

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре регистрации с установлением дополнительных требований. По показаниям «применение у взрослых в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном для терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой» и «применение у взрослых в качестве монотерапии для лечения пациентов с тлеющей (асимптоматической) множественной миеломой высокого риска» ожидается представление дополнительных данных. Министерство здравоохранения Российской Федерации будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дарзалекс, 120 мг/мл, раствор для подкожного введения

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: даратумумаб\*.

В 1 мл раствора содержится 120 мг даратумумаба.

Каждый флакон с 15 мл раствора содержит 1800 мг даратумумаба.

\*Даратумумаб – это полностью человеческий иммуноглобулин G1 каппа (IgG1κ), моноклональное антитело к белку CD38, продуцируемое клетками яичников китайского хомячка (СНО) с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачная или опалесцирующая, бесцветная жидкость или жидкость с коричневатым или коричневато-желтоватым или желтоватым оттенком, которая может содержать незначительное количество небольших прозрачных или белых частиц белка.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Препарат Дарзалекс показан к применению у взрослых:

- в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном или в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном для терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток.

- в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном для терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой.
- в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном для терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток.
- в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном или в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном для терапии пациентов с множественной миеломой, получивших, по крайней мере, одну предшествующую линию терапии.
- в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном для терапии пациентов с множественной миеломой, получивших одну предшествующую линию терапии ингибиторами протеасом и леналидомидом и проявивших рефрактерность к леналидомиду, или получивших, по крайней мере, две предшествующие линии терапии леналидомидом и ингибиторами протеасом с прогрессией заболевания во время или после завершения терапии.
- в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном для терапии пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, ранее получивших от одной до трех линий предшествующей терапии.
- в качестве монотерапии у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые ранее получали терапию ингибиторами протеасом и иммуномодулирующими препаратами и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии.
- в качестве монотерапии для лечения пациентов с тлеющей (асимптоматической) множественной миеломой высокого риска.
- в комбинации с циклофосфамидом, бортезомибом и дексаметазоном для терапии пациентов с впервые диагностированным амилоидозом легких цепей (AL).

#### **4.2. Режим дозирования и способ применения**

Препарат Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения не предназначен для внутривенного введения и должен вводиться только подкожно (см. раздел 6.6).

Введение препарата должно осуществляться медицинским работником в условиях немедленного доступа к оборудованию для интенсивной терапии.

Препарат Дарзалекс, раствор для подкожного введения, по дозировке и способу применения отличается от внутривенного даратумумаба.

До и после введения препарата для снижения риска возникновения инфузионных реакций необходимо применять лекарственные препараты для пре- и постмедикации (см. ниже подраздел «Рекомендуемые сопутствующие препараты» и раздел 4.4).

У пациентов, получающих даратумумаб в лекарственной форме для внутривенного введения, подкожная лекарственная форма препарата Дарзалекс может быть использована как альтернатива внутривенной, начиная с любого запланированного введения препарата.

##### Режим дозирования

*Множественная миелома*

Комбинированная терапия (4-недельный цикл) и монотерапия

Режим дозирования, описанный в таблице 1, предназначен для применения препарата Дарзалекс в составе комбинированной терапии с 4-недельными циклами (например, с леналидомидом, помалидомидом, карфилзомибом) или в качестве монотерапии в

следующих вариантах:

- комбинированная терапия с леналидомидом и дексаметазоном в низких дозах у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток.
- комбинированная терапия с леналидомидом или помалидомидом и дексаметазоном в низких дозах у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой.
- комбинированная терапия с карфилзомибом и дексаметазоном в низких дозах у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой.
- монотерапия у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой.

Рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 1800 мг подкожно с введением на протяжении приблизительно 3-5 минут в соответствии со следующим режимом дозирования:

| <b>Таблица 1: Режим дозирования препарата Дарзалекс в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с 4-недельными циклами</b>                                                                   |                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Недели</b>                                                                                                                                                                                               | <b>Режим дозирования</b>     |
| Недели с 1 по 8                                                                                                                                                                                             | Раз в неделю (всего 8 доз)   |
| Недели с 9 по 24 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                               | Раз в 2 недели (всего 8 доз) |
| С недели 25 до прогрессирования заболевания <sup>b</sup>                                                                                                                                                    | Раз в 4 недели               |
| <sup>a</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 9.<br><sup>b</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25. |                              |

Леналидомид принимают внутрь в дозе 25 мг 1 раз в сутки в дни 1-21 повторяющихся 4-недельных циклов совместно с низкой дозой дексаметазона 40 мг в неделю (пациентам старше 75 лет или с индексом массы тела менее 18,5 необходимо принимать уменьшенную дозу дексаметазона 20 мг в неделю).

Помалидомид принимают внутрь в дозе 4 мг 1 раз в сутки в дни 1-21 повторяющихся 4-недельных циклов совместно с низкой дозой дексаметазона (40 мг в неделю), принимаемой внутрь или внутривенно (пациентам старше 75 лет или с индексом массы тела менее 18,5 необходимо принимать уменьшенную дозу дексаметазона 20 мг в неделю).

Информация о режиме дозирования препаратов, применяемых вместе с препаратом Дарзалекс, может быть найдена в разделе 5.1 и в соответствующих инструкциях по медицинскому применению/общих характеристиках лекарственных препаратов.

Комбинированная терапия бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном (6-недельный курс)

Режим дозирования, описанный в таблице 2, предназначен для применения препарата Дарзалекс в составе комбинированной терапии с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном (6-недельные циклы терапии) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной

трансплантации стволовых клеток.

Рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 1800 мг подкожно с введением на протяжении приблизительно 3-5 минут в соответствии со следующим режимом дозирования:

**Таблица 2: Режим дозирования препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном ([VMP]; 6-недельные циклы)**

| Недели                                                                          | Режим дозирования             |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Недели с 1 по 6                                                                 | Раз в неделю (всего 6 доз)    |
| Недели с 7 по 54 <sup>a</sup>                                                   | Раз в 3 недели (всего 16 доз) |
| С недели 55 до прогрессирования заболевания <sup>b</sup>                        | Раз в 4 недели                |
| <sup>a</sup> Первую дозу по графику введения раз в 3 недели вводят на неделе 7  |                               |
| <sup>b</sup> Первую дозу по графику введения раз в 4 недели вводят на неделе 55 |                               |

Бортезомиб вводят путем подкожного введения в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела два раза в неделю на неделях 1, 2, 4 и 5 первого 6-недельного цикла (цикл 1, 8 доз), далее 1 раз в неделю на неделях 1, 2, 4 и 5 следующих 8-ми шестинедельных циклов (циклы 2-9, 4 дозы на 1 цикл). Мелфалан в дозе 9 мг/м<sup>2</sup> и преднизолон в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> принимают внутрь в дни 1 – 4 девяти 6-недельных циклов (циклы 1-9).

Информация о режиме дозирования препаратов, применяемых вместе с препаратом Дарзалекс, может быть также найдена в соответствующих инструкциях по медицинскому применению/общих характеристиках лекарственных препаратов.

Комбинированная терапия бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном (4-недельный цикл)

Режим дозирования, описанный в таблице 3, предназначен для применения препарата Дарзалекс в составе комбинированной терапии с бортезомибом, талидомидом и преднизолоном (4-недельные циклы терапии) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 1800 мг подкожно с введением на протяжении приблизительно 3-5 минут в соответствии со следующим режимом дозирования:

**Таблица 3: Режим дозирования препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном ([VTd]; 4-недельные циклы)**

| Фаза терапии                                                                                        | Недели                        | Режим дозирования             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Индукция                                                                                            | Недели с 1 по 8               | Раз в неделю (всего 8 доз)    |
|                                                                                                     | Недели с 9 по 16 <sup>a</sup> | Раз в 2 недели (всего 4 дозы) |
| Перерыв для высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых клеток                |                               |                               |
| Консолидация                                                                                        | Недели с 1 по 8 <sup>b</sup>  | Раз в 2 недели (всего 4 дозы) |
| <sup>a</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 9. |                               |                               |

<sup>b</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 1 возобновления терапии после аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Дексаметазон в дозе 40 мг применяют в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 и 23 циклов 1 и 2, а также в дозе 40 мг в дни 1-2 и в дозе 20 мг в дни 8, 9, 15, 16 циклов 3-4. Дексаметазон в дозе 20 мг применяют в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16 циклов 5-6.

Информация о режиме дозирования препаратов, применяемых вместе с препаратом Дарзалекс, может быть найдена в разделе 5.1 и в соответствующих инструкциях по медицинскому применению/общих характеристиках лекарственных препаратов.

Комбинированная терапия бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (4-недельный цикл) – у пациентов, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Режим дозирования, описанный в таблице 4, предназначен для применения препарата Дарзалекс в составе комбинированной терапии с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (4-недельные циклы терапии) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 1800 мг подкожно с введением на протяжении приблизительно 3–5 минут в соответствии со следующим режимом дозирования:

**Таблица 4: Режим дозирования препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном ([VRd]; 4-недельные циклы)**

| Фаза терапии                                                                         | Недели                                                   | Режим дозирования             |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Индукция                                                                             | Недели с 1 по 8                                          | Раз в неделю (всего 8 доз)    |
|                                                                                      | Недели с 9 по 16 <sup>a</sup>                            | Раз в 2 недели (всего 4 дозы) |
| Перерыв для высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых клеток |                                                          |                               |
| Консолидация                                                                         | Недели с 17 по 24 <sup>b</sup>                           | Раз в 2 недели (всего 4 дозы) |
| Поддержание                                                                          | С недели 25 до прогрессирования заболевания <sup>c</sup> | Раз в 4 недели                |

<sup>a</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 9.

<sup>b</sup> 17-я неделя соответствует возобновлению лечения после восстановления после проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток.

<sup>c</sup> Прекращают применение даратумумаба у пациентов, достигших отрицательного статуса МОБ, сохраняющегося в течение 12 месяцев, и получавших поддерживающую терапию в течение не менее 24 месяцев.

Дексаметазон в дозе 40 мг следуеуприменять в дни 1-4 и 9-12 каждого 28-дневного цикла во время индукции и консолидации (в циклах 1-6).

Информация о режиме дозирования препаратов, применяемых вместе с препаратом Дарзалекс, может быть найдена в разделе 5.1 и в соответствующих инструкциях по медицинскому применению/общих характеристиках лекарственных препаратов.

Комбинированная терапия бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (3-

недельный цикл) – у пациентов, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Режим дозирования, описанный в таблице 5, предназначен для применения препарата Дарзалекс в составе комбинированной терапии с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (3-недельные циклы терапии) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 1800 мг подкожно с введением на протяжении приблизительно 3-5 минут в соответствии со следующим режимом дозирования:

| <b>Таблица 5: Режим дозирования препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном ([VRd]; 3-недельные циклы)</b>                                                              |                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Недели</b>                                                                                                                                                                                               | <b>Режим дозирования</b>     |
| Недели с 1 по 6                                                                                                                                                                                             | Раз в неделю (всего 6 доз)   |
| Недели с 7 по 24 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                               | Раз в 3 недели (всего 6 доз) |
| С недели 25 до прогрессирования заболевания <sup>b</sup>                                                                                                                                                    | Раз в 4 недели               |
| <sup>a</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 3 недели осуществляется на неделе 7.<br><sup>b</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25. |                              |

Дексаметазон в дозе 20 мг применяют в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 каждого 21-дневного цикла в циклах 1 - 8. Пациентам старше 75 лет или пациентам с недостаточным весом (ИМТ < 18,5), следует применять дексаметазон в дозе 20 мг в дни 1, 4, 8 и 11. В течение 9-го цикла и далее дексаметазон следует применять в дозе 40 мг (или 20 мг у пациентов старше 75 лет или с ИМТ < 18,5) в дни 1, 8, 15 и 22 каждого 28-дневного (4-недельного) цикла.

Информация о режиме дозирования препаратов, применяемых вместе с препаратом Дарзалекс, может быть найдена в разделе 5.1 и в соответствующих инструкциях по медицинскому применению/общих характеристиках лекарственных препаратов.

Комбинированная терапия (3-недельные циклы) при рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломе

Режим дозирования, описанный в таблице 6, предназначен для применения препарата Дарзалекс в составе комбинированной терапии с 3-недельными циклами терапии (например, с бортезомибом) у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой.

Рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 1800 мг подкожно с введением на протяжении приблизительно 3-5 минут в соответствии со следующим режимом дозирования:

| <b>Таблица 6: Режим дозирования препарата Дарзалекс в составе комбинированной терапии с 3-недельными циклами</b> |                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Недели</b>                                                                                                    | <b>Режим дозирования</b> |

|                                                                                                                                                                                                              |                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Недели с 1 по 9                                                                                                                                                                                              | Раз в неделю (всего 9 доз)   |
| Недели с 10 по 24 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                               | Раз в 3 недели (всего 5 доз) |
| С недели 25 до прогрессирования заболевания <sup>b</sup>                                                                                                                                                     | Раз в 4 недели               |
| <sup>a</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 3 недели осуществляется на неделе 10.<br><sup>b</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25. |                              |

Дексаметазон в дозе 20 мг применяют в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 в первых 8-ми циклах терапии с бортезомибом или в уменьшенной дозе 20 мг у пациентов старше 75 лет, у пациентов с недостаточным весом (ИМТ < 18,5), у пациентов с плохо контролируемым сахарным диабетом или с предшествующей непереносимостью терапии кортикостероидами.

Бортезомиб вводят путем подкожного или внутривенного введения в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела два раза в неделю в течение 2-х недель (дни 1, 4, 8 и 11) повторяющихся 3-недельных циклов, в течение 8-ми циклов.

Информация о режиме дозирования препаратов, применяемых вместе с препаратом Дарзалекс, может быть найдена в разделе 5.1 и в соответствующих инструкциях по медицинскому применению/общих характеристиках лекарственных препаратов.

*Тлеющая (асимптоматическая) множественная миелома высокого риска*

Режим дозирования, описанный в таблице 7, предназначен для монотерапии препаратом Дарзалекс (4-недельный цикл терапии) у пациентов с тлеющей (асимптоматической) множественной миеломой высокого риска.

Рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 1800 мг подкожно с введением на протяжении приблизительно 3-5 минут в соответствии со следующим режимом дозирования:

| Таблица 7: Режим дозирования препарата Дарзалекс в качестве монотерапии (4-недельный цикл)                                                                                                                  |                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Недели                                                                                                                                                                                                      | Режим дозирования            |
| Недели с 1 по 8                                                                                                                                                                                             | Раз в неделю (всего 8 доз)   |
| Недели с 9 по 24 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                               | Раз в 2 недели (всего 8 доз) |
| С недели 25 до прогрессирования заболевания или максимум в течение 3-х лет <sup>b</sup>                                                                                                                     | Раз в 4 недели               |
| <sup>a</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 9.<br><sup>b</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25. |                              |

*AL амилоидоз*

Режим дозирования, описанный в таблице 8, предназначен для применения препарата Дарзалекс в составе комбинированной терапии с бортезомибом, циклофосфамидом и дексаметазоном (4-недельные циклы терапии) у пациентов с AL амилоидозом.

Рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 1800 мг подкожно с введением на протяжении приблизительно 3-5 минут в соответствии со следующим режимом дозирования:

| <b>Таблица 8: Режим дозирования препарата Дарзалекс при AL амилоидозе в составе комбинированной терапии с бортезомибом, циклофосфамидом и дексаметазоном ([VCd]; 4-недельные циклы)<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                               |                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Недели</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Режим дозирования</b>     |
| Недели с 1 по 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Раз в неделю (всего 8 доз)   |
| Недели с 9 по 24 <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Раз в 2 недели (всего 8 доз) |
| С недели 25 до прогрессирования заболевания <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Раз в 4 недели               |
| <sup>a</sup> В клинических исследованиях препарат Дарзалекс применялся до прогрессирования заболевания или в течение максимум 24-х циклов (около 2-х лет) от введения первой дозы.<br><sup>b</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 9.<br><sup>c</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25. |                              |

Информация о режиме дозирования препаратов, применяемых вместе с препаратом Дарзалекс, может быть найдена в разделе 5.1 и в соответствующих инструкциях по медицинскому применению/общих характеристиках лекарственных препаратов.

#### *Пропуск дозы*

В случае пропуска любой запланированной дозы препарата Дарзалекс необходимо как можно скорее ввести данную дозу и скорректировать надлежащим образом расписание терапии с целью сохранения интервала между введениями.

#### *Коррекция дозы*

Снижение дозы препарата Дарзалекс не рекомендуется. Отсрочка введения дозы может потребоваться для восстановления числа клеток крови при развитии гематологической токсичности (см. раздел 4.4). Информация, касающаяся лекарственных препаратов, вводимых совместно с препаратом Дарзалекс, представлена в соответствующих инструкциях по медицинскому применению/общих характеристиках лекарственных препаратов.

Препарат Дарзалекс и ведение пациентов с инфузионными реакциями:

В клинических исследованиях не требовалось коррекции частоты применения или дозы препарата Дарзалекс для подавления инфузионных реакций.

#### Рекомендуемые сопутствующие препараты

##### *Препараты, применяемые до введения препарата Дарзалекс*

Для снижения риска возникновения инфузионных реакций всем пациентам рекомендовано введение следующих препаратов (перорально или внутривенно) за 1-3 часа до каждого введения препарата Дарзалекс:

- Кортикостероиды (с длительной или средней продолжительностью действия)

Монотерапия:

Метилпреднизолон в дозе 100 мг (или его эквивалент). После 2-го введения доза кортикостероида может быть снижена до 60 мг метилпреднизолона.

Комбинированная терапия:

Дексаметазон в дозе 20 мг (или его эквивалент) перед каждым введением препарата Дарзалекс. В случае когда дексаметазон входит в состав схемы лечения, терапевтическая доза дексаметазона заменяет премедикацию в дни инфузии препарата Дарзалекс.

Дополнительные специфичные для фонового режима терапии кортикостероиды (например, преднизолон) не следует применять в дни введения препарата Дарзалекс, когда пациенты получают в качестве премедикации дексаметазон (или его эквивалент).

- Жаропонижающий препарат (парацетамол в дозе от 650 до 1000 мг).
- Антигистаминный препарат (дифенгидрамин в дозе от 25 до 50 мг или эквивалентный препарат).
- Ингибитор лейкотриенов (монтелукаст 10 мг перорально или его эквивалент) рекомендуется в день 1 цикла 1 у пациентов с тлеющей (асимптоматической) множественной миеломой высокого риска.

*Препараты, применяемые после введения препарата Дарзалекс*

Введение препаратов для снижения риска развития отсроченных инфузионных реакций осуществляется после введения по следующей схеме:

Монотерапия:

Кортикостероиды перорально (20 мг метилпреднизолона или эквивалентная доза кортикостероидов длительной или средней продолжительности действия в соответствии со стандартами терапии) на первый и второй день после каждого введения препарата Дарзалекс (начиная со следующего дня после дня введения).

Комбинированная терапия:

Необходимо рассмотреть возможность перорального приема метилпреднизолона в низкой дозе (не более 20 мг) или эквивалентного препарата в день после введения препарата Дарзалекс.

Однако в том случае, если на следующий день после введения препарата Дарзалекс вводится специфичный для фоновой терапии кортикостероид (например, дексаметазон, преднизолон), введение дополнительных препаратов может не потребоваться.

При отсутствии у пациента значимых инфузионных реакций после первых трех введений препарата Дарзалекс возможно прекращение пост-инъекционного применения кортикостероидов (за исключением кортикостероидов, входящих в фоновую схему терапии).

Пациентам с хронической обструктивной болезнью легких в анамнезе следует рассмотреть необходимость дополнительного применения после каждого введения препарата Дарзалекс бронходилататоров короткого и длительного действия, а также ингаляционных кортикостероидов. Если после первых четырех введений препарата

Дарзалекс у пациента не отмечается никаких значимых инфузионных реакций, то препараты, применяемые ингаляционным путем после введения, могут быть отменены по усмотрению врача.

#### *Профилактика реактивации вируса опоясывающего герпеса*

Для предотвращения реактивации вируса опоясывающего герпеса следует рассмотреть проведение противовирусной профилактики.

#### Особые группы пациентов

##### *Лица пожилого возраста*

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Исследований даратумумаба у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. На основании популяционного анализа фармакокинетики установлено, что коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел 5.2).

##### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Исследований даратумумаба у пациентов с нарушением функции печени не проводилось. Маловероятно, что нарушение функции печени окажет влияние на выведение даратумумаба, поскольку такие молекулы IgG1, как даратумумаб, не метаболизируются с участием печени. Не требуется коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени (см. раздел 5.2).

#### Дети

Безопасность и эффективность препарата Дарзалекс у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

#### Способ применения

Препарат Дарзалекс, раствор для подкожного введения, предназначен только для подкожного введения.

Не вводить внутривенно.

#### *Применение*

- Вводите 15 мл препарата Дарзалекс в подкожную ткань живота приблизительно на расстоянии около 7,5 см справа или слева от пупка в течение приблизительно 3- 5 минут. Не следует вводить препарат Дарзалекс в другие участки тела, поскольку данные об использовании таких путей введения отсутствуют.
- При последовательных введениях следует менять место инъекции.
- Препарат Дарзалекс никогда не следует вводить в участки с покраснением кожи, кровоподтеками, болезненностью, уплотнением или наличием рубцов.
- При возникновении боли следует приостановить или замедлить введение препарата. Если боль не прекращается после приостановки введения инъекции, можно ввести остаток дозы в другой участок с противоположной стороны живота.
- Во время лечения препаратом Дарзалекс не следует применять другие препараты для подкожного введения на тех же участках кожи, куда вводился препарат Дарзалекс.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

#### **4.3. Противопоказания**

- гиперчувствительность к даратумумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов необходимо записывать торговое наименование и номер серии введенного препарата.

##### Инфузионные реакции

Препарат Дарзалекс может вызвать серьезные инфузионные реакции, включая анафилактические реакции.

В ходе клинических исследований инфузионные реакции развивались примерно у 8,5 % (134/1773) пациентов. В большинстве случаев инфузионные реакции развивались при первом введении препарата и были 1-2 степени. У 1 % пациентов инфузионные реакции наблюдались в ходе последующих введений препарата (см. раздел 4.8)

Медиана времени до наступления инфузионных реакций после введения препарата Дарзалекс составила 3,3 часа (диапазон 0,08-83 часа). Большинство инфузионных реакций возникали в день введения препарата. Отсроченные инфузионные реакции возникали у 1 % пациентов.

Проявления инфузионных реакций могут включать симптомы со стороны дыхательной системы, например, заложенность носа, кашель, першение в горле, аллергический ринит, хрипы, а также повышение температуры тела, боль в груди, зуд, озноб, рвоту, тошноту, гипотензию и затуманенное зрение. Отмечались тяжелые реакции с развитием бронхоспазма, гипоксии, одышки, гипертензии, тахикардии и нежелательных реакций со стороны зрения (включая хориоидальный выпот, острую миопию и острую закрытоугольную глаукому) (см. раздел 4.8).

Для снижения риска инфузионных реакций при лечении препаратом Дарзалекс пациентам необходимо назначить премедикацию с использованием антигистаминных препаратов, жаропонижающих препаратов и кортикостероидов. У пациентов с тлеющей (асимптоматической) множественной миеломой высокого риска следует рассмотреть возможность проведения премедикации ингибиторами лейкотриенов в день 1 цикла 1. Требуется наблюдать за пациентами и предоставлять им рекомендации относительно инфузионных реакций, в особенности во время и после первого и второго введения препарата. При развитии анафилактической реакции или жизнеугрожающей инфузионной реакции степени 4 необходимо окончательно прекратить введение препарата и оказать необходимую экстренную помощь.

Для снижения риска развития отсроченных инфузионных реакций следует назначить пероральные кортикостероиды всем пациентам, получающим препарат Дарзалекс. Пациентам с хронической обструктивной болезнью легких в анамнезе может потребоваться дополнительная терапия легочных осложнений после введения препарата.

Необходимо рассмотреть назначение короткодействующих и длительнодействующих

бронходилататоров и ингаляционных кортикостероидов пациентам с хронической обструктивной болезнью легких.

При появлении симптомов со стороны зрения прерывают введение препарата Дарзалекс и осуществляют незамедлительную офтальмологическую оценку перед продолжением введения препарата Дарзалекс.

#### Нейтропения/Тромбоцитопения

Препарат Дарзалекс может усиливать нейтропению и тромбоцитопению, вызванные фоновой терапией.

Периодически во время терапии следует проводить анализ общего числа клеток крови в соответствии с инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов для фоновой терапии. Пациенты с нейтропенией должны наблюдаться на предмет клинических проявлений инфекций. Для восстановления числа клеток крови может потребоваться отсрочка введения следующей дозы препарата Дарзалекс. У пациентов с пониженной массой тела, получающих препарат Дарзалекс в подкожной лекарственной форме, случаи нейтропении наблюдались с увеличенной частотой, однако, это не было ассоциировано с увеличением частоты возникновения серьезных инфекций. Снижение дозы препарата Дарзалекс не рекомендуется. Следует рассмотреть необходимость проведения поддерживающей терапии гемотрансфузиями или факторами роста.

#### Влияние на результаты непрямого антиглобулинового теста (непрямой пробы Кумбса)

Даратумумаб связывается с белком CD38, который в небольшом количестве выявляется на эритроцитах, что может привести к регистрации положительного результата непрямой пробы Кумбса. Связанный с действием даратумумаба положительный результат непрямой пробы Кумбса может сохраняться на протяжении до 6 месяцев после последнего применения данного препарата. Необходимо учитывать, что связывание даратумумаба с эритроцитами может препятствовать выявлению антител к минорным антигенам в сыворотке пациента. Это не влияет на определение групп крови AB0 и Rh.

До назначения препарата Дарзалекс необходимо провести расширенное фенотипирование и скрининг антител.

В случае запланированной гемотрансфузии следует сообщить в отделение переливания крови об этом влиянии на результаты непрямого антиглобулинового теста (см. раздел 4.5). При необходимости проведения экстренной гемотрансфузии возможно введение ABO/RhD-совместимых эритроцитов без перекрестного тестирования в соответствии с местными правилами станции переливания крови.

#### Влияние на оценку полного ответа на терапию

Даратумумаб – это человеческое моноклональное антитело IgG каппа, которое может быть определено методами электрофореза белков сыворотки и иммунофиксации, используемыми также и для определения эндогенного миеломного протеина. Это взаимодействие может повлиять на оценку полного ответа на терапию и оценку степени прогрессирования заболевания у некоторых пациентов с миеломным протеином IgG каппа.

#### 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, а также любыми сопутствующими кортикостероидами и химиотерапевтическими препаратами, 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.

#### Масса тела (более 120 кг)

Существует вероятность снижения эффективности терапии препаратом Дарзалекс, раствор для подкожного введения, у пациентов с массой тела более 120 кг.

#### Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит 735,1 мг сорбитола (Е420) на 1 флакон с 15 мл раствора.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 флакон с 15 мл раствора, то есть по сути, «не содержит натрия».

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

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

Поскольку даратумумаб является моноклональным антителом класса IgG1κ, маловероятно, что выведение неизмененного препарата с мочой и его метаболизм при участии ферментов печени будут представлять собой основные пути выведения. В связи с этим ожидается, что изменения активности метаболизирующих лекарственные препараты ферментов не повлияют на выведение даратумумаба. В связи с высоким сродством к уникальному эпитопу белка CD38, ожидается, что даратумумаб не будет влиять на ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты.

На основании клинической фармакокинетической оценки взаимодействия внутривенной и подкожной лекарственных форм даратумумаба с леналидомидом, помалидомидом, талидомидом, бортезомибом, мелфаланом, преднизолоном, карфилзомибом, циклофосфамидом и дексаметазоном не было выявлено клинически значимых лекарственных взаимодействий между даратумумабом и этими низкомолекулярными препаратами.

#### Влияние препарата Дарзалекс на результаты лабораторных исследований

##### *Влияние на непрямой антиглобулиновый тест (непрямую пробу Кумбса)*

Даратумумаб связывается с белком CD38 на эритроцитах и влияет на результаты тестов на совместимость, включая скрининг на антитела и тест на перекрестную совместимость. Методы уменьшения влияния даратумумаба включают обработку

эритроцитов дитиотреитолом (ДТТ) для прерывания связывания даратумумаба или генотипирование. Поскольку определение группы крови по Келлу также чувствительно к обработке ДТТ, после исключения наличия алло-антител или их идентификации с использованием эритроцитов, обработанных ДТТ, следует применять Келл-отрицательные эритроциты.

#### *Влияние на иммунофиксацию и электрофорез белков сыворотки*

Возможно выявление даратумумаба методами электрофореза белков сыворотки и иммунофиксации, используемых для выявления патогенных моноклональных иммуноглобулинов (М-белка). Это может привести к появлению ложноположительных результатов электрофореза белков сыворотки и иммунофиксации у пациентов с миеломным белком IgG каппа, что влияет на начальную оценку полного ответа на терапию (Complete Responses) по критериям Международной группы по изучению множественной миеломы IMWG (International Myeloma Working Group). У пациентов со стойким очень хорошим частичным ответом на терапию при подозрении на влияние даратумумаба на результат оценки следует рассмотреть проведение валидированного даратумумаб-специфичного теста иммунофиксации, чтобы различить даратумумаб и оставшиеся М-белки в плазме крови пациента и определить полный ответ на терапию.

## **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

### Женщины с детородным потенциалом

Для предотвращения воздействия на плод способные к деторождению женщины должны использовать эффективные методы контрацепции во время терапии препаратом Дарзалекс и на протяжении 3 месяцев после ее отмены.

### Беременность

В настоящее время отсутствуют результаты исследований у людей или у животных, в которых бы оценивался риск применения препарата Дарзалекс во время беременности. Моноклональные антитела IgG1 способны проникать через плаценту после первого триместра беременности. Таким образом, препарат Дарзалекс не следует применять во время беременности.

### Лактация

В настоящее время неизвестно, происходит ли экскреция даратумумаба в грудное молоко человека или животных и влияет ли данный препарат на секрецию молока. До настоящего времени не проводилось никаких исследований по оценке эффекта даратумумаба на находящихся на грудном вскармливании младенцев.

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. Поскольку риски препарата для младенцев, связанные с его проглатыванием с молоком, неизвестны, 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 работать с механизмами**

Препарат Дарзалекс не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами, либо его эффект пренебрежимо мал. Тем не менее у пациентов, получавших даратумумаб, сообщалось об утомляемости, что следует учитывать при управлении транспортными средствами и механизмами.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

Наиболее частые нежелательные реакции любой степени (частота  $\geq 20\%$ ) при применении даратумумаба (во внутривенной или подкожной форме) в виде монотерапии или комбинированной терапии включают: инфузионные реакции, утомляемость, тошноту, диарею, запоры, повышение температуры тела, кашель, нейтропению, тромбоцитопению, анемию, периферические отеки, периферическую сенсорную нейропатию и инфекции верхних дыхательных путей и COVID-19. Серьезные нежелательные реакции включают: пневмонию, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, сепсис, отек легких, грипп, повышение температуры тела, дегидратацию, диарею, фибрилляцию предсердий и обморок.

Профиль безопасности препарата Дарзалекс в форме для подкожного введения был сходным с профилем безопасности внутривенной формы за исключением более низкой частоты возникновения инфузионных реакций. В исследовании III фазы ММУ3012 нейтропения была единственной нежелательной реакцией, отмеченной с частотой выше 5% и более при применении подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс по сравнению с даратумумабом внутривенно (Степень 3 или 4: 13 % и 8 % соответственно).

##### Табличное резюме нежелательных реакций

В Таблице 9 суммированы нежелательные реакции, отмеченные у пациентов, получавших подкожную лекарственную форму препарата Дарзалекс или даратумумаб внутривенно.

Полученные данные отражают экспозицию препарата Дарзалекс в подкожной лекарственной форме (1800 мг) у 1253 пациентов с множественной миеломой. Данные охватывают:

- 260 пациентов из активно контролируемого исследования фазы 3 (исследование ММУ3012), получавших препарат Дарзалекс в подкожной лекарственной форме в виде монотерапии,
- 149 пациентов из активно контролируемого исследования 3 фазы (исследование ММУ3013), получавших даратумумаб в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном (D-Pd),
- 351 пациента с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток из активно контролируемого исследования 3 фазы (исследование ММУ3014), получавших Дарзалекс в подкожной лекарственной форме в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (D-VRd),
- 197 пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, для которых трансплантация не была запланирована в качестве первоначальной терапии или не являвшихся кандидатами на проведение трансплантации, из активного

контролируемого исследования фазы 3 (исследование ММУ3019), которым была назначен препарат Дарзалекс в подкожной лекарственной форме в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (D-VRd),

- а также 3 открытых клинических исследования, в которых пациенты получали препарат Дарзалекс в подкожной лекарственной форме в виде монотерапии (n = 31, ММУ1004 и ММУ1008) и исследование ММУ2040, в котором пациенты получали препарат Дарзалекс в подкожной лекарственной форме в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном (D-VMP, n = 67), леналидомидом и дексаметазоном (D-Rd, n = 65), бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (D-VRd, n = 67) или карфилзомибом и дексаметазоном (D-Kd, n = 66).

Данные по безопасности препарата Дарзалекс в подкожной лекарственной форме были получены у 193-х пациентов с тлеющей (асимптоматической) множественной миеломой высокого риска в ходе рандомизированного исследования фазы 3 (исследование SMM3001), в котором пациенты получали препарат Дарзалекс в подкожной лекарственной форме в качестве монотерапии.

Кроме того, данные отражают результаты применения у 193-х пациентов с впервые диагностированным AL амилоидозом из активно контролируемого исследования 3 фазы (исследование АМУ3001), в котором пациенты получали препарат Дарзалекс в подкожной лекарственной форме в комбинации с бортезомибом, циклофосфамидом и дексаметазоном (D-VCd).

Данные по безопасности также отражают экспозицию даратумумаба при внутривенном введении (16 мг/кг) у 2324 пациентов с множественной миеломой, включая 1910 пациентов, получавших даратумумаб внутривенно в комбинации с фоновой терапией, и 414 пациентов, получавших даратумумаб внутривенно в виде монотерапии.

Частоты возникновения нежелательных реакций определяются следующим образом:

очень часто ( $\geq 1/10$ );

часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ );

нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ );

редко ( $\geq 1/10\,000$ , но  $< 1/1\,000$ );

очень редко ( $< 1/10\,000$ ),

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В рамках каждой частотной группы, где это возможно, нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

**Таблица 9: Нежелательные реакции у пациентов с множественной миеломой, включая тлеющую (асимптоматическую) множественную миелому высокого риска, и AL амилоидозом, получавших даратумумаб внутривенно или подкожно**

| Системно-органный класс   | Нежелательные реакции                           | Частота       | Встречаемость (%) |             |
|---------------------------|-------------------------------------------------|---------------|-------------------|-------------|
|                           |                                                 | Любой степени | Любой степени     | Степени 3-4 |
| <b>Инфекции и инвазии</b> | Инфекция верхних дыхательных путей <sup>a</sup> | Очень часто   | 46 %              | 3 %         |
|                           | COVID-19 <sup>a,g</sup>                         |               | 31 %              | 8 %         |
|                           | Пневмония <sup>a</sup>                          |               | 19 %              | 11 %        |
|                           | Бронхит <sup>a</sup>                            |               | 14 %              | 1 %         |
|                           | Инфекции мочевыводящих путей                    | Часто         | 7 %               | 1 %         |

|                                                                                       |                                            |             |      |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------|------|-------------------|
|                                                                                       | Сепсис <sup>a</sup>                        |             | 4 %  | 4 %               |
|                                                                                       | Цитомегаловирусная инфекция <sup>a</sup>   | Нечасто     | <1 % | <1 % <sup>#</sup> |
|                                                                                       | Реактивация вируса гепатита В <sup>a</sup> |             | <1 % | <1 %              |
| <b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>                             | Нейтропения <sup>a</sup>                   | Очень часто | 42 % | 36 %              |
|                                                                                       | Тромбоцитопения <sup>a</sup>               |             | 30 % | 18 %              |
|                                                                                       | Анемия <sup>a</sup>                        |             | 26 % | 11 %              |
|                                                                                       | Лимфоцитопения <sup>a</sup>                |             | 12 % | 10 %              |
|                                                                                       | Лейкопения <sup>a</sup>                    |             | 11 % | 6 %               |
| <b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>                                          | Гипогаммаглобулинемия <sup>a</sup>         | Часто       | 3 %  | <1 % <sup>#</sup> |
|                                                                                       | Анафилактическая реакция <sup>b</sup>      | Редко       | -    | -                 |
| <b>Нарушения метаболизма и питания</b>                                                | Снижение аппетита                          | Очень часто | 10 % | <1 %              |
|                                                                                       | Гипокалиемия <sup>a</sup>                  |             | 10 % | 3 %               |
|                                                                                       | Гипергликемия                              | Часто       | 6 %  | 3 %               |
|                                                                                       | Гипокальциемия                             |             | 6 %  | 1 %               |
|                                                                                       | Дегидратация                               |             | 2 %  | 1 % <sup>#</sup>  |
| <b>Психические нарушения</b>                                                          | Бессонница                                 | Очень часто | 17 % | 1 % <sup>#</sup>  |
| <b>Нарушения со стороны нервной системы</b>                                           | Периферическая сенсорная нейропатия        | Очень часто | 31 % | 4 %               |
|                                                                                       | Головная боль                              |             | 11 % | <1 % <sup>#</sup> |
|                                                                                       | Головокружение                             | Часто       | 9 %  | <1 % <sup>#</sup> |
|                                                                                       | Парестезия                                 |             | 9 %  | <1 %              |
|                                                                                       | Обморок                                    |             | 3 %  | 2 % <sup>#</sup>  |
| <b>Нарушения со стороны сердца</b>                                                    | Фибрилляция предсердий                     | Часто       | 4 %  | 1 %               |
| <b>Нарушения со стороны сосудов</b>                                                   | Артериальная гипертензия <sup>a</sup>      | Часто       | 9 %  | 4 %               |
| <b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b> | Кашель <sup>a</sup>                        | Очень часто | 22 % | <1 % <sup>#</sup> |
|                                                                                       | Одышка <sup>a</sup>                        |             | 18 % | 2 %               |
|                                                                                       | Отек легких <sup>a</sup>                   | Часто       | 1 %  | <1 %              |
| <b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>                                | Диарея                                     | Очень часто | 33 % | 5 %               |
|                                                                                       | Запоры                                     |             | 28 % | 1 %               |
|                                                                                       | Тошнота                                    |             | 22 % | 1 % <sup>#</sup>  |
|                                                                                       | Боль в животе <sup>a</sup>                 |             | 14 % | 1 %               |
|                                                                                       | Рвота                                      |             | 13 % | 1 % <sup>#</sup>  |
|                                                                                       | Панкреатит <sup>a</sup>                    | Часто       | 1 %  | <1 %              |
| <b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>                                   | Сыпь                                       | Очень часто | 12 % | 1 % <sup>#</sup>  |
|                                                                                       | Зуд                                        | Часто       | 6 %  | <1 % <sup>#</sup> |
| <b>Нарушения со стороны мышечной, костной и</b>                                       | Мышечно-скелетная боль <sup>a,h</sup>      | Очень часто | 35 % | 3 %               |
|                                                                                       | Артралгия                                  |             | 14 % | 1 %               |

|                                                   |                                         |             |      |                   |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------|------|-------------------|
| <b>соединительной ткани</b>                       | Мышечные спазмы                         |             | 12 % | <1 % <sup>#</sup> |
| <b>Общие нарушения и реакции в месте введения</b> | Утомляемость                            | Очень часто | 24 % | 4 %               |
|                                                   | Периферические отеки <sup>a</sup>       |             | 24 % | 1 %               |
|                                                   | Повышение температуры тела              |             | 22 % | 1 %               |
|                                                   | Астения                                 |             | 19 % | 2 %               |
|                                                   | Реакции в месте введения <sup>d,e</sup> |             | 10 % | 0                 |
|                                                   | Озноб                                   | Часто       | 8 %  | <1 % <sup>#</sup> |
| <b>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</b> | Инфузионные реакции <sup>c</sup>        |             |      |                   |
|                                                   | Даратумумаб внутривенно <sup>f</sup>    | Очень часто | 39 % | 5 %               |
|                                                   | Даратумумаб подкожно <sup>e</sup>       | Часто       | 9 %  | 1 %               |

<sup>#</sup> Явлений степени 4 не отмечалось.

<sup>a</sup> Означает группировку терминов.

<sup>b</sup> На основании пострегистрационных нежелательных реакций.

<sup>c</sup> Инфузионные реакция включают термины, определенные исследователями, как связанные с инфузией/инъекцией даратумумаба.

<sup>d</sup> Реакции в месте введения включают термины, определенные исследователями, как связанные с инъекцией даратумумаба.

<sup>e</sup> Частота только на основе исследований подкожной формы даратумумаба (N = 1573).

<sup>f</sup> Частота только на основе исследований внутривенной формы даратумумаба (N = 2324).

<sup>g</sup> Частота основана на подгруппе пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата 1 февраля 2020 г. или позднее (начало пандемии COVID-19) в исследованиях ММУ3003, ММУ3006, ММУ3008 и ММУ3013, а также на всех пациентах, получавших даратумумаб в исследованиях ММУ3014, ММУ3019 и SMM3001 (N=1177).

<sup>h</sup> Мышечно-скелетная боль включает: боль в спине, боль в боку, боль в паху, мышечно-скелетную боль в груди, мышечно-скелетную боль, мышечно-скелетную скованность, миалгию, боль в шее, некардиальную боль в груди и боль в конечностях.

Примечание: на основе данных 3897 пациентов с множественной миеломой и AL амилоидозом, получавших даратумумаб внутривенно или подкожно.

### Описание отдельных нежелательных реакций

#### *Инфузионные реакции*

В клинических исследованиях (с применением монотерапии и комбинированной терапии; N = 1639) подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс частота инфузионных реакций любой степени составила 7,2 % при первой инъекции подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс (1800 мг, неделя 1), 0,5 % при инъекции на неделе 2 и 1,3 % при последующих инъекциях. Инфузионные реакции степени 3 и 4 отмечались у 0,7 % и 0,1 % пациентов соответственно.

Проявления инфузионных реакций могут включать симптомы со стороны дыхательной системы, например, заложенность носа, кашель, першение в горле, аллергический ринит, хрипы, а также повышение температуры тела, боль в груди, зуд, озноб, рвоту, тошноту и гипотензию. Отмечались тяжелые реакции с развитием бронхоспазма, гипоксии, одышки, гипертензии и тахикардии.

#### *Реакции в месте введения препарата*

В клинических исследованиях (n = 1639) с применением подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс частота возникновения реакций в месте введения препарата любой степени составила 9,8 %. Реакции степени 3 или 4 в месте введения препарата не наблюдались. Наиболее частыми (> 1 %) реакциями в месте введения препарата были эритема и сыпь.

### *Инфекции*

У пациентов с множественной миеломой, получавших даратумумаб в виде монотерапии, общая частота инфекций была сходной при применении даратумумаба подкожно (52,9 %) и внутривенно (50,0 %). Инфекции степени 3 или 4 отмечались со сходной частотой при сравнении подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс (11,7 %) и даратумумаба внутривенно (14,3 %). Большинство инфекций характеризовались управляемостью и редко приводили к прекращению терапии. Пневмония являлась наиболее частой инфекцией степени 3 или 4 во всех исследованиях. В исследованиях с активным контролем лечение было прекращено в связи с инфекциями у 1-4 % пациентов. Летальные исходы при инфекциях отмечались главным образом у пациентов с пневмонией и сепсисом.

У пациентов с множественной миеломой, получавших комбинированную терапию с использованием даратумумаба внутривенно, отмечались следующие инфекции:

#### - инфекции степени 3 или 4:

- в исследованиях у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением: даратумумаб-бортезомиб-дексаметазон (D-Vd): 21 %, бортезомиб-дексаметазон (Vd): 19 %; даратумумаб-леналидомид-дексаметазон (D-Rd): 28 %, леналидомид-дексаметазон (Rd): 23 %; даратумумаб-помалидомид-дексаметазон (D-Pd): 28 %; даратумумаб-карфилзомиб-дексаметазон (D-Kd)<sup>a</sup>: 36 %, карфилзомиб-дексаметазон (Kd)<sup>a</sup>: 27 %; D-Kd<sup>b</sup>: 21 %

<sup>a</sup> карфилзомиб в дозе 20/56 мг/м<sup>2</sup> применялся два раза в неделю

<sup>b</sup> карфилзомиб в дозе 20/70 мг/м<sup>2</sup> применялся один раз в неделю

- в исследованиях у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой: даратумумаб-бортезомиб-мелфалан-преднизолон (D-VMP): 23 %, бортезомиб-мелфалан-преднизолон (VMP): 15 %; D-Rd: 32 %, Rd: 23 %; даратумумаб-бортезомиб-талидомид-дексаметазон (D-VTd): 22 %, бортезомиб-талидомид-дексаметазон (VTd): 20 %.

#### - инфекции степени 5 (летальные):

- в исследованиях у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением: D-Vd: 1 %, Vd: 2 %; D-Rd: 2 %, Rd: 1 %; D-Pd: 2 %; D-Kd<sup>a</sup>: 5 %, Kd<sup>a</sup>: 3 %; D-Kd<sup>b</sup>: 0 %

<sup>a</sup> карфилзомиб в дозе 20/56 мг/м<sup>2</sup> применялся два раза в неделю

<sup>b</sup> карфилзомиб в дозе 20/70 мг/м<sup>2</sup> применялся один раз в неделю

- в исследованиях у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой: D-VMP: 1 %, VMP: 1 %; D-Rd: 2 %, Rd: 2 %; D-VTd: 0 %, VTd: 0 %.

У пациентов с множественной миеломой, получавших препарат Дарзалекс в подкожной лекарственной форме в составе комбинированной терапии, отмечались:

- инфекции степени 3 или 4: D-Pd: 28 %; Pd: 23 %; D-VRd (у пациентов, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток): 35 %; VRd (у пациентов, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток): 27 %; D-VRd (у пациентов, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток): 40 %; VRd (у пациентов, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток): 32 %

- инфекции степени 5 (летальные): D-Pd: 5 %; Pd: 3 %; D-VRd (у пациентов, являющихся

кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток); 2 %; VRd (у пациентов, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток): 3 %; D-VRd (у пациентов, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток): 8 %, VRd (у пациентов, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток): 6 %.

У пациентов с тлеющей (асимптоматической) множественной миеломой высокого риска, получавших монотерапию препаратом Дарзалекс в подкожной лекарственной форме, были зарегистрированы следующие инфекции:

- инфекции 3 или 4 степени:

- препарат Дарзалекс в подкожной лекарственной форме: 16 %; группа активного наблюдения, не получавшая терапию: 5 %,

- инфекции 5 степени (летальные):

- препарат Дарзалекс в подкожной лекарственной форме: 1 %; группа активного наблюдения, не получавшая терапию: 0 %.

У пациентов с AL амилоидозом, получавших препарат Дарзалекс в подкожной лекарственной форме в составе комбинированной терапии, отмечались:

- инфекции степени 3 или 4: даратумумаб-бортезомиб-циклофосфамид-дексаметазон (D-VCd): 17 %; бортезомиб-циклофосфамид-дексаметазон (VCd): 10 %;

- инфекции степени 5 (летальные): D-VCd: 1 %; VCd: 1 %.

#### *Нарушения со стороны сердца и кардиомиопатия, связанная с AL амилоидозом*

У большинства пациентов в начале исследования АМУ3001 имелась кардиомиопатия, связанная с AL амилоидозом (D-VCd – 72 %; VCd – 71 %). Нарушения со стороны сердца степени 3 и 4 возникали у 11 % пациентов, получавших терапию комбинацией D-VCd по сравнению с 10 % пациентов, получавших терапию комбинацией VCd, в то время как серьезные нарушения со стороны сердца возникали у 16 % (D-VCd) и 13 % (VCd) пациентов, соответственно. Серьезные нарушения со стороны сердца, возникавшие у не менее 2 % пациентов, включали: сердечную недостаточность (D-VCd - 6,2 %; VCd - 4,3 %), остановку сердца (D-VCd - 3,6 %; VCd - 1,6 %) и фибрилляцию предсердий ((D-VCd - 2,1 %; VCd - 1,1 %). Все пациенты группы D-VCd, у которых отмечались серьезные или летальные нарушения со стороны сердца, в начале исследования имели кардиомиопатию, связанную с AL амилоидозом. При оценке частоты нарушений со стороны сердца должна приниматься во внимание более длительная медиана продолжительности терапии в группе D-VCd по сравнению с группой VCd (9,6 месяца и 5,3 месяца, соответственно). С учетом поправки на продолжительность терапии (число пациентов с нежелательным явлением в течение 100 пациенто-месяцев) частоты возникновения всех нарушений со стороны сердца степени 3 или 4 (1,2 и 2,3), сердечной недостаточности (0,5 и 0,6), остановки сердца (0,1 и 0,0) и фибрилляции предсердий (0,2 и 0,1) были сопоставимы в группах D-VCd и VCd, соответственно.

В исследовании АМУ3001 с медианой продолжительности наблюдения 11,4 месяца общая смертность в обеих группах (D-VCd – 14 %; VCd – 15 %) была обусловлена кардиомиопатией, связанной с AL амилоидозом.

#### Особые группы пациентов

##### *Пожилые пациенты*

Из 4619 пациентов, получавших даратумумаб (n = 1803 подкожно; n = 2816 внутривенно) в рекомендуемой дозе, 38 % были в возрасте от 65 до 75 лет и 14 % – в возрасте 75 лет или старше. В целом различий по эффективности с учетом возраста

пациента выявлено не было. Частота возникновения серьезных нежелательных реакций была выше у пациентов более старшего возраста по сравнению с более молодыми пациентами.

Среди пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой (n = 2042) к числу наиболее частых серьезных нежелательных реакций, отмечавшихся чаще всего у пожилых людей ( $\geq 65$  лет), относились пневмония и сепсис. Среди пациентов с впервые выявленной множественной миеломой, не являющихся кандидатами на проведение аутологичной трансплантации стволовых клеток (n = 777), наиболее частой серьезной нежелательной реакцией, чаще отмечаемой у пожилых людей ( $\geq 75$  лет), была пневмония. Среди пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для аутологичной трансплантации стволовых клеток (n = 351), наиболее распространенной серьезной нежелательной реакцией, которая чаще возникала у пожилых людей ( $\geq 65$  лет), была пневмония. Среди пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, для которых аутотрансплантация стволовых клеток не была запланирована в качестве первой линии терапии или которые не являлись кандидатами для трансплантации (n = 197), наиболее распространенной серьезной нежелательной реакцией, которая чаще возникала у пожилых людей ( $\geq 65$  лет), была пневмония. Среди пациентов с тлеющей (асимптоматической) множественной миеломой высокого риска (n = 193) наиболее распространенной серьезной нежелательной реакцией, которая чаще возникала у пожилых людей ( $\geq 65$  лет), была пневмония. Среди пациентов с впервые диагностированным AL амилоидозом (n = 193) наиболее частой серьезной нежелательной реакцией, чаще отмечаемой у пожилых людей ( $\geq 65$  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 лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

#### *Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Эл. почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт: [www.roszdravnadzor.gov.ru](http://www.roszdravnadzor.gov.ru)

#### *Республика Казахстан*

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13

Тел.: + 7 (7172) 235 135

Эл.почта: [pdlc@dari.kz](mailto:pdlc@dari.kz)

Сайт: [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)

#### **4.9. Передозировка**

## Симптомы

Случаев передозировки в клинических исследованиях подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс не отмечено.

## 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: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; ингибиторы CD38 (кластеры дифференцировки 38).

Код АТХ: L01FC01.

Лекарственная форма препарата Дарзалекс раствор для подкожного введения содержит рекомбинантную человеческую гиалуронидазу. Гиалуронидаза действует локально и транзиторно, разрушая гиалуроновую кислоту (природный гликозаминогликан, выявляемый в организме) во внеклеточном матриксе подкожных тканей путем расщепления связей между двумя сахарами (N-ацетилглюкозамин и глюкуроновая кислота), из которых состоит гиалуроновая кислота. Гиалуронидаза характеризуется периодом полувыведения из кожи менее 30 минут. Содержание гиалуроновой кислоты в подкожных тканях возвращается к норме в течение 24-48 часов в связи с ее быстрым биосинтезом.

### Механизм действия

Даратумумаб – это человеческое моноклональное антитело IgG1κ, которое связывается с белком CD38, характеризующимся экспрессией на поверхности клеток при различных гематологических злокачественных новообразованиях, включая клональные плазматические клетки при множественной миеломе и AL амилоидозе, 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 нескольких эффекторных механизмов. 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. Под действием даратумумаба происходит уменьшение субпопуляции супрессорных клеток миелоидного происхождения (CD38+ MDSC), регуляторных Т-клеток (CD38+T<sub>reg</sub>) и В-клеток (CD38+B<sub>reg</sub>). Известно, что в зависимости от стадии развития и уровня активации Т-клетки (CD3+, CD4+ и CD8+) могут экспрессировать CD38. При лечении препаратом Дарзалекс было отмечено значимое увеличение абсолютного числа CD4+ и CD8+ Т-

клеток и процентного содержания лимфоцитов в цельной периферической крови и красном костном мозге. При помощи секвенирования ДНК Т-клеточного рецептора было показано увеличение клональности Т-клеток при лечении препаратом Дарзалекс, что указывает на иммуномодулирующие эффекты, которые могут вносить вклад в клинический ответ.

Даратумумаб индуцировал апоптоз *in vitro* после Fc-опосредованного перекрестного связывания. Кроме того, даратумумаб модулировал ферментативную активность 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 NK-клеток и Т-клеток*

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

##### *Иммуногенность*

Частота образования связанных с терапией нейтрализующих антител к даратумумабу у пациентов с множественной миеломой, включая тлеющую (асимптоматическую) множественную миелому высокого риска, и AL амилоидозом, получавших терапию подкожной лекарственной формой препарата Дарзалекс в ходе клинических исследований в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии, составляла менее 1 %, и положительный результат теста на нейтрализующие антитела был выявлен у 7 пациентов.

У пациентов с множественной миеломой, включая тлеющую (асимптоматическую) множественную миелому высокого риска, и AL амилоидозом частота выявления связанных с терапией антител к рекомбинантной человеческой гиалуронидазе, не оказывающих нейтрализующего действия, составила 9 % (124/1386) в клинических исследованиях монотерапии или комбинированной терапии с препаратом Дарзалекс, и положительный результат теста на нейтрализующие антитела был выявлен у 1 пациента. Антитела к рекомбинантной человеческой гиалуронидазе, по-видимому, не влияют на концентрацию даратумумаба. Клиническая значимость формирования антител к даратумумабу или к рекомбинантной человеческой гиалуронидазе при применении подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс неизвестна.

Данные по иммуногенности в значительной степени зависят от чувствительности и специфичности используемых методов анализа. Кроме того, ряд факторов может повлиять на наблюдаемую частоту положительных результатов анализа, включая условия хранения взятых образцов, время взятия образцов, влияние других препаратов, сопутствующую терапию и изучаемое заболевание. Таким образом, сравнение частоты появления антител к даратумумабу с частотой появления антител к другим препаратам может послужить основанием для неправильных выводов.

#### Клиническая эффективность и безопасность

##### *Клинический опыт применения подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс*

*Монотерапия – рецидивирующая/рефрактерная множественная миелома*

ММУ3012 – открытое, рандомизированное, исследование III фазы проводимое для доказательства по крайней мере равной эффективности, с целью сравнения эффективности и безопасности терапии препаратом Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения (в дозе 1800 мг), по сравнению с внутривенной лекарственной формой даратумумаба (в дозе 16 мг/кг) у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, ранее получивших по крайней мере 3 линии терапии, включая ингибитор протеасом и иммуномодулирующий препарат, либо с двойной рефрактерностью к ингибитору протеасом с иммуномодулирующим препаратом. Терапия продолжалась вплоть до неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания.

В общей сложности были рандомизированы 522 пациента: 263 в группу препарата Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения и 259 в группу внутривенного даратумумаба. Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания были схожими в обеих группах. Медиана возраста пациентов составила 67 лет (диапазон: 33-92 года), 55 % были мужского пола, 78 % – европеоидной расы. Медиана массы тела пациентов составила 73 кг (диапазон: 29-138 кг). Медиана числа ранее проведенных линий терапии составила 4. В общей сложности у 51% пациентов ранее проводилась аутологичная трансплантация стволовых клеток (АТСК), 100 % пациентов ранее получали как ингибиторы протеасом, так и иммуномодулирующие препараты, при этом у большинства пациентов была рефрактерность к ранее проведенной системной терапии, включающей и ингибиторы протеасом, и иммуномодулирующие препараты (49 %).

Дизайном данного исследования было предусмотрено доказательство по крайней мере равной эффективности терапии препаратом Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения по отношению к внутривенному даратумумабу на основании таких равноправных первичных конечных точек как общая частота ответов по критериям IMWG для оценки ответа, а также по максимальным значениям  $C_{trough}$  до введения препарата в день 1 цикла 3 (см. раздел 5.2. «Фармакокинетические свойства»). Общая частота ответов, определяемая как доля пациентов, достигающих частичного (ЧО) или лучшего ответа, составила 41,1 % (95 % ДИ: 35,1 %, 47,3 %) в группе препарата Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения и 37,1 % (95 % ДИ: 31,2 %, 43,3 %) в группе внутривенного даратумумаба.

В этом исследовании были достигнуты основные цели в виде доказательства того, что препарат Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения по крайней мере не уступает внутривенному даратумумабу по общей частоте ответов и максимальным значениям остаточных концентраций. Результаты приведены в таблице 10.

| <b>Таблица 10: Важнейшие результаты исследования ММУ3012</b> |                                      |                                      |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|                                                              | <b>Даратумумаб п/к<br/>(N = 263)</b> | <b>Даратумумаб в/в<br/>(N = 259)</b> |
| <b>Первичная конечная точка</b>                              |                                      |                                      |
| Общие ответы (сПО+ПО+ОХЧО+ЧО), n (%) <sup>a</sup>            | 108 (41,1%)                          | 96 (37,1%)                           |
| 95% ДИ (%)                                                   | (35,1%, 47,3%)                       | (31,2%, 43,3%)                       |
| Отношение частоты ответов (95% ДИ) <sup>b</sup>              |                                      | 1,11 (0,89, 1,37)                    |
| ПО или более глубокий ответ, n (%)                           | 5 (1,9%)                             | 7 (2,7%)                             |
| Очень хороший частичный ответ (ОХЧО)                         | 45 (17,1%)                           | 37 (14,3%)                           |
| Частичный ответ (ЧО)                                         | 58 (22,1%)                           | 52 (20,1%)                           |

| Вторичные конечные точки                        |                   |                   |
|-------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Частота инфузионных реакций, n (%) <sup>c</sup> | 33 (12,7%)        | 89 (34,5%)        |
| Выживаемость без прогрессирования, месяцев      |                   |                   |
| Медиана (95% ДИ)                                | 5,59 (4,67, 7,56) | 6,08 (4,67, 8,31) |
| Отношение рисков (95% ДИ)                       |                   | 0,99 (0,78, 1,26) |

Даратумумаб п/к = даратумумаб подкожно; даратумумаб в/в = даратумумаб внутривенно.

- <sup>a</sup> В популяции «согласно назначенному лечению».
- <sup>b</sup> Значение  $p < 0,0001$  в тесте Farrington-Manning для оценки гипотезы о по крайней мере равной эффективности.
- <sup>c</sup> На основании популяции оценки безопасности. Значение  $P < 0,0001$  в тесте Кохрана-Мантеля-Хензеля  $\chi^2$ .

После наблюдения, медиана продолжительности которого составила 29,3 месяца, медиана общей выживаемости (ОВ) составила 28,2 месяца (95 % ДИ: 22,8, верхнюю границу рассчитать не представляется возможным) в группе препарата Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения и 25,6 месяца (95 % ДИ: 22,1, верхнюю границу рассчитать не представляется возможным) в группе внутривенного даратумумаба.

Результаты оценки безопасности и переносимости, в том числе и у пациентов с более низкой массой тела, соответствовали уже известному профилю безопасности применения препарата Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения и внутривенного даратумумаба.

Результаты оценок по модифицированному опроснику CTSQ, предназначенному для сбора данных о параметрах, регистрируемых самими пациентами, с помощью которого определялась удовлетворенность пациентов проводимой терапией, продемонстрировали, что пациенты, получавшие Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения испытывали более высокую удовлетворенность проводимой терапией, по сравнению с пациентами, получавшими даратумумаб внутривенно.

#### *Комбинированная терапия при множественной миеломе*

*Комбинированная терапия с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток.*

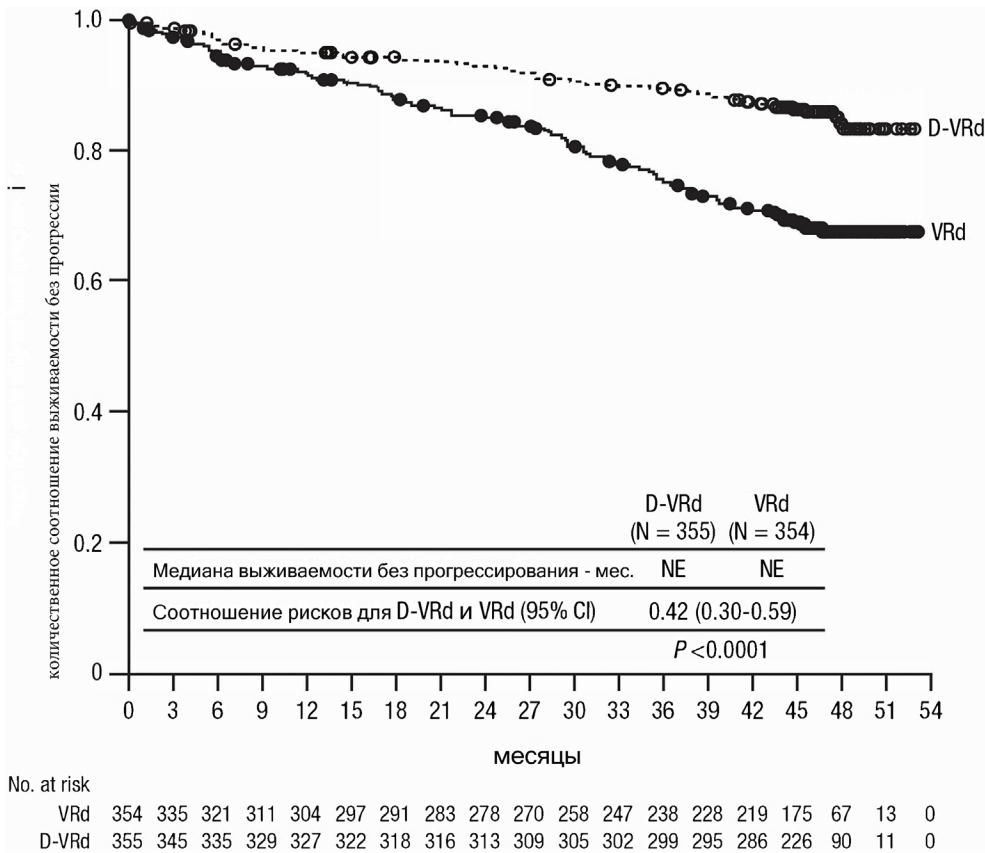
Исследование ММУ3014 представляло собой открытое, рандомизированное, активно контролируемое исследование фазы 3, в котором сравнивали индукционное и консолидирующее лечение при применении препарата Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (D-VRd) с последующей поддерживающей терапией в комбинации с леналидомидом и бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (VRd) с последующей поддерживающей терапией леналидомидом у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток. Пациенты получали препарат Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения один раз в неделю (дни 1, 8, 15 и 22) в циклах 1–2, а затем один раз в две недели (дни 1 и 15) в циклах 3–6. Для поддерживающей терапии (циклы 7+) пациенты получали препарат Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения один раз в четыре недели до документированного прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Пациенты, достигшие минимального отрицательного результата по остаточному заболеванию (МОБ-негативности), сохранявшегося в течение 12 месяцев и получавшие поддерживающую терапию в течение не менее 24 месяцев, прекращали

лечение препаратом Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения. Бортезомиб применяли в виде подкожной инъекции в дозе  $1,3 \text{ мг/м}^2$  поверхности тела два раза в неделю (дни 1, 4, 8 и 11) в повторных 28-дневных (4-недельных) циклах 1–6. Леналидомид применялся перорально в дозе 25 мг в день в дни с 1 по 21 в течение циклов 1-6. Для поддерживающей терапии (циклы 7+) пациенты получали 10 мг леналидомида в день в дни с 1 по 28 (непрерывно) каждого цикла до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Дексаметазон (перорально или внутривенно) применялся в дозе 40 мг в дни с 1 по 4 и с 9 по 12 циклов 1-6. В дни инфузии препарата Дарзалекс в лекарственной форме для инфузий доза дексаметазона применялась перорально или внутривенно в качестве прединфузионной терапии. Коррекция дозы бортезомиба, леналидомида и дексаметазона производилась в соответствии с инструкциями по медицинскому применению производителей/общими характеристиками лекарственных препаратов производителей.

Всего было рандомизировано 709 пациентов: 355 из них в группу D-VRd и 354 в группу VRd. Исходные демографические данные и характеристики заболевания были схожи между двумя группами лечения. Средний возраст составил 60 лет (в диапазоне от 31 до 70 лет). Большинство из пациентов были мужчинами (59 %), 64% из них имели оценку эффективности Восточной Кооперативной онкологической Группы (ECOG), 0,31 % имели оценку эффективности ECOG 1 и 5 % имели оценку эффективности ECOG 2. У 51 % была стадия ISS I, у 34 % была стадия ISS II, у 15 % была стадия ISS III, у 75 % был стандартный цитогенетический риск, у 22 % был высокий цитогенетический риск ( $\text{del}17\text{p}$ ,  $\text{t}[4;14]$ ,  $\text{t}[14;16]$ ) и у 3 % был неопределенный цитогенетический риск. Во время поддерживающей терапии 207 (59 %) пациентов прекратили прием препарата Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения после завершения не менее 24 месяцев поддерживающей терапии и достижения МОБ-негативности, которая сохранялась в течение не менее 12 месяцев.

При медианном наблюдении в 47,5 месяцев первичный анализ ВБП в исследовании MMY3014 продемонстрировал улучшение ВБП в группе D-VRd по сравнению с группой VRd. Лечение с помощью D-VRd привело к снижению риска прогрессирования или смерти на 58% по сравнению с одним VRd ( $\text{HR}=0,42$ ; 95 % ДИ: 0,30, 0,59;  $p<0,0001$ ). Медиана ВБП не была достигнута ни в одной из групп. Показатель ВБП за 48 месяцев составил 84 % (95 % ДИ: 80, 88) в группе D-VRd и 68 % (95% ДИ: 62, 73) в группе VRd.

Рисунок 1: Кривая Каплана-Мейера ВБП в исследовании ММУ3014



Дополнительные результаты по эффективности, полученные в ходе исследования ММУ3014, представлены в таблице 11 ниже.

**Таблица 11: Результаты исследования эффективности ММУ3014<sup>а</sup>**

|                                                      | D-VRd (n=355)    | VRd (n=354)      | Соотношение вероятностей (95% ДИ) <sup>д</sup> |
|------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------------------------------------|
| Общий ответ (сПО+ПО+ОХЧО+ЧО) n(%) <sup>а</sup>       | 343 (96,6 %)     | 332 (93,8 %)     | 1,89 (0,92, 3,87)                              |
| Строгий и полный ответ (сПО)                         | 246 (69,3 %)     | 158 (44,6 %)     | 2,83 (2,08, 3,86)                              |
| Полный ответ (ПО)                                    | 66 (18,6 %)      | 90 (25,4 %)      |                                                |
| Очень хороший частичный ответ (ОХЧО)                 | 26 (7,3 %)       | 68 (19,2 %)      |                                                |
| Частичный ответ (ЧО)                                 | 5 (1,4 %)        | 16 (4,5 %)       |                                                |
| ПО или выше (сПО+ПО)                                 | 312 (87,9 %)     | 248 (70,1 %)     | 3,13 (2,11, 4,65)                              |
| 95% ДИ (%)                                           | (84,0 %, 91,1 %) | (65,0 %, 74,8 %) |                                                |
| Р-значение <sup>б</sup>                              |                  |                  | <0.0001                                        |
| Очень хороший частичный ответ и более (сПО+ПО+ ОХЧО) | 338 (95,2 %)     | 316 (89,3 %)     | 2,40 (1,33, 4,35)                              |
| Уровень негативности MRD <sup>а,с</sup>              | 267 (75,2 %)     | 168 (47,5 %)     | 3,40 (2,47, 4,69)                              |
| 95% ДИ (%)                                           | (70,4 %, 79,6 %) | (42,2 %, 52,8 %) |                                                |
| Р-значение <sup>б</sup>                              |                  |                  | <0.0001                                        |
| Устойчивый показатель негативности MRD <sup>с</sup>  | 230 (64,8 %)     | 105 (29,7 %)     | 4,42 (3,22, 6,08)                              |
| 95% ДИ (%)                                           | (59,6 %, 69,8 %) | (24,9 %, 34,7 %) |                                                |
| Р-значение <sup>б</sup>                              |                  |                  | <0,0001                                        |

D-VRd= даратумумаб-бортезомиб-леналидомид-дексаметазон.

VRd=бортезомиб-леналидомид-дексаметазон.

MRD= минимальное остаточное заболевание

ДИ= доверительный интервал.

<sup>а</sup> На основе популяции, намеревающейся пройти терапию

<sup>б</sup> р-значение из теста Кохрана-Мантеля-Хензеля Хи-квадрат

<sup>с</sup> Пациенты достигли как отрицательного MRD (порог на уровне или ниже 10<sup>-5</sup>), так и полной ремиссии или лучше

<sup>д</sup> Используется оценка Мантеля-Хензеля общего соотношения вероятностей для стратифицированных таблиц.

<sup>с</sup> Устойчивый отрицательный результат МОБ определяется как отрицательный результат МОБ, подтвержденный с интервалом не менее 1 года без положительного результата МОБ между ними.

Показатели МОБ-негативности по результатам анализа секвенирования нового поколения (NGS) после консолидации составили 57,5 % (95 % ДИ: 52,1 %, 62,7 %) в группе D-VRd и 32,5 % (95 % ДИ: 27,6 %, 37,6 %) в группе VRd (коэффициент вероятностей [D-VRd против VRd] 2,79 с 95 % ДИ: 2,06, 3,78; номинальный p < 0,0001).

Пациенты, получавшие лечение D-VRd, отметили улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, и физического функционирования, а также уменьшение симптомов (боль, усталость, общие симптомы заболевания), что было измерено с помощью шкал EORTC-QLQ-C30 и EORTC-QLQ-MY20 и EQ-5D-5L.

*Комбинированная терапия бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, для которых аутологичная трансплантация стволовых клеток не была запланирована в качестве начальной терапии или которые не являлись кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток*

Исследование ММУ3019 - открытое, рандомизированное, активно контролируемое

исследование фазы 3, в котором сравнивалось лечение препаратом Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения (1800 мг) в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (D-VRd) с лечением бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (VRd) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, для которых аутологичная трансплантация стволовых клеток не была запланирована в качестве начальной терапии или которые не являлись кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Пациенты получали лечение препаратом Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения (1800 мг) один раз в неделю (дни 1, 8 и 15) в циклах 1–2, затем один раз в три недели в циклах 3–8 и один раз в четыре недели в цикле 9 и далее до документированного прогрессирования заболевания или развития неприемлемой степени токсичности. Бортезомиб применяли в лекарственной форме для подкожного введения в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела два раза в неделю (дни 1, 4, 8 и 11) повторными 21-дневными (3-недельными) циклами 1–8. Леналидомид применяли перорально в дозе 25 мг ежедневно в дни 1–14 в течение циклов 1–8 и в дни 1–21 в течение цикла 9 и далее. Дексаметазон применяли перорально в дозе 20 мг в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 каждого 21-дневного (3-недельного) цикла 1-8 (или в дозе 20 мг в дни 1, 4, 8 и 11 для пациентов старше 75 лет или с индексом массы тела [ИМТ] < 18,5), и в дозе 40 мг в дни 1, 8, 15 и 22 каждого 28-дневного (4-недельного) цикла 9 и далее (или в дозе 20 мг еженедельно для пациентов старше 75 лет или с ИМТ < 18,5). В дни инъекции препарата Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения (1800 мг) доза дексаметазона применялась перорально или внутривенно в качестве прединъекционного препарата. Корректировки дозы бортезомиба, леналидомида и дексаметазона осуществлялись в соответствии с инструкциями по медицинскому применению/общими характеристиками лекарственных препаратов производителей.

Всего было рандомизировано 395 пациентов: 197 в группу D-VRd и 198 в группу VRd. Исходные демографические данные и характеристики заболевания были схожи между двумя группами лечения. Средний возраст составил 70 лет (в диапазоне от 31 до 80 лет). 50% процентов были мужчинами, 39 % имели оценку эффективности ECOG 0, 51 % имел оценку эффективности ECOG 1 и 9 % имели оценку эффективности ECOG 2. Восемнадцать процентов были моложе 70 лет и не являлись кандидатами для трансплантации, а 27 % были моложе 70 лет и являлись кандидатами для трансплантации. У тридцати четырех процентов была стадия I по классификации ISS, у 38 % — стадия II по классификации ISS, у 28 % — стадия III по классификации ISS, у 75 % был стандартный цитогенетический риск, у 13 % был высокий цитогенетический риск (del17p, t[4;14], t[14;16]) и у 11% был неопределенный цитогенетический риск.

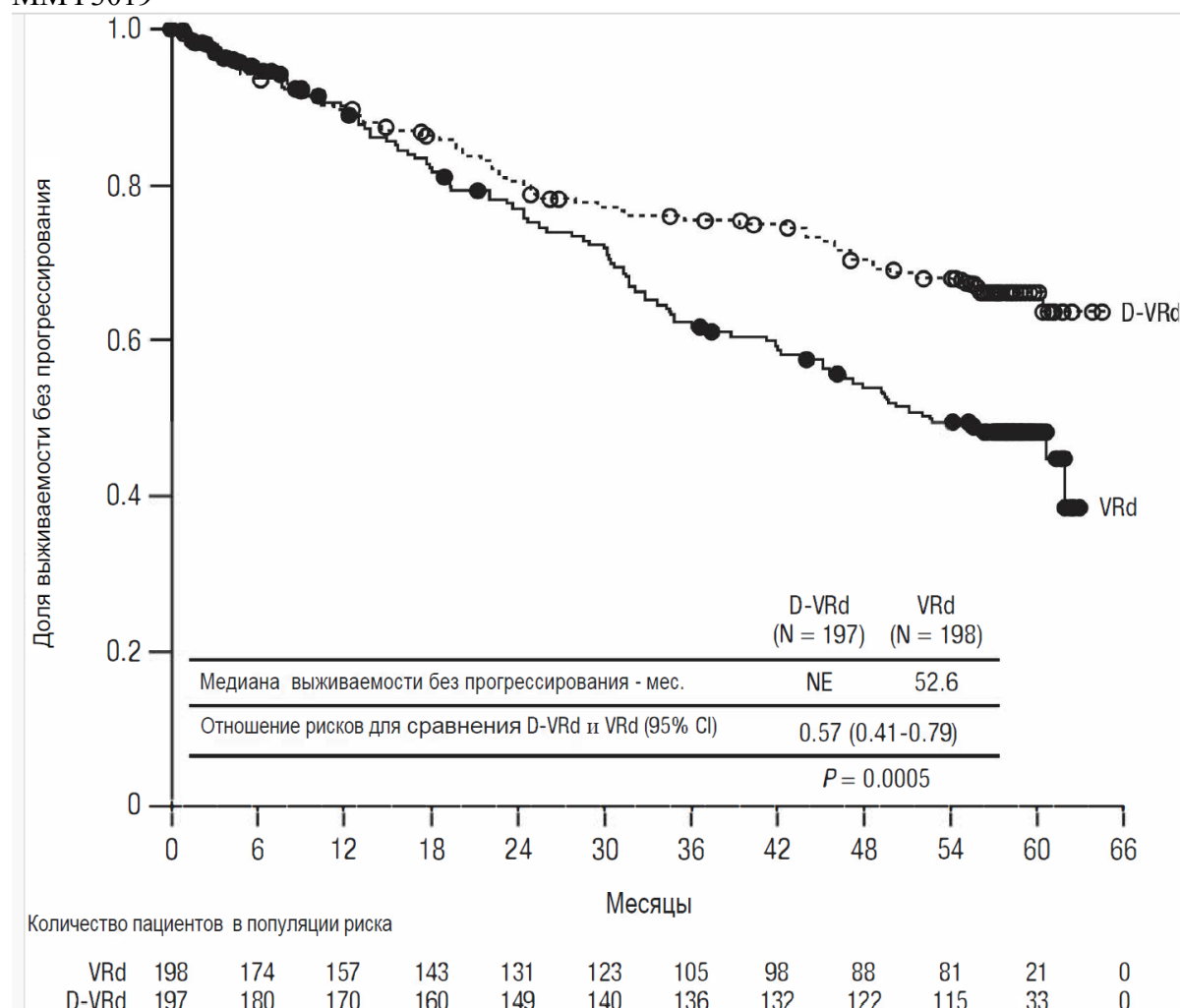
При медиане наблюдения равной 22,3 месяца первичный анализ МОБ в исследовании MMY3019 продемонстрировал улучшение общего показателя МОБ-негативности (по NGS на уровне или ниже 10-5) для пациентов, достигших ПО или лучше в группе D-VRd по сравнению с группой VRd. Общие показатели негативности МОБ составили 53,3 % (95 % ДИ: 46,1, 60,4) в группе D-VRd и 35,4 % (95 % ДИ: 28,7, 42,4) в группе VRd (соотношение вероятностей [D-VRd против VRd] 2,07 при 95 % ДИ: 1,38, 3,10; p = 0,0004). При медианном наблюдении в 58,7 месяца эффект лечения общего показателя негативности МОБ продолжал улучшаться при окончательном анализе ВВП. Общие показатели отрицательности МОБ составили 60,9 % (95 % ДИ: 53,7, 67,8) в группе D-VRd и 39,4 % (95 % ДИ: 32,5, 46,6) в группе VRd (соотношение вероятностей [D-VRd против VRd] 2,37 при 95 % ДИ: 1,58, 3,55).

Во время первичного анализа МОБ улучшение общей ПО или лучшего показателя

наблюдалось в группе D-VRd по сравнению с группой VRd. Общий ПО или лучшие показатели составили 76,6 % (95 % ДИ: 70,1, 82,4) в группе D-VRd и 59,1 % (95 % ДИ: 51,9, 66,0) в группе VRd (коэффициент вероятностей [D-VRd против VRd] 2,31; 95 % ДИ: 1,48, 3,60,  $p = 0,0002$ ). Эффект терапии до достижения ПО или лучшего показателя продолжал улучшаться при окончательном анализе ВБП (81,2 % в группе D-VRd и 61,6 % в группе VRd; коэффициент вероятностей [D-VRd против VRd] 2,73 при 95 % ДИ: 1,71, 4,34).

При медиане наблюдения равной 39 месяцев промежуточный анализ ВБП в исследовании ММУ3019 продемонстрировал улучшение ВБП в группе D-VRd по сравнению с группой VRd. Лечение с помощью D-VRd привело к снижению риска прогрессирования или смертности на 39 % по сравнению с одним VRd ( $HR = 0,61$ ; 95 % ДИ: 0,42, 0,90;  $p = 0,0104$ ). Медиана ВБП не была достигнута ни в одной из групп. При более зрелых данных ВБП в окончательном анализе ВБП (медианное наблюдение 58,7 месяцев) эффект лечения для ВБП был улучшен с отношением рисков 0,57 (95 % ДИ: 0,41, 0,79), что представляет собой 43 % снижение риска прогрессирования заболевания или смертности у пациентов, получавших лечение с помощью D-VRd. Медиана ВБП не была достигнута в группе D-VRd и составила 52,6 месяца в группе VRd. 54-месячный показатель ВБП составил 68 % (95 % ДИ: 61, 74) в группе D-VRd и 50 % (95 % ДИ: 42, 57) в группе VRd.

Рисунок 2: Кривая Каплана-Майера ВБП при окончательном анализе в исследовании ММУ3019



Во время промежуточного анализа ВБП улучшение устойчивого показателя МОБ-негативности (по NGS на уровне или ниже 10-5) для пациентов, достигших ПО или лучше, наблюдалось в группе D-VRd по сравнению с группой VRd. Устойчивые показатели МОБ-негативности составили 42,6 % (95 % ДИ: 35,6, 49,9) в группе D-VRD и 25,3 % (95 % ДИ: 19,4, 31,9) в группе VRd (коэффициент вероятностей [D-VRd против VRd] 2,18 с 95 % ДИ: 1,42, 3,34;  $p = 0,0003$ ). При окончательном анализе ВБП продолжающееся улучшение устойчивого показателя МОБ-негативности наблюдалось в группе D-VRd по сравнению с группой VRd. Устойчивые показатели отрицательного результата МОБ составили 48,7 % (95 % ДИ: 41,6, 55,9) в группе D-VRD и 26,3 % (95 % ДИ: 20,3, 33,0) в группе VRd (отношение вероятностей [D-VRd против VRd] 2,63 при 95 % ДИ: 1,73, 4,00).

Дополнительные результаты эффективности исследования ММУ3019 представлены в таблице 12 ниже.

**Таблица 12: Результаты эффективности, полученные в ходе окончательного анализа ВБП исследования ММУ3019<sup>a</sup>**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>D-VRd (n=197)</b> | <b>VRd (n=198)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|
| <b>ВБП</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                      |                    |
| Медиана (95 % ДИ) <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | NE (NE, NE)          | 52.63 (43.76, NE)  |
| Степень риска (95 % ДИ) <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0.57 (0.41, 0.79)    |                    |
| <b>Общая оценка негативности MRD<sup>d</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 120 (60.9 %)         | 78 (39.4 %)        |
| Соотношение вероятностей (95 % ДИ) <sup>e</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2.37 (1.58, 3.55)    |                    |
| <b>Устойчивый уровень негативности MRD<sup>f</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 96 (48.7 %)          | 52 (26.3 %)        |
| Соотношение вероятностей (95 % ДИ) <sup>e</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2.63 (1.73, 4.00)    |                    |
| <b>Общий ПО или выше (сПО+ПО)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 160 (81.2 %)         | 122 (61.6)         |
| Соотношение вероятностей (95 % ДИ) <sup>e</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2.73 (1.71, 4.34)    |                    |
| <b>Общий ответ (сПО+ПО+ ОХЧО +ЧО) n(%)<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 191 (97.0 %)         | 184 (92.9 %)       |
| Строгий и полный ответ (сПО)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 128 (65.0 %)         | 88 (44.4 %)        |
| Полный ответ (ПО)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 32 (16.2 %)          | 34 (17.2 %)        |
| Очень хороший частичный ответ (ОХЧО)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 23 (11.7 %)          | 50 (25.3 %)        |
| Частичный ответ (ЧО)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 8 (4.1 %)            | 12 (6.1 %)         |
| Очень хороший частичный ответ или даже лучше (сПО+ПО+ ОХЧО)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 183 (92.9 %)         | 172 (86.9 %)       |
| D-VRd=даратумумаб-бортезомиб-леналидомид-дексаметазон;<br>VRd=бортезомиб-леналидомид-дексаметазон;<br>MRD=минимальное остаточное заболевание;<br>ДИ=доверительный интервал<br><sup>a</sup> На основе популяции, намеревающейся пройти терапию<br><sup>b</sup> Оценка Каплана-Мейера (месяцы)<br><sup>c</sup> Коэффициент риска и 95% ДИ по модели пропорциональных рисков Кокса с терапией в качестве единственной объясняющей переменной, стратифицированной в зависимости от стадии ISS ((I, II, III) и возраста/приемлемости для трансплантации (<70 лет, не имеющих права на трансплантацию, или возраст <70 лет и отказ от трансплантации, или возраст ≥70 лет). как рандомизированный. Коэффициент опасности <1 указывает на преимущество D-VRd.<br><sup>d</sup> Пациенты, достигшие как отрицательного минимального остаточного заболевания (MRD-негативности) (порог на уровне 10 <sup>-5</sup> или ниже), так и ПО или выше<br><sup>e</sup> При использовании оценки Мантеля-Хензеля общего соотношения для стратифицированных таблиц. Факторами стратификации являются: стадия ISS (I, II, III), возраст/приемлемость для трансплантации (<70 лет, не имеющих права на трансплантацию, или возраст <70 лет и отказ от трансплантации, или возраст ≥70 лет) в рандомизированном порядке. Соотношение вероятностей > 1 указывает на преимущество D-VRd.<br><sup>f</sup> Устойчивый отрицательный результат MRD определяется как отрицательный результат MRD, подтвержденный с интервалом не менее 1 года без положительного результата MRD в промежутке. |                      |                    |

У пациентов, получавших D-VRd, наблюдалось улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, и физического функционирования, а также уменьшение симптомов (боли, усталости, общих симптомов заболевания), которые оценивались по шкалам EORTC-QLQ-C30 и EORTC-QLQ-MY20 и EQ-5D-5L.

#### *Комбинированная терапия при множественной миеломе*

ММУ2040 представляло собой открытое исследование для оценки эффективности и безопасности препарата Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения в дозе 1800 мг:

Группа D-VMP: в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном (D-VMP) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (ММ), не являющихся кандидатами для проведения трансплантации. Бортезомиб вводился путем

подкожных (п/к) инъекций в дозе  $1,3 \text{ мг/м}^2$  (площади поверхности тела) 2 в раза в неделю на неделях 1, 2, 4 и 5 первого 6-недельного цикла (цикл 1; 8 введений), а далее – раз в неделю на неделях 1, 2, 4 и 5 на протяжении 8 дополнительных 6-недельных циклов (циклов 2-9; 4 введения на цикл). Мелфалан в дозе  $9 \text{ мг/м}^2$  и преднизолон в дозе  $60 \text{ мг/м}^2$  принимались внутрь с дни 1–4 на протяжении девяти 6-недельных циклов (циклов 1-9). Терапия препаратом Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения продолжалась вплоть до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Медиана продолжительности наблюдения за пациентами составила 6,9 месяца.

Медиана возраста составила 75 лет, при этом примерно 51 % пациентов был в возрасте  $\geq 75$  лет. Распределение пациентов по полу было равномерным. Большинство пациентов относились к европеоидной расе (69 %). На скрининге у 33 % пациентов была I стадия заболевания по классификации ISS, у 45% – II стадия по ISS, а у 22 % – III стадия по ISS.

Группа D-Rd: в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (D-Rd) у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой. Леналидомид (в дозе 25 мг раз в сутки перорально в дни 1-21 многократных 28-дневных [4-недельных] циклов) применялся в комбинации с низкими дозами дексаметазона по 40 мг в неделю (или в сниженной дозе по 20 мг в неделю – у пациентов в возрасте  $>75$  лет либо с индексом массы тела  $< 18,5$ ). Терапия препаратом Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения продолжалась вплоть до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Медиана продолжительности наблюдения за пациентами составила 7,1 месяца.

Медиана возраста составила 69 лет. Большинство пациентов были мужского пола (69 %). Большинство пациентов относились к европеоидной расе (69 %). На скрининге у 42 % была I стадия заболевания по классификации ISS, у 30 % – II стадия по ISS, а у 28 % – III стадия по ISS. Медиана числа ранее проведенных линий терапии составила 1, при этом у 52 % ранее была проведена аутологичная трансплантация стволовых клеток (АТСК). Большинство пациентов (95 %) ранее получали ингибиторы протеасом, 59 % – иммуномодулирующие препараты, включая 22 % пациентов, ранее получавших леналидомид. Ранее 54 % пациентов получали как ингибиторы протеасом, так и иммуномодулирующие препараты.

Группа D-VRd: в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (D-VRd) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являвшихся кандидатами для проведения трансплантации. Бортезомиб вводился путем подкожных инъекций в дозе  $1,3 \text{ мг/м}^2$  (площади поверхности тела) 2 в раза в неделю на неделях 1 и 2. Леналидомид принимался перорально в дозе 25 мг раз в сутки в дни 1-14; дексаметазон в низкой дозе применялся в дозе 40 мг в неделю 3-недельными циклами. Общая продолжительность терапии составила 4 цикла.

Медиана возраста составила 59 лет. Большинство пациентов (81%) находились в диапазоне от 18 до  $<65$  лет и были мужского пола (72%). Большинство пациентов относились к европеоидной расе (57%); на скрининге у 45% была I стадия заболевания по классификации ISS, у 34% – II стадия по ISS и у 21% – III стадия по ISS .

Группа D-Kd: в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном (D-Kd) у пациентов с первым рецидивом или рефрактерным течением множественной миеломы после первоначальной терапии режимом на основе леналидомидом. Карфилзомиб вводился путем внутривенной инфузии в дозе  $20 \text{ мг/м}^2$  в день 1 цикла 1. В случае удовлетворительной переносимости дозы  $20 \text{ мг/м}^2$  карфилзомиб вводился в дозе 70

мг/м<sup>2</sup> путем 30-минутной внутривенной инфузии, в день 8 и день 15 цикла 1, а далее в дни 1, 8 и 15 каждого цикла. Он применялся в комбинации с низкими дозами дексаметазона – по 40 мг в неделю (или в сниженной дозе по 20 мг в неделю – у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет или с индексом массы тела  $< 18,5$ ). Терапия препаратом Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения продолжалась вплоть до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Медиана продолжительности наблюдения за пациентами составила 9,2 месяца.

Медиана возраста составила 61 год; 52 % были мужского пола. Большинство пациентов относились к европеоидной расе (73 %). На скрининге у 68 % была I стадия заболевания по классификации ISS, у 18 % – II стадия по ISS и у 14 % – III стадия по ISS. В общей сложности у 79 % пациентов ранее была проведена АТСК; у 91 % пациентов ранее применялись ингибиторы протеасом. Всем пациентам ранее была проведена 1 линия терапии с леналидомидом, при этом у 62 % пациентов имела рефрактерность к леналидомиду.

В общей сложности были набраны 265 пациентов (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67; D-Kd: 66). Результаты оценок эффективности во время исследования определялись с помощью компьютерного алгоритма с использованием критериев ответов IMWG. Были достигнуты первичные конечные точки в виде общей частоты ответов в группах D-VMP, D-Rd и D-Kd, а также ОХЧО или более глубоких ответов в группе D-VRd (см. таблицу 13). Частота отрицательного статуса по минимальной остаточной болезни (МОБ) у пациентов в группе D-Kd составила 24 %, на основании популяции всех получивших лечение, с пороговым уровнем  $10^{-5}$ .

**Таблица 13: Результаты оценки эффективности в исследовании ММУ2040**

|                                                      | <b>D-VMP (n = 67)</b> | <b>D-Rd (n = 65)</b> | <b>D-VRd (n = 67)</b> | <b>D-Kd (n = 66)</b> |
|------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| Общие ответы<br>(сПО+ПО+ОХЧО+ЧО), n (%) <sup>a</sup> | 59 (88,1 %)           | 59 (90,8 %)          | 65 (97,0 %)           | 56 (84,8 %)          |
| 90% ДИ(%)                                            | (79,5 %, 93,9 %)      | (82,6 %, 95,9 %)     | (90,9 %, 99,5 %)      | (75,7 %, 91,5 %)     |
| Строгий полный ответ (сПО)                           | 5 (7,5 %)             | 4 (6,2 %)            | 6 (9,0 %)             | 11 (16,7 %)          |
| Полный ответ (ПО)                                    | 7 (10,4 %)            | 8 (12,3 %)           | 5 (7,5 %)             | 14 (21,2 %)          |
| Очень хороший частичный ответ (ОХЧО)                 | 31 (46,3 %)           | 30 (46,2 %)          | 37 (55,2 %)           | 26 (39,4 %)          |
| Частичный ответ (ЧО)                                 | 16 (23,9 %)           | 17 (26,2 %)          | 17 (25,4 %)           | 5 (7,6 %)            |
| ОХЧО или более глубокий ответ<br>(сПО + ПО + ОХЧО)   | 43 (64,2 %)           | 42 (64,6 %)          | 48 (71,6 %)           | 51 (77,3 %)          |
| 90% ДИ(%)                                            | (53,5 %, 73,9 %)      | (53,7 %, 74,5 %)     | (61,2 %, 80,6 %)      | (67,2 %, 85,4 %)     |

D-VMP = даратумумаб п/к, бортезомиб, мелфалан, преднизолон; D-Rd = даратумумаб п/к, леналидомид, дексаметазон; D-VRd = даратумумаб п/к, бортезомиб, леналидомид, дексаметазон; D-Kd = даратумумаб п/к, карфилзомиб, дексаметазон; даратумумаб п/к = даратумумаб подкожно; ДИ = доверительный интервал

<sup>a</sup> На основании популяции всех получивших лечение.

#### Комбинированная терапия с помалидомидом и дексаметазоном у пациентов с множественной миеломой

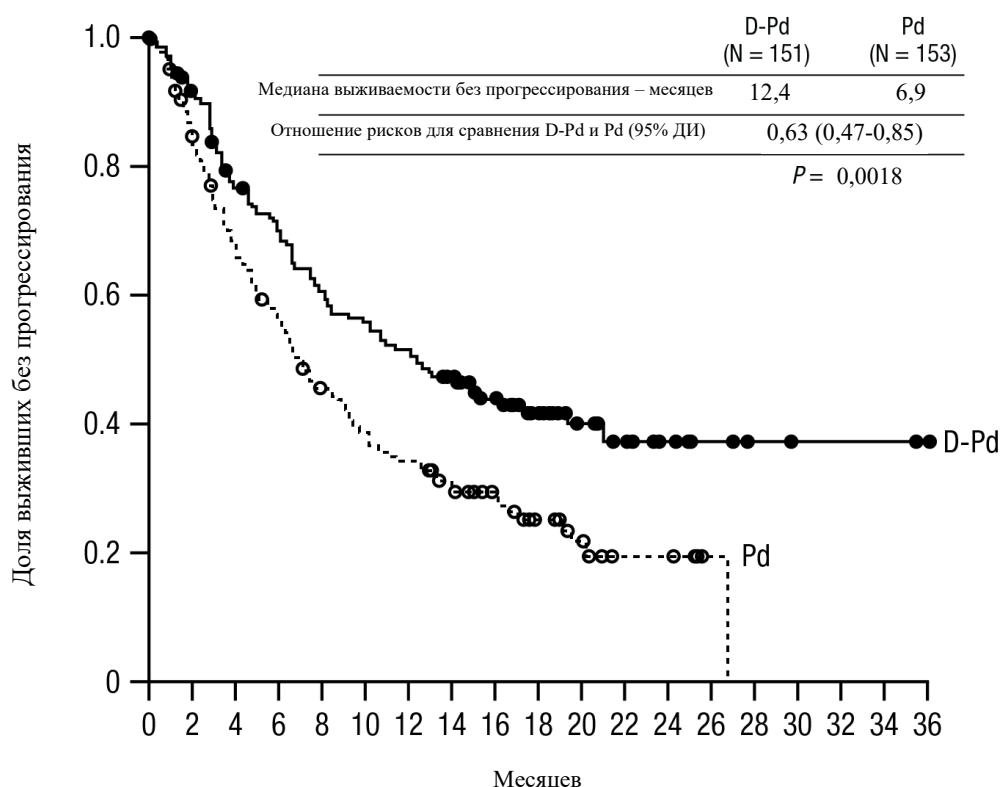
Исследование ММУ3013 представляло собой открытое, рандомизированное, проводимое с активным контролем исследование III фазы, в котором сравнивалась терапия препаратом Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения (в дозе

1800 мг) в комбинации с помалидомидом и низкими дозами дексаметазона (D-Pd) и терапия комбинацией помалидомида с низкими дозами дексаметазона (Pd) у пациентов с множественной миеломой, ранее получивших по крайней мере 1 линию терапии леналидомидом с ингибитором протеасом. Помалидомид (в дозе 4 мг раз в сутки перорально в дни 1-21 многократных 28-дневных [4-недельных] циклов) применялся в комбинации с низкими дозами дексаметазона перорально или внутривенно – по 40 мг в неделю (или в сниженной дозе по 20 мг в неделю – у пациентов в возрасте > 75 лет). В дни введения препарата Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения дексаметазон в дозе 20 мг применялся до введения, а оставшаяся часть – на следующий день после введения. У пациентов, получавших дексаметазон в сниженной дозе, вся доза в 20 мг применялась до введения препарата Дарзалекс в подкожной лекарственной форме. Коррекция доз помалидомида и дексаметазона проводилась в соответствии с инструкциями по применению/общими характеристиками лекарственных препаратов. В обеих группах терапия продолжалась вплоть до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

В общей сложности были рандомизированы 304 пациента: 151 в группу D-Pd и 153 в группу Pd. Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания в обеих терапевтических группах были схожими. Медиана возраста пациентов составила 67 лет (диапазон: 35-90 лет), 18 % были  $\geq 75$  лет, 53 % были мужского пола и 89 % относились к европеоидной расе. Медиана числа ранее проведенных линий терапии составила 2, при этом 11 % пациентов ранее получили 1 линию терапии. Всем пациентам ранее проводилась терапия ингибиторами протеасом и леналидомидом, при этом у 56 % пациентов в анамнезе была проведена трансплантация стволовых клеток (АТСК). Большинство пациентов были рефрактерны к леналидомиду (80 %), ингибиторам протеасом (48 %), либо к иммуномодулирующим препаратам и ингибиторам протеасом (42 %). Оценка эффективности проводилась на основании ВБП, согласно критериям IMWG.

После наблюдения, медиана продолжительности которого составила 16,9 месяца, по результатам итогового анализа ВБП в исследовании ММУ3013 было продемонстрировано статистически значимое улучшение в группе D-Pd, по сравнению с группой Pd; медиана ВБП составила 12,4 месяца в группе D-Pd и 6,9 месяца в группе Pd (отношение рисков [95 % ДИ]: 0,63 [0,47, 0,85];  $p = 0,0018$ ), что соответствует 37 % снижению риска прогрессирования заболевания или смерти у пациентов, получающих D-Pd, по сравнению с Pd. Медиана ОВ ни в одной из терапевтических групп достигнута не была.

Рисунок 3: Кривая ВБП по методу Каплана-Мейера в исследовании ММУ3013



Количество пациентов в  
популяции риска

|      |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |
|------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|
| Pd   | 153 | 121 | 93  | 79  | 61 | 52 | 46 | 36 | 27 | 17 | 12 | 5  | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| D-Pd | 151 | 135 | 111 | 100 | 87 | 80 | 74 | 66 | 48 | 30 | 20 | 12 | 8 | 5 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 |

Дополнительные результаты оценок эффективности в исследовании ММУ3013 приведены в таблице 14 ниже.

|                                                                   | <b>D-Pd (n = 151)</b> | <b>Pd (n = 153)</b> |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------|
| <b>Общие ответы (сПО+ПО+ОХЧО+ЧО)<br/>n(%)<sup>a</sup></b>         | 104 (68,9 %)          | 71 (46,4 %)         |
| Значение P <sup>b</sup>                                           | <0,0001               |                     |
| Строгий полный ответ (сПО)                                        | 14 (9,3 %)            | 2 (1,3 %)           |
| Полный ответ (ПО)                                                 | 23 (15,2 %)           | 4 (2,6 %)           |
| Очень хороший частичный ответ (ОХЧО)                              | 40 (26,5 %)           | 24 (15,7 %)         |
| Частичный ответ (ЧО)                                              | 27 (17,9 %)           | 41 (26,8 %)         |
| <b>Частота отрицательного статуса по<br/>МОБ<sup>c</sup> n(%)</b> | 13 (8,7 %)            | 3 (2,0 %)           |
| 95 % ДИ (%)                                                       | (4,7 %, 14,3 %)       | (0,4 %, 5,6 %)      |
| Значение P <sup>d</sup>                                           | 0,0102                |                     |

D-Pd = даратумумаб, помалидомид, дексаметазон; Pd = помалидомид, дексаметазон; МОБ = минимальная остаточная болезнь; ДИ = доверительный интервал

- <sup>a</sup> В популяции «согласно назначенному лечению»
- <sup>b</sup> Значение P в тесте Кохрана-Мантеля-Хензеля  $\chi^2$  с коррекцией по факторам стратификации
- <sup>c</sup> Частота отрицательного статуса по МОБ основана на популяции «согласно назначенному лечению» с пороговым уровнем в  $10^{-5}$
- <sup>d</sup> Значение p с применением точного критерия Фишера.

У пациентов, достигших ответа, медиана времени до ответа составила 1 месяц (диапазон: от 0,9 до 9,1 месяца) в группе D-Pd и 1,9 месяца (диапазон: от 0,9 до 17,3 месяца) в группе Pd. Медиана длительности ответа не была достигнута в группе D-Pd (диапазон: от 1 до 34,9+ месяца), а в группе Pd составила 15,9 месяца (диапазон: от 1+ до 24,8 месяца).

У пациентов, получавших D-Pd, отмечено уменьшение тяжести боли, измеряемой с помощью EORTC QLQ-C30, с сохранением исходных показателей качества жизни, связанного с состоянием здоровья, без ухудшения симптоматики и функциональной активности по другим компонентам шкал EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-MY20. У пациентов, получавших режим Pd, эти благоприятные эффекты не наблюдались.

*Тлеющая (асимптоматическая) множественная миелома высокого риска*

#### Монотерапия

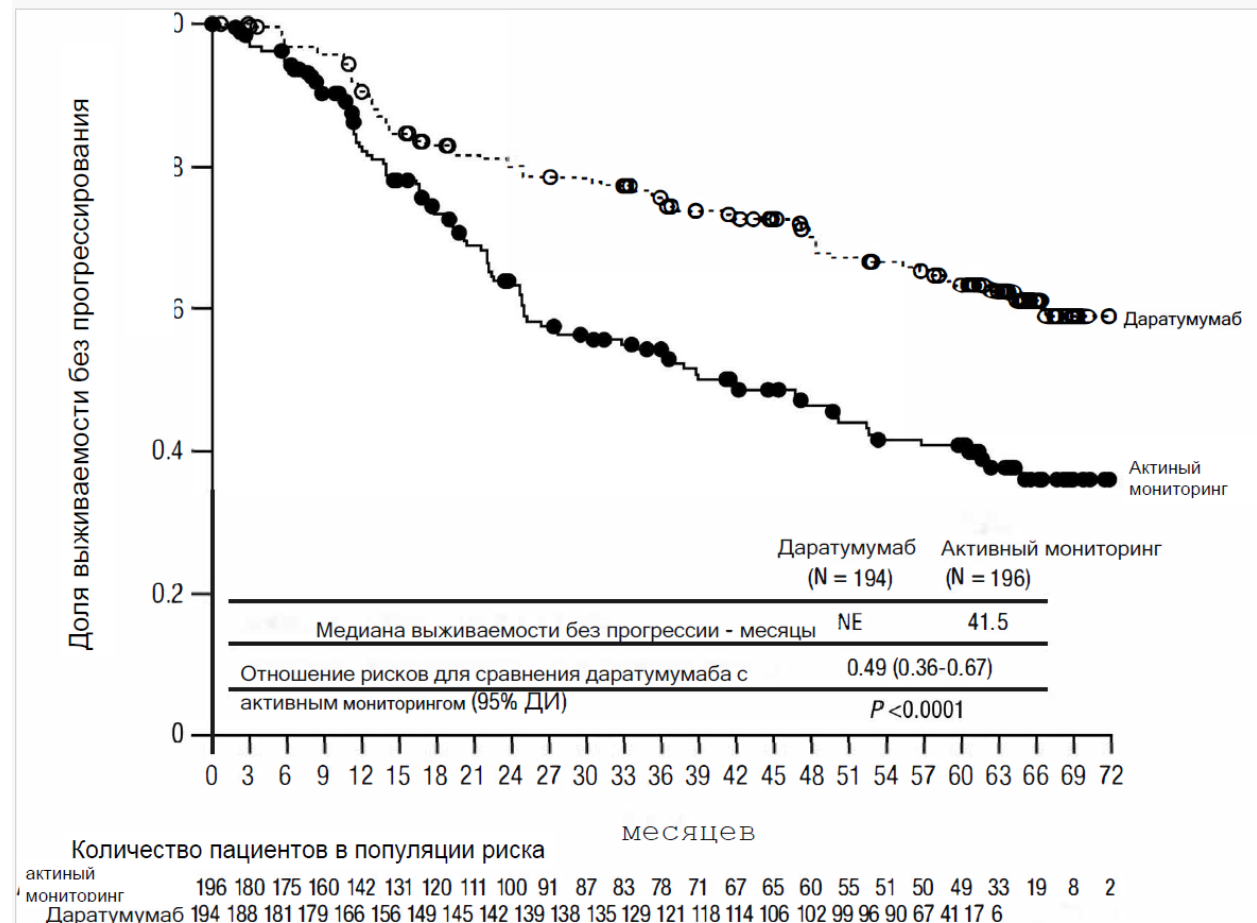
SMM3001 - открытое рандомизированное исследование фазы 3, в котором сравнивались эффективность и безопасность лечения препаратом Дарзалекс (1800 мг) в подкожной лекарственной форме с активным мониторингом у пациентов с тлеющей (асимптоматической) множественной миеломой высокого риска. Пациентам, рандомизированным в группу лечения, лекарственный препарат Дарзалекс (1800 мг) вводили подкожно один раз в неделю (в дни 1, 8, 15 и 22) для циклов 1–2, затем каждые 2 недели (в дни 1 и 15) для циклов 3–6, а затем каждые 4 недели до 39 циклов, или до 36 месяцев, или до подтвержденного прогрессирования заболевания.

Всего было рандомизировано 390 пациентов: 194 из них в группу, у которой применяли Дарзалекс в подкожной лекарственной форме, и 196 - в группу активного мониторинга. Исходные демографические и патологические характеристики заболевания были схожи в двух группах исследования. Средний возраст пациентов составил 64 года (в диапазоне от 31 до 86 лет); 12 % были в возрасте  $\geq 75$  лет; 48 % из них были мужчинами; 83 % были европеоидами, 8 % азиатами и 3 % были афроамериканцами. Восемьдесят три процента имели показатель эффективности ECOG 0, 17 % имели показатель эффективности ECOG 1. Медианный процент плазматических клеток в костном мозге составил 20 %, а медианное время от даты первоначальной диагностики тлеющей (асимптоматической) множественной миеломы высокого риска до рандомизации составило 0,7 года. 80 % пациентов имели менее 3 факторов риска, связанных с прогрессированием множественной миеломы. Факторами риска были сывороточный белок M  $\geq 30$  г/л; IgA SMM; иммунопарез с уменьшением 2 невовлеченных изотипов иммуноглобулинов; вовлеченная сыворотка: соотношение невовлеченных FLC  $\geq 8$  и  $< 100$ , клональные ВМРС от  $> 50$  % до  $< 60$  % с измеримым заболеванием.

При медианном наблюдении в течение 65,2 месяцев первичный анализ ВБП в исследовании SMM3001 продемонстрировал улучшение ВБП в группе, получавшей препарат Дарзалекс в подкожной лекарственной форме, по сравнению с группой активного мониторинга; медиана ВБП не была достигнута в группе, получавшей Дарзалекс в подкожной лекарственной форме, и составила 41,5 месяца в группе

активного мониторинга (ОР [95 % ДИ]: 0,49 [0,36, 0,67]; значение  $p < 0,0001$ ), что представляло собой 51%-ное снижение риска прогрессирования заболевания или смертности у пациентов, получавших препарат Дарзалекс в подкожной лекарственной форме, по сравнению с группой активного мониторинга.

Рисунок 4: Кривая Каплана-Майера ВБП в исследовании SMM3001



Дополнительные результаты эффективности исследования SMM3001 представлены в таблице 15 ниже.

Таблица 15: Результаты эффективности исследования SMM3001<sup>a</sup>

|                                                                                                                 | Даратумумаб<br>(n = 194) | Активный<br>мониторинг<br>(n = 196) | Соотношение<br>вероятностей<br>(95 % ДИ) <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Общий ответ (сПО + ПО + ОХЧО + ЧО), n(%) <sup>a</sup>                                                           | 123 (63.4 %)             | 4 (2.0 %)                           | 83.80<br>(29.69, 236.54),<br>p<0.0001                 |
| Строгий полный ответ (сПО)                                                                                      | 5 (2.6 %)                | 0                                   |                                                       |
| Полный ответ (ПО)                                                                                               | 12 (6.2 %)               | 0                                   |                                                       |
| Очень хороший частичный ответ (ОХЧО)                                                                            | 41 (21.1 %)              | 2 (1.0 %)                           |                                                       |
| Частичный ответ (ЧО)                                                                                            | 65 (33.5 %)              | 2 (1.0 %)                           |                                                       |
| ПО или лучше (сПО + ПО), n(%)                                                                                   | 17 (8.8 %)               | 0                                   |                                                       |
| Очень хороший частичный ответ или лучше (сПО + ПО + ОХЧО), n(%)                                                 | 58 (29.9 %)              | 2 (1.0 %)                           |                                                       |
| ДИ=доверительный интервал                                                                                       |                          |                                     |                                                       |
| <sup>a</sup> В популяции «согласно назначенному лечению»                                                        |                          |                                     |                                                       |
| <sup>b</sup> Используется оценка Мантеля-Хензеля общего соотношения вероятностей для стратифицированных таблиц. |                          |                                     |                                                       |

У пациентов, получавших лечение препаратом Дарзалекс в подкожной лекарственной форме, сохранились качество жизни, связанное со здоровьем, функционирование и низкая тяжесть симптомов, которые были измерены по показателям шкал EORTC-QLQ-C30 и EORTC-QLQ-MY20, а также EQ-5D-5L.

#### *AL амилоидоз*

#### Комбинированная терапия с бортезомибом, циклофосфамидом и дексаметазоном у пациентов с AL амилоидозом

В исследовании AMY3001 – открытом, рандомизированном исследовании III фазы с активным контролем – проводилось сравнение терапии препаратом Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения (в дозе 1800 мг) в комбинации с бортезомибом, циклофосфамидом и дексаметазоном (D-VCd) и терапии только бортезомибом, циклофосфамидом и дексаметазоном (VCd) у пациентов с впервые диагностированным AL амилоидозом. Рандомизация стратифицировалась по системе кардиологического стадирования AL амилоидоза, по странам, в которых, как правило, пациентам с AL амилоидозом рекомендуют проведение аутологичной трансплантации стволовых клеток (ATСК), а также по функции почек.

Бортезомиб (п/к; в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> по площади поверхности тела), циклофосфамид (перорально или в/в; в дозе 300 мг/м<sup>2</sup> по площади поверхности тела; максимальная доза – 500 мг) и дексаметазон (перорально или в/в; в дозе 40 мг или в сниженной дозе 20 мг у пациентов в возрасте >70 лет или с индексом массы тела [ИМТ] <18,5, либо при наличии гиперволемии, неадекватно контролируемого сахарного диабета или предшествующей непереносимости терапии стероидами) применялись еженедельно в дни 1, 8, 15 и 22 многократных 28-дневных [4-недельных] циклов. В дни введения препарата Дарзалекс дексаметазон в дозе 20 мг применялся до инъекций, оставшаяся часть – на следующий день после введения препарата Дарзалекс. Бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон применялись на протяжении шести 28-дневных [4-недельных] циклов в обеих терапевтических группах, при этом терапия препаратом Дарзалекс продолжалась вплоть до прогрессирования заболевания, начала

последующей терапии, либо пока не проходило 24 цикла (примерно 2 года) от первой дозы исследуемой терапии. Коррекция доз бортезомиба, циклофосфамида и дексаметазона проводилась в соответствии с инструкциями по применению/общими характеристиками лекарственных препаратов.

В общей сложности были рандомизированы 388 пациентов: 195 в группу D-VCd и 193 в группу VCd. Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания были схожими в обеих терапевтических группах. У большинства (79 %) пациентов имелся вариант заболевания с легкими лямбда-цепями. Медиана возраста пациентов составляла 64 года (диапазон: от 34 до 87); 47 % были в возрасте  $\geq 65$  лет; 58 % были мужского пола; 76 % относились к европеоидной расе, 17 % были азиатскими пациентами и 3 % - афроамериканцами; у 23 % была I клиническая кардиологическая стадия AL амилоидоза, у 40 % – II стадия, у 35 % – IIIA стадия и у 2 % – IIIB стадия. Медиана числа пораженных органов составила 2 (диапазон: 1-6), при этом у 66 % пациентов были поражены 2 органа или больше. Распределение по поражению жизненно важных органов было следующим: 71 % – сердце, 59 % – почки и 8 % – печень. Основной конечной точкой эффективности являлась частота полных гематологических ответов (ГемПО), определяемых Независимым экспертным комитетом на основании международных консенсусных критериев. В исследовании AMY3001 продемонстрировано улучшение частоты ГемПО в группе D-VCd, по сравнению с группой VCd. Результаты оценок эффективности обобщены в таблице 16.

| <b>Таблица 16: Результаты оценки эффективности в исследовании AMY3001<sup>a</sup></b>                                            |                            |                          |                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------|
|                                                                                                                                  | <b>D-VCd<br/>(n = 195)</b> | <b>VCd<br/>(n = 193)</b> | <b>Значение P</b>     |
| Полный гематологический ответ (ГемПО), n (%)                                                                                     | 104 (53,3 %)               | 35 (18,1 %)              | < 0,0001 <sup>b</sup> |
| Очень хороший частичный ответ (ОХЧО), n (%)                                                                                      | 49 (25,1 %)                | 60 (31,1 %)              |                       |
| Частичный ответ (ЧО), n (%)                                                                                                      | 26 (13,3 %)                | 53 (27,5 %)              |                       |
| Гематологический ОХЧО или более глубокий ответ (ГемПО+ ОХЧО), n (%)                                                              | 153 (78,5 %)               | 95 (49,2 %)              | < 0,0001 <sup>b</sup> |
| Выживаемость без прогрессирования с учетом ухудшения со стороны значимых органов-мишеней, отношение рисков с 95% ДИ <sup>c</sup> | 0,58 (0,36, 0,93)          |                          | 0,0211 <sup>d</sup>   |
| 6-месячная частота кардиологических ответов, n/N (%) <sup>e</sup>                                                                | 49/118 (42 %)              | 26/117 (22 %)            |                       |
| 6-месячная частота нефрологических ответов, n/N (%) <sup>f</sup>                                                                 | 63/117 (54 %)              | 31/113 (27 %)            |                       |

D-VCd = даратумумаб, бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон; VCd = бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон.

<sup>a</sup> Все результаты запланированного анализа после медианного периода наблюдения 11,4 месяца в популяции «согласно назначенному лечению»

<sup>b</sup> Значение P в тесте Кокрана-Мантеля-Хензеля  $\chi^2$ .

<sup>c</sup> Выживаемость без прогрессирования с учетом ухудшения со стороны значимых органов-мишеней определялась на основании гематологического прогрессирования, ухудшения со стороны значимых органов-мишеней (сердца или почек) или смерти.

<sup>d</sup> Номинальное значение p, полученное с помощью взвешенного логрангового критерия с цензурированием обратной вероятности.

<sup>e</sup> n = количество участников, у которых были достигнуты кардиологические ответы за 6 месяцев; N = количество участников, у которых представлялось возможным оценить кардиологические ответы.

<sup>f</sup> n = количество участников, у которых были достигнуты нефрологические ответы за 6 месяцев; N = количество участников, у которых представлялось возможным оценить нефрологические ответы.

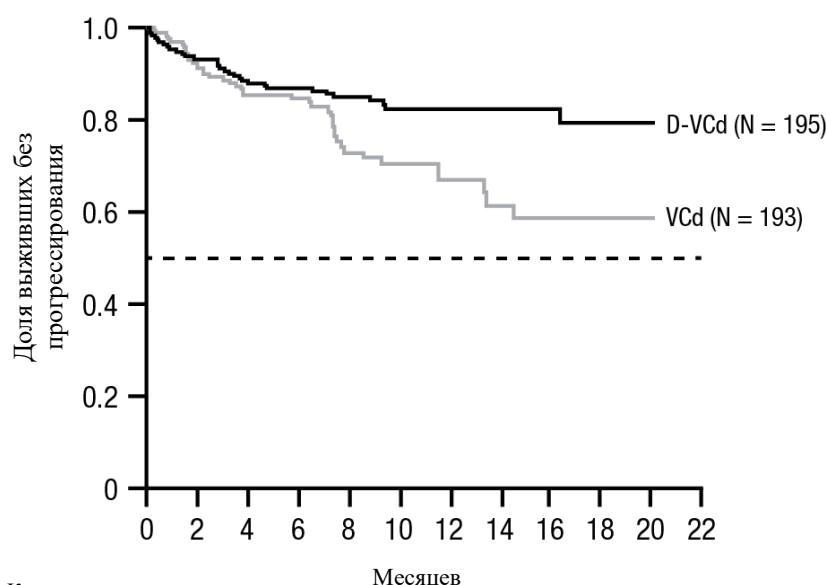
При медианном наблюдении в 11,4 месяца у пациентов, достигших ответов, медиана времени достижения ГемПО составила 60 дней (диапазон: от 8 до 299 дней) в группе D-VCd и 85 дней (диапазон: от 14 до 340 дней) в группе VCd. Медиана времени

достижения ОХЧО или более глубокого ответа составила 17 дней (диапазон: от 5 до 336 дней) в группе D-VCd и 25 дней (диапазон: от 8 до 171 дня) в группе VCd. Медиана длительности ГемПО ни в одной из групп достигнута не была.

После медианного наблюдения в течение 61,4 месяцев общие показатели ГемПО составили 59,5 % (95 % ДИ: 52,2, 66,4) в группе D-VCd и 19,2 % (95 % ДИ: 13,9, 25,4) в группе VCd (коэффициент шансов [D-VCd против VCd] 6,03 с 95 % ДИ: 3,80, 9,58).

Результаты анализа ВБП с учетом ухудшения после медианного наблюдения в течение 61,4 месяцев показали улучшение ВБП с учетом ухудшения у пациентов в группе D-VCd по сравнению с группой VCd.3 Коэффициент риска (HR) для ВБП с учетом ухудшения составил 0,44 (95 % ДИ: 0,31, 0,63), а значение  $p$  составило  $< 0,0001$ , что представляло собой снижение риска гематологического прогрессирования, ухудшение функции основных органов или смерть. Медиана ВБП с учетом ухудшения не была достигнута в группе D-VCd и составила 30,2 месяца в группе VCd.5 Оцененный по методу Каплана-Майера 60-месячный показатель ВБП с учетом ухудшения составил 60 % (95 % ДИ: 52, 67) в группе D-VCd и 33 % (95 % ДИ: 23, 44) в группе VCd.

Рисунок 5: Кривые по методу Каплана-Мейера ВБП (выживаемости без прогрессирования) с учетом ухудшения со стороны значимых органов-мишеней в исследовании AMY3001



Количество пациентов в популяции риска

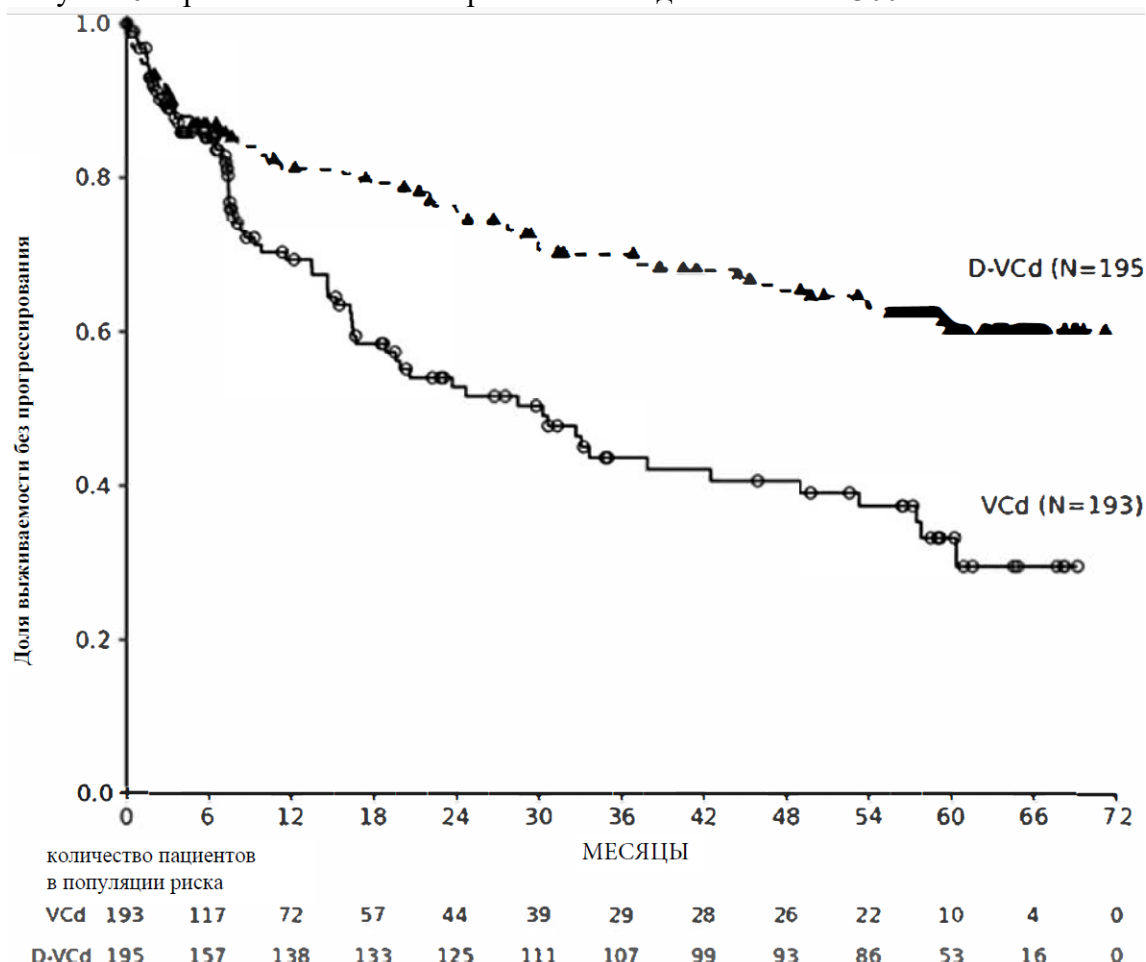
|  |       |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |   |   |
|--|-------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|
|  | VCd   | 193 | 163 | 134 | 111 | 65  | 44 | 29 | 20 | 10 | 7  | 1 | 0 |
|  | D-VCd | 195 | 178 | 166 | 147 | 114 | 86 | 60 | 44 | 27 | 10 | 1 | 0 |

При медиане наблюдения 11,4 месяца, медиана бессобытийной выживаемости с учетом ухудшения со стороны значимых органов-мишеней не была достигнута у пациентов, получавших терапию D-VCd, а у пациентов, получавших терапию VCd, составила 8,8 месяца. Отношение рисков для бессобытийной выживаемости с учетом ухудшения со стороны значимых органов-мишеней составило 0,39 (95 %- ДИ: 0,27, 0,56), а номинальное значение  $p < 0,0001$ . После медианного периода наблюдения 61,4 месяца HR для ВБП с учетом ухудшения составил 0,40 (95 % ДИ: 0,31, 0,53).

После медианного наблюдения в 61,4 месяца было зафиксировано в общей сложности 112 смертей (N = 46 [23,6 %] группа D-VCd против N = 66 [34,2 %] группа VCd). Медианная общая выживаемость (ОВ) не была достигнута ни для одной из групп; однако HR для ОВ составил 0,62 (95 % ДИ: 0,42, 0,90), а  $p$ -значение составило 0,0121,

что представляло собой 38 %-ное снижение риска смертности у пациентов, получавших лечение в группе D-VCd. Показатель общей выживаемости через 60 месяцев составил 76 % (95 % ДИ: 69, 82) в группе D-VCd и 65 % (95 % ДИ: 57, 71) в группе VCd.

Рисунок 6: Кривая Каплана-Майера ОС в исследовании АМУ3001



У пациентов, получавших терапию D-VCd, отмечено клинически значимое уменьшение выраженности утомляемости и улучшение общего состояния здоровья, по сравнению с получавшими режим VCd, на 16 неделе терапии, что оценивалось с помощью опросника EORTC QLQ-C30 (основной 30-компонентный модуль Опросника для оценки качества жизни, разработанного Европейской организацией по изучению и лечению злокачественных новообразований). После 6 циклов терапии отмечались значимые улучшения показателей качества жизни, связанных с состоянием здоровья, при продолжении терапии даратумумабом. Коррекции по множественности сравнений не проводилось.

*Клинический опыт применения внутривенной лекарственной формы даратумумаба*

*Впервые диагностированная множественная миелома у пациентов, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток (АТСК)*

*Комбинированная терапия с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном у пациентов, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации*

стволовых клеток (АТСК)

В исследовании ММУ3006, открытом рандомизированном исследовании фазы III с активным контролем сравнивали индукционную и консолидирующую терапию внутривенным даратумумабом 16 мг/кг в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном (DVTd) с комбинацией бортезомиба, талидомида и дексаметазона (VTd) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток (АТСК). Консолидирующую фазу начинали минимум через 30 дней после АТСК, когда состояние пациента в достаточной степени восстановилось, и было завершено приживление трансплантата.

Бортезомиб вводили в виде подкожных (п/к) или внутривенных (в/в) инъекций в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела 2 раза в неделю в течение двух недель (дни 1, 4, 8 и 11) повторяющихся 28-дневных (4-недельных) циклов индукционной терапии (циклы 1-4) и в течение двух консолидирующих циклов (циклы 5 и 6) после АТСК, проведенной после 4 цикла терапии. Талидомид принимали внутрь в дозе 100 мг 1 раз в сутки в течение шести циклов лечения бортезомибом. Дексаметазон (перорально или внутривенно) применяли в дозе 40мг в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 и 23 циклов 1 и 2, в дозе 40 мг в дни 1-2 и в дозе 20 мг в последующие дни терапии (дни 8, 9, 15, 16) циклов 3-4. Дексаметазон в дозе 20 мг принимали в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16 циклов 5 и 6. В дни инфузии внутривенного даратумумаба дексаметазон вводили внутривенно в качестве премедикации. Коррекцию дозы бортезомиба, талидомида и дексаметазона проводили в соответствии с инструкциями по применению/общими характеристиками лекарственных препаратов.

Было рандомизировано 1085 пациентов: 543 в группу DVTd и 542 в группу VTd. Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания в обеих группах лечения были схожи. Медиана возраста была равна 58 годам (диапазон: от 22 до 65 лет). Большинство участников были мужского пола (59 %), у 48 % функциональный статус по ECOG был равен 0 баллов, у 42 % – 1 баллу и у 10 % – 2 баллам. У 40 % участников было диагностировано заболевание I стадии по ISS, у 45 % – II стадии и у 15 % – III стадии.

Эффективность оценивали на основании частоты строгих полных ответов (сПО) в день 100 после трансплантации.

**Таблица 17. Результаты оценки эффективности в исследовании ММУ3006<sup>a</sup>**

|                                                                     | DVTd (n = 543)    | VTd (n = 542)     | Значение P <sup>b</sup> |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|
| Оценка ответа в день 100 после трансплантации                       |                   |                   |                         |
| Строгий полный ответ (сПО)                                          | 157 (28,9 %)      | 110 (20,3 %)      | 0,0010                  |
| ПО или более благоприятный ответ (сПО+ПО)                           | 211 (38,9 %)      | 141 (26,0 %)      | <0,0001                 |
| Очень хороший частичный или более благоприятный ответ (сПО+ПО+ОХЧО) | 453 (83,4 %)      | 423 (78,0 %)      |                         |
| Негативность по МОБ <sup>c</sup> n (%)                              | 346 (63,7 %)      | 236 (43,5 %)      | < 0,0001                |
| 95% ДИ (%)                                                          | (59,5 % - 67,8 %) | (39,3 % - 47,8 %) |                         |
| Соотношение вероятностей с 95%                                      | 2,27 (1,78, 2,90) |                   |                         |

|                                               |                    |                   |         |
|-----------------------------------------------|--------------------|-------------------|---------|
| ДИ <sup>d</sup>                               |                    |                   |         |
| Негативность по МОБ <sup>e</sup> n (%)        | 183 (33,7 %)       | 108 (19,9 %)      | <0,0001 |
| 95% ДИ (%)                                    | (29,7 % - 37,9 %)  | (16,6 % - 23,5 %) |         |
| Сотношение вероятностей с 95% ДИ <sup>d</sup> | 2,06 (1,56 - 2,72) |                   |         |

D-VTd = даратумумаб – бортезомиб – талидомид – дексаметазон; VTd = бортезомиб – талидомид – дексаметазон; МОБ = минимальная остаточная болезнь; ДИ = доверительный интервал

<sup>a</sup> На основании популяции «назначенного лечения»

<sup>b</sup> Значение  $p$  на основании критерия  $\chi^2$  по Кохрану-Мантелю-Хензелю

<sup>c</sup> На основании порогового уровня  $10^{-5}$

<sup>d</sup> Используется оценка общего соотношения вероятностей по Мантелю-Хензелю для стратифицированных таблиц

<sup>e</sup> Включает только пациентов с негативностью по МОБ (пороговый уровень  $10^{-5}$ ) и полным либо более благоприятным ответом

При медиане продолжительности наблюдения 18,8 месяца первичный анализ ВБП в исследовании ММУ3006 было подтверждено улучшение ВБП в группе DVTd по сравнению с группой VTd; медиана ВБП ни в одной из групп не была достигнута. Терапия DVTd привела к снижению риска прогрессирования или смерти на 53 % по сравнению с только VTd (HR = 0,47; 95 % ДИ: 0,33-0,67;  $p < 0,0001$ ). Результаты обновленного анализа ВБП после наблюдения с медианой 44,5 месяца продолжали показывать улучшение ВБП у пациентов в группе DVTd по сравнению с группой VTd. Медиана ВБП не была достигнута в группе DVTd, а в группе VTd она составила 51,5 месяца (HR = 0,58; 95 % ДИ: 0,47-0,71;  $p < 0,0001$ ), что соответствует 42% снижению риска прогрессирования или смерти в группе DVTd.

*Впервые диагностированная множественная миелома у пациентов, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток (АТСК)*

Комбинированная терапия с леналидомидом и дексаметазоном у пациентов, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток

Исследование ММУ3008 – это открытое рандомизированное исследование фазы III с активным контролем, в котором сравнивали терапию внутривенным даратумумабом 16 мг/кг в комбинации с леналидомидом и низкими дозами дексаметазона (DRd) с комбинацией леналидомидом и низких доз дексаметазона (Rd) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой. Леналидомид (25 мг внутрь 1 раз в сутки в дни 1-21 повторяющихся 28-дневных [4-недельных] циклов) применяли совместно с низкой дозой дексаметазона 40 мг в неделю перорально или внутривенно (или в сниженной дозе 20 мг в неделю у пациентов старше 75 лет или с индексом массы тела менее 18,5). В дни инфузии внутривенного даратумумаба дексаметазон применяли в качестве премедикации перед инфузией. Коррекцию дозы леналидомидом и дексаметазона проводили в соответствии с инструкциями по применению/общими характеристиками лекарственных препаратов. Лечение в обеих группах продолжали до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Было рандомизировано 737 пациентов: 368 в группу DRd и 369 в группу Rd. Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания в обеих группах

лечения были схожи. Медиана возраста была равна 73 годам (диапазон: 45-90 лет), 44 % пациентов были в возрасте  $\geq 75$  лет. Большинство участников были европеоидной расы (92 %), мужского пола (52 %), у 34 % пациентов функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) был равен 0 баллов, у 50 % – 1 баллу и у 17 % –  $\geq 2$  баллам. У 27 % участников заболевание классифицировалось как I стадии согласно Международной системе стадирования (ISS), у 43 % – II стадии и у 29 % – III стадии. Эффективность оценивали на основании выживаемости без прогрессирования (ВБП), согласно критериям Международной рабочей группы по миеломе (IMWG), и общей выживаемости (ОВ).

При медиане продолжительности наблюдения 28 месяцев первичный анализ ВБП в исследовании MMY3008 продемонстрировал улучшение в группе DRd по сравнению с группой Rd; медиана ВБП в группе DRd не была достигнута, а в группе Rd она составила 31,9 месяца (отношение рисков [HR] = 0,56; 95 % ДИ: 0,43-0,73;  $p < 0,0001$ ), что соответствует 44 % снижению риска прогрессирования заболевания или смерти у пациентов, получающих DRd. Результаты обновленного анализа ВБП после наблюдения с медианой 64 месяца продолжали показывать улучшение ВБП у пациентов в группе DRd по сравнению с группой Rd. Медиана ВБП в группе DRd составила 61,9 месяца, а в группе Rd – 34,4 месяца (HR = 0,55; 95 % ДИ: 0,45-0,67;  $p < 0,0001$ ), что соответствует 45% снижению риска прогрессирования заболевания или смерти у пациентов, получающих DRd.

При медиане продолжительности наблюдения 56 месяцев было показано улучшение ОВ в группе DRd по сравнению с группой Rd (HR = 0,68; 95 % ДИ: 0,53-0,86;  $p = 0,0013$ ), что соответствует 32 % снижению риска смерти у пациентов, получающих DRd. После наблюдения с медианой длительности 89 месяцев, медиана ОВ составляла 90,3 месяца (95 % ДИ: 80,8; не подлежит оценке) в группе DRd и 64,1 месяца (95 % ДИ: 56 – 70,8) в группе Rd. Выживаемость через 84 месяца составила 53 % (95% ДИ: 48-58) в группе DRd и 39 % (95 % ДИ: 34-45) в группе Rd.

У участников с ответом на лечение медиана времени до ответа была равна 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 месяца) в группе Rd. Медиана длительности ответа в группе DRd не была достигнута, а в группе Rd она составила 34,7 месяца (95 % ДИ: 30,8, не подлежит оценке).

Дополнительные результаты оценки эффективности из исследования MMY3008 представлены в таблице 18 ниже.

Комбинированная терапия с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном (VMP) у пациентов, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток

В исследовании MMY3007, открытом рандомизированном исследовании фазы III с активным контролем, сравнивали терапию внутривенным даратумумабом 16 мг/кг в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном (D-VMP) с терапией по схеме VMP у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой. Бортезомиб вводили в виде подкожных (п/к) инъекций в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела 2 раза в неделю на неделях 1, 2, 4 и 5 первого 6-недельного цикла (цикл 1; 8 доз), далее 1 раз в неделю на неделях 1, 2, 4 и 5 следующих 8-ми шестинедельных циклов (циклы 2-9; 4 дозы на 1 цикл). Мелфалан в дозе 9 мг/м<sup>2</sup> и преднизолон в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> принимали внутрь в дни 1 - 4 девяти 6-недельных циклов (циклы 1-9). Терапию внутривенным даратумумабом продолжали до прогрессирования заболевания или

неприемлемой токсичности.

Было рандомизировано 706 пациентов: 350 в группу D-VMP и 356 в группу VMP. Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания в обеих группах лечения были схожи. Медиана возраста была равна 71 году (диапазон: 40-93 года), 30 % пациентов были в возрасте  $\geq 75$  лет. Большинство участников были европеоидной расы (85 %), женского пола (54 %), у 25 % пациентов функциональный статус по ECOG был равен 0 баллов, у 50 % – 1 балл и у 25 % – 2 балла. У 64 %/22 %/10 % участников была диагностирована миелома с секрецией IgG/IgA/легких цепей, у 19 % было диагностировано заболевание I стадии по ISS, у 42 % – II стадии и у 38 % – III стадии. Эффективность оценивали на основании ВБП согласно критериям IMWG и общей выживаемости (ОВ).

В ходе основного анализа ВБП в исследовании ММУ3007 после медианы наблюдения, равной 16,5 месяца, было установлено улучшение в группе D-VMP по сравнению с группой VMP; медиана ВБП в группе D-VMP не была достигнута, а в группе VMP она составила 18,1 месяца (HR = 0,5; 95 % ДИ: 0,38 – 0,65;  $p < 0,0001$ ), что соответствует 50 % снижению риска прогрессирования заболевания или смерти при применении D-VMP. Согласно результатам обновленного анализа ВБП после наблюдения с медианой длительности 40 месяцев было отмечено сохраняющееся улучшение ВБП в группе D-VMP по сравнению с группой VMP. Медиана ВБП в группе D-VMP составила 36,4 месяца по сравнению с 19,3 месяцами в группе VMP (HR = 0,42; 95 % ДИ: 0,34 – 0,51;  $p < 0,0001$ ), что соответствует 58 % снижению риска прогрессирования или смерти в группе D-VMP.

После наблюдения с медианой длительности 40 месяцев при применении D-VMP было достигнуто улучшение общей выживаемости (ОВ) по сравнению с VMP (HR = 0,60; 95 % ДИ: 0,46-0,80;  $p = 0,0003$ ), соответствующее 40 % снижению риска смерти в группе D-VMP.

После наблюдения с медианой длительности 87 месяцев, медиана ОВ составляла 83 месяца (95 % ДИ: 72,5 – не подлежит оценке) в группе D-VMP и 53,6 месяца (95 % ДИ: 46,3 – 60,9) в группе VMP.

У участников с ответом на лечение медиана времени до ответа была равна 0,79 месяца (диапазон: от 0,4 до 15,5 месяца) в группе D-VMP и 0,82 месяца (диапазон: от 0,7 до 12,6 месяца) в группе VMP. Медиана длительности ответа в группе D-VMP не достигнута, а в группе VMP она составила 21,3 месяца (диапазон: 18,4, не подлежит оценке).

Дополнительные результаты оценки эффективности из исследования ММУ3007 представлены в таблице 18 ниже.

*Рецидивирующая/рефрактерная множественная миелома*

Комбинированная терапия с леналидомидом и дексаметазоном

В исследовании ММУ3003, открытом рандомизированном исследовании фазы III с активным контролем, сравнивали терапию внутривенным даратумумабом 16 мг/кг в комбинации с леналидомидом и низкой дозой дексаметазона (DRd) с терапией леналидомидом в комбинации с низкой дозой дексаметазона (Rd) у пациентов с множественной миеломой, получивших, по крайней мере, одну предшествующую линию терапии. Леналидомид (25 мг 1 раз в сутки внутрь в дни 1-21 повторяющихся 28-дневных [4-недельных] циклов) применяли в сочетании с низкой дозой дексаметазона 40 мг в неделю внутрь или внутривенно (или в уменьшенной дозе 20 мг в неделю у

пациентов в возрасте  $> 75$  лет или с индексом массы тела [ИМТ]  $< 18,5$ ). В дни инфузии внутривенного даратумумаба дексаметазон в дозе 20 мг применялся в качестве премедикации, оставшуюся часть дозы применяли в день после инфузии. У пациентов со сниженной дозой дексаметазона всю дозу 20 мг применяли в качестве премедикации до инфузии внутривенного даратумумаба. Коррекцию дозы леналидомида и дексаметазона проводили в соответствии с инструкциями по применению/общими характеристиками лекарственных препаратов. Лечение в обеих группах продолжали до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Было рандомизировано 569 пациентов; 286 – в группу DRd и 283 – в группу Rd. Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания в группе внутривенного даратумумаба и в контрольной группе были схожи. Медиана возраста пациентов составила 65 лет (диапазон: 34-89 лет), 11 % были в возрасте  $\geq 75$  лет, 59 % – мужского пола; 69 % – европеоидной расы, 18 % – монголоидной расы и 3 % – афроамериканцами. Медиана числа предшествующих линий терапии была равна 1. Шестидесяти трем процентам (63 %) пациентов ранее была выполнена аутологичная трансплантация стволовых клеток (АТСК). Большинство пациентов ранее получали ингибиторы протеасом (ИП), 55 % – иммуномодулирующие препараты из группы имидов (IMiD), в том числе 18 % пациентов ранее получали леналидомид, кроме того, 44 % пациентов ранее получали и ингибитор протеасом, и иммуномодулирующий препарат. При исходной оценке 27 % пациентов были рефрактерными к последней линии терапии. У 18 % пациентов отмечалась рефрактерность только к ингибиторам протеасом, и у 21 % – к бортезомибу. Эффективность оценивали на основании ВБП согласно критериям IMWG и общей выживаемости (ОВ).

После наблюдения с медианой длительности 13,5 месяца в ходе основного анализа ВБП в исследовании ММУ3003 было установлено улучшение в группе DRd по сравнению с группой Rd; медиана ВБП в группе DRd не была достигнута, а в группе Rd она составила 18,4 месяца (HR = 0,37; 95 % ДИ: 0,27-0,52;  $p < 0,0001$ ), что соответствует 63 % снижению риска прогрессирования заболевания или смерти при применении DRd. Согласно результатам анализа обновленных данных по ВБП после наблюдения с медианой длительности 55 месяцев сохранялось улучшение ВБП в группе DRd по сравнению с группой Rd. Медиана ВБП была равна 45,0 месяцев в группе DRd и 17,5 месяца в группе Rd (HR = 0,44; 95 % ДИ: 0,35-0,54;  $p < 0,0001$ ), что соответствует 56 % снижению риска прогрессирования заболевания или смерти в группе DRd.

При медиане продолжительности наблюдения 80 месяцев было показано улучшение ОВ в группе DRd по сравнению с группой Rd (HR = 0,73; 95 % ДИ: 0,58-0,91;  $p = 0,0044$ ), что соответствует 27 % снижению риска смерти у пациентов, получающих DRd. Медиана ОВ была равна 67,6 месяца в группе DRd и 51,8 месяца в группе Rd. Выживаемость через 78 месяцев составила 47 % (95 % ДИ: 41-52) в группе DRd и 35 % (95 % ДИ: 30-41) в группе Rd.

Дополнительные результаты оценки эффективности из исследования ММУ3003 представлены в таблице 18 ниже.

#### Комбинированная терапия с бортезомибом и дексаметазоном

В исследовании ММУ3004, открытом рандомизированном исследовании фазы III с активным контролем сравнивали терапию внутривенным даратумумабом 16 мг/кг в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном (DVd) с терапией бортезомибом и дексаметазоном (Vd) у пациентов с множественной миеломой, получивших, по крайней мере, одну предшествующую линию терапии. Бортезомиб вводили в виде п/к или в/в

инъекции в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела 2 раза в неделю в течение двух недель (дни 1, 4, 8 и 11) повторяющихся 21-дневных (3-недельных) циклов на протяжении в общей сложности восьми циклов. Дексаметазон принимали внутрь в дозе 20 мг в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 на протяжении 8-ми циклов терапии бортезомибом (80 мг в неделю в течение двух недель каждого 3-недельного цикла лечения бортезомибом) или в уменьшенной дозе 20 мг в неделю у пациентов старше 75 лет, с ИМТ менее 18,5, с плохо контролируемым сахарным диабетом или с непереносимостью стероидной терапии в анамнезе. В дни инфузий внутривенного даратумумаба дексаметазон в дозе 20 мг применяли в виде премедикации до инфузии. У пациентов, получающих сниженную дозу дексаметазона, всю дозу 20 мг применяли в виде премедикации до инфузии внутривенного даратумумаба. Бортезомиб и дексаметазон в обеих группах применяли на протяжении восьми 3-недельных циклов; в то время как внутривенный даратумумаб применяли до прогрессирования заболевания. В группе DVd дексаметазон в дозе 20 мг продолжали применять в качестве премедикации до инфузии внутривенного даратумумаба. Коррекция дозы бортезомиба и дексаметазона проводилась в соответствии с инструкциями по применению/общими характеристиками лекарственных препаратов.

Было рандомизировано 498 пациентов; 251 в группу DVd и 247 в группу Vd. Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания в группе внутривенного даратумумаба и в контрольной группе были схожи. Медиана возраста пациентов составила 64 года (диапазон: от 30 до 88 лет); 12 % были в возрасте  $\geq 75$  лет, 57 % – мужского пола; 87 % – европеоидной расы, 5 % – монголоидной расы и 4 % – афроамериканцами. Медиана числа предшествующих линий терапии была равна 2, у 61 % пациентов ранее была выполнена аутологичная трансплантация стволовых клеток (АТСК). Шестