.2, 5.5)
отношение шансов с 95% ДИ ^c	9.31 (4.31, 20.09)	
P-значение ^d	<0.0001	

DRd= даратумумаб-леналидомид-дексаметазон; Rd= леналидомид-дексаметазон; MRD= минимальное остаточное заболевание; ДИ= доверительный интервал; NE= не оценивалось.

^a p-значение из критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля и хи-квадрат

^b основана на популяции «Intention-to-treat» и пороговом значении 10⁻⁵

^c используется критерий Мантеля-Гензеля, оценивающий стандартное отношение шансов. Отношение шансов > 1 указывает на преимущество лечения с DRd.

^d p-значение из точного критерия Фишера

Средняя общая выживаемость (ОВ) не была достигнута ни для одной из групп лечения. При общем среднем наблюдении 13.5 месяцев, коэффициент риска ОВ составлял 0.64 (95% ДИ: 0.40, 1.01, $p = 0.0534$).

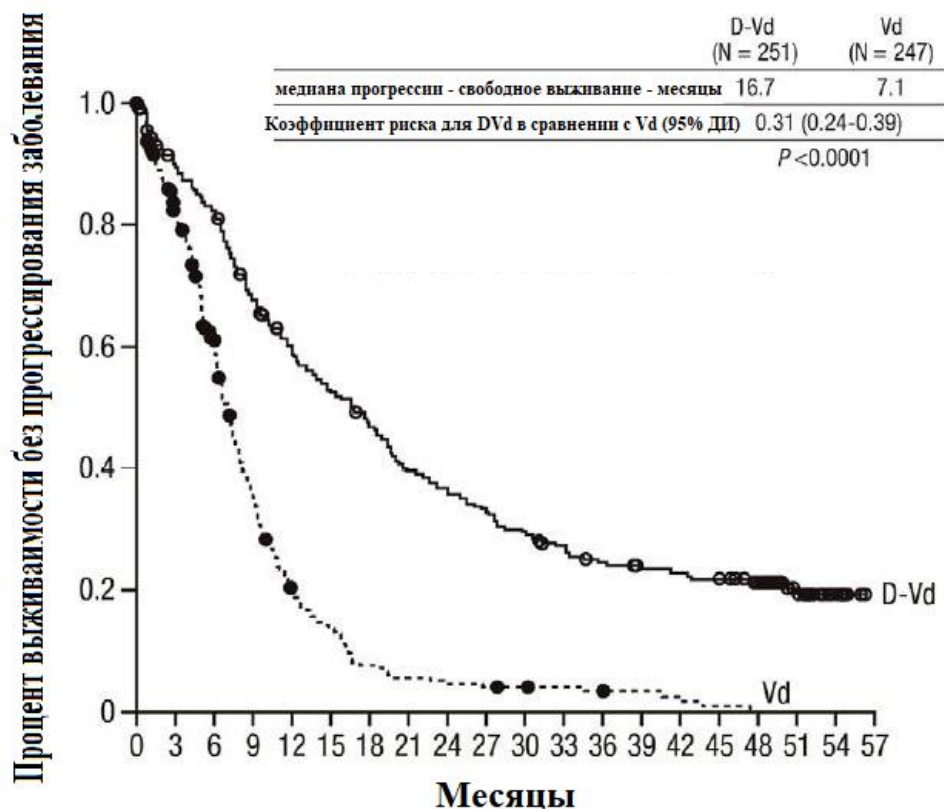
Комбинированное лечение с бортезомибом

В исследовании ММУ3004, открытом рандомизированном, контролируемом исследовании III фазы с активным контролем, сравнивалось лечение препаратом Дарзалекс 16 мг/кг в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном (DVd) с лечением бортезомибом и дексаметазоном (Vd) у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной формой множественной миеломы, которые получили по крайней мере одну предшествующую терапию. Бортезомиб вводили п/к или в/в в дозе $1/3$ мг/м² площади поверхности тела два раза в неделю в течение двух недель (дни 1, 4, 8 и 11) повторяющихся 21-дневных [3-недельных] циклов лечения, в общей сложности 8 циклов. Дексаметазон вводили перорально в дозе 20 мг в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 каждого из 8 циклов бортезомиба (80 мг/неделю в течение двух из трех недель цикла бортезомиба) или в сниженной дозе 20 мг/неделю для пациентов >75 лет, индексом массы тела (ИМТ) <18.5, плохо контролируемым сахарным диабетом или предшествующей непереносимости стероидов. В дни инфузии препарата Дарзалекс 20 мг дексаметазона давали в качестве прединфузионного лекарственного средства. Лечение препаратом Дарзалекс продолжалось до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

В общей сложности 498 пациентов были рандомизированы: 251 в группу DVd и 247 - в группу Vd. Исходные демографические данные и характеристика заболевания были сходными между группой, получавшей препарат Дарзалекс и контрольной группой. Средний возраст пациентов составлял 64 года (от 30 до 88 лет), а 12% - ≥ 75 лет. Шестьдесят девять процентов (69%) пациентов ранее получали ингибиторы протеасом (PI) (66% - бортезомиб) и 76% пациентов получали иммуномодулирующие средства (IMiD) (42% получали леналидомид). В начале исследования 32% пациентов были резистентны к последней линии. Тридцать три процента (33%) пациентов были резистентны только к иммуномодулирующим средствам (IMiD), а 28% были резистентны к леналидомиду. Пациенты, резистентные к бортезомибу, были исключены из исследования.

При средней продолжительности наблюдения 7.4 месяцев, первичный анализ PFS в исследовании ММУ3004 продемонстрировал улучшение в группе DVd по сравнению с группой Vd; медиана PFS в группе DVd не была достигнута и составляла 7.2 месяца в группе Vd (ОР [95% ДИ]: 0.39 [0.28, 0.53]; p -значение <0.0001). Результаты обновленного PFS анализа после медианного наблюдения в течение 55 месяцев продолжали показывать улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов в группе DVd по сравнению с группой Vd. Медиана PFS составляла 16.7 месяцев в группе DVd и 7.1 месяцев в группе Vd ОР [95% ДИ]: 0.31 [0.24, 0.39]; $p < 0.0001$), что на 69% снижает риск прогрессирования заболевания или смерти у пациентов, получавших лечение в группе с DVd по сравнению с группой Vd (см. рис. 5).

Рисунок 5: Кривая Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) в исследовании ММУ3004.



Количество пациентов в группе риска

Vd	247	182	129	74	39	27	15	11	9	8	7	6	5	4	2	1	0	0	0	0
D-Vd	251	215	198	161	138	123	109	92	85	77	68	61	54	50	48	46	38	20	7	0

Дополнительные результаты эффективности, полученные в исследовании ММУ3004, представлены в Таблице 12.

Таблица 12: Дополнительные результаты эффективности, полученные в исследовании ММУ3004

Количество пациентов, у которых оценивали ответ	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Общий уровень ответа (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82.9)	148 (63.2)
p-значение ^a	< 0.0001	
Строгий полный ответ (sCR)	11 (4.6)	5 (2.1)
Полный ответ (CR)	35 (14.6)	16 (6.8)
Очень хороший частичный ответ (VGPR)	96 (40.0)	47 (20.1)
Частичный ответ (PR)	57 (23.8)	80 (34.2)
Медиана времени ответа [месяцев (диапазон)]	0.9 (0.8; 1.4)	1.6 (1.5, 2.1)
Медиана продолжительности ответа [месяцев (95% ДИ)]	NE (11.5, NE)	7.9 (6.7, 11.3)
частота отсутствия MRD (95% ДИ) ^b	8.8% (5.6%, 13.0%)	1.2% (0.3%, 3.5%)
отношение шансов с 95% ДИ ^c	9.04 (2.53, 32.21)	
P-значение ^d	0.0001	

DVd= даратумумаб-бортезомид-дексаметазон; Vd= бортезомид -дексаметазон; MRD= минимальное остаточное заболевание; ДИ= доверительный интервал; NE= не оценивалось.

a p-значение из критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля и хи-квадрат

b основана на популяции «Intention-to-treat» и пороговом значении 10⁻⁵

c используется критерий Мантеля-Гензеля, оценивающий стандартное отношение шансов. Отношение шансов > 1 указывает на преимущество лечения с DVd.

d p-значение из точного критерия Фишера

Средняя общая выживаемость (ОВ) не была достигнута ни для одной из групп лечения. При общем среднем наблюдении 7.4 месяца (95% ДИ: 0.0, 14.9), коэффициент риска ОВ составлял 0.77 (95% ДИ: 0.47, 1.26, $p = 0.2975$).

Кардиоэлектрофизиология

Даратумумаб в качестве крупного белка имеет низкую вероятность прямого взаимодействия с ионными каналами. Влияние даратумумаба на интервал QTc оценивалось в открытом исследовании на 83 пациентах (исследование GEN501) с рецидивирующей и рефрактерной формой множественной миеломы, которым вводили даратумумаб в дозе от 4 до 24 мг/кг. Линейный комбинированный анализ ФК-ФД показал отсутствие значительного увеличения среднего интервала QT с коррекцией Фридерича (QTcF) (т.е. больше чем 20 мс) при C_{max} даратумумаба.

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отменило обязательство представлять результаты исследований даратумумаба во всех группах педиатрической популяции с множественной миеломой.

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетику даратумумаба после внутривенного введения изучали у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой в монотерапии при применении в дозах от 0.1 до 24 мг/кг.

В группах, получавших 1-24 мг/кг, максимальная концентрация в плазме (C_{max}) после первой дозы повышалась приблизительно пропорционально дозе, объем распределения соответствовал первоначальному распределению в плазме. После последнего еженедельного введения показатель C_{max} увеличивался больше, чем при способе пропорциональных доз, в соответствии с мишень-опосредованным распределением препарата.

Увеличения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) происходили с опережением прямой пропорциональности дозе, кроме того, наблюдалось снижение клиренса по мере увеличения дозы. Эти данные свидетельствуют о возможном насыщении CD38 при более высоких дозах, после чего влияние опосредованного мишенью клиренса сводится к минимуму, и клиренс даратумумаба приближается к линейному клиренсу, характерному для эндогенного IgG1. После многократного введения также наблюдалось снижение клиренса, что может быть обусловлено уменьшением опухолевой нагрузки.

Терминальный период полувыведения повышается с увеличением дозы и при многократном введении препарата. Среднее значение (стандартное отклонение) расчетного терминального периода полувыведения даратумумаба после первой инфузии в дозе 16 мг/кг было равно 9 (4.3) дней. Расчетный конечный период полувыведения даратумумаба после последнего введения 16 мг / кг увеличился, но для надежной оценки данных недостаточно. На основании популяционного фармакокинетического анализа, среднее значение (стандартное отклонение) периода полувыведения для неспецифичной линейной элиминации было равно примерно 18 (9) дней; данный терминальный период полувыведения можно ожидать в случае полного насыщения опосредованного мишенью клиренса и при многократном введении даратумумаба.

В конце периода еженедельных инфузий с использованием рекомендуемой схемы и дозы 16 мг/кг среднее значение (стандартное отклонение) C_{max} в сыворотке было равно 915 (410.3) мкг/мл, что примерно в 2.9 раза выше, чем после первой инфузии. Среднее значение (стандартное отклонение) концентрации в плазме перед введением очередной дозы препарата (минимальное значение) в конце периода еженедельных инфузий было равно 573 (331.5) мкг/мл.

Были выполнены четыре популяционных анализа фармакокинетики даратумумаба для описания характеристик фармакокинетики данного препарата, а также для оценки

влияния ковариант на распределение даратумумаба у пациентов с множественной миеломой; Анализ 1 (n = 223) среди пациентов, получавших монотерапию препаратом Дарзалекс, тогда как Анализ 2 (n = 694), Анализ 3 (n = 352) и Анализ 4 (n = 355) проводились у пациентов с множественной миеломой, которые получали комбинированную терапию даратумумабом. В анализ 2 было включено 694 пациента (n = 326 для леналидомид-дексаметазона; n = 246 для бортезомиб-дексаметазона; n = 99 для помалидомид-дексаметазона; n = 11 для бортезомиб-мелфалан-преднизона; и n = 12 для бортезомиб-талидомид-дексаметазона), в анализ 3 включено 352 пациента (бортезомиб-мелфалан-преднизон) и в анализ 4 включены 355 пациентов (леналидомид-дексаметазон).

На основании популяционного фармакокинетического анализа равновесное состояние даратумумаба при монотерапии (Анализ 1) достигается примерно через 5 месяцев на фоне перехода к инфузиям каждые 4 недели (к 21-й инфузии), среднее (стандартное отклонение) соотношение значений C_{max} в равновесном состоянии и C_{max} после первой дозы было равно 1.6 (0.5). Среднее значение (стандартное отклонение) центрального объема распределения было равно 56.98 (18.07) мл/кг.

Три дополнительных популяционных фармакокинетических анализа (Анализ 2, Анализ 3 и Анализ 4) проводились среди пациентов с множественной миеломой, которые получали комбинированную терапию даратумумабом. Профили концентрации-время даратумумаба были сходны после монотерапии и комбинированной терапии. Средний расчетный период полувыведения, связанный с линейным клиренсом в комбинированной терапии, составил приблизительно 15-23 дня.

На основе четырех популяционных фармакокинетических анализов (анализы 1-4), масса тела была идентифицирована как статистически значимая коварианта клиренса даратумумаба. Таким образом, подбор дозы по массе тела является подходящей стратегией для расчета дозы у пациентов с множественной миеломой.

Моделирование фармакокинетики даратумумаба проводилось для всех рекомендуемых режимов дозирования. Результаты моделирования подтвердили, что дробная и однократная инфузия для первой дозы обеспечивают аналогичную фармакокинетику, за исключением фармакокинетического профиля в первый день лечения.

Особые группы пациентов

Возраст и пол

На основании четырех популяционных фармакокинетических анализов (1-4) у пациентов, которым проводится монотерапия или различные варианты комбинированной терапии (анализы 1-4), возраст (диапазон: 31-93 года) не обладает клинически значимым эффектом на фармакокинетику даратумумаба; воздействие даратумумаба было схожим у более молодых (в возрасте < 65 лет, n=518) и пожилых (в возрасте ≥ 65 лет – <75 лет, n=761; и ≥ 75 лет, n=334).

С точки зрения клинической значимости пол не влиял на действие даратумумаба в популяционных фармакокинетических анализах.

Пациенты с нарушением функции почек

Исследований даратумумаба у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. Были выполнены четыре популяционных фармакокинетических анализа на основании имеющихся данных по функциональному состоянию почек у пациентов, получавших даратумумаб в монотерапии или в комбинированной терапии (анализы 1-4), включающие 441 пациент с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 90 мл/мин), 621 пациент с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина <90 и ≥ 60 мл/мин), 523 пациента с нарушением функции почек средней степени (клиренс креатинина <60 и ≥ 30 мл/мин) и 27 пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин). Между пациентами с нарушением функции почек и с нормальной функцией клинически значимых различий концентрации даратумумаба не выявлено.

Пациенты с нарушением функции печени

Исследований даратумумаба у пациентов с нарушением функции печени не проводилось. На выведение даратумумаба изменения функции печени вряд ли будут иметь какое-либо влияние, т.к. молекулы IgG1, такие как даратумумаб, не метаболизируются через печеночные пути. Были выполнены четыре популяционных фармакокинетических анализа у пациентов, получающих монотерапию или комбинированную терапию даратумумабом (анализы 1-4), включающие 1404 пациентов с нормальной функцией печени (общий билирубин и аспартатаминотрансфераза (АСТ) \leq верхняя граница нормы (ВГН)), 189 пациентов с нарушением функции печени легкой степени (общий билирубин $1.0 \times 1.5 \times$ ВГН или АСТ $>$ ВГН) и 8 пациентов с нарушением функции печени умеренной (ОБ $>$ $1.5 \times 3.0 \times$ ВГН, $n=7$) или тяжелой (ОБ $>$ $3.0 \times$ ВГН, $n=1$) степени. Не было выявлено никаких клинически значимых различий концентрации даратумумаба между пациентами с нарушением функции печени и с нормальной функцией печени.

Раса

По данным четырех популяционных фармакокинетических анализов у пациентов, получающих даратумумаб в монотерапии или в составе различных вариантов комбинированной терапии (анализы 1-4), воздействие даратумумаба было одинаковым у участников европеоидной расы ($n=1371$) и прочих рас ($n=242$).

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсикологические данные были получены в результате исследований даратумумаба на шимпанзе и суррогатного анти-CD38-антитела на макаках. Испытания на хроническую токсичность не проводилось.

Канцерогенность и мутагенность

Исследования по определению канцерогенного потенциала даратумумаба на животных не проводились.

Репродуктивная токсичность

Исследования для оценки потенциального воздействия даратумумаба на рождаемость или развитие на животных не проводились.

Фертильность

Для определения потенциального воздействия на фертильность у мужчин и женщин исследования на животных не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

кислота уксусная ледяная

натрия ацетата тригидрат

натрия хлорид

маннитол

полисорбат 20

вода для инъекций

6.2. Несовместимость.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением тех, которые упомянуты в разделе 6.6.

6.3 Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке, в защищённом от света месте при температуре от $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Не замораживать! Не встряхивать! После приготовления раствор можно хранить при температуре от $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ в защищённом от света месте не более 24 ч.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл; по 5 мл или 20 мл концентрата в стеклянном флаконе типа I, закрытый резиновой пробкой, обжатым алюминиевым колпачком и защищённый пластиковой крышкой. По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при использовании и уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Джонсон & Джонсон»

Российская Федерация, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, 17/2

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

DrugSafetyRU@ITS.JNJ.com

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

Факс: +7 (727) 356 88 13

DrugSafetyKZ@its.jnj.com

8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

РК-БП-5№023399 – для дозировки 100 мг

РК-БП-5№023400 - для дозировки 400 мг

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 30 ноября 2017 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте www.ndda.kz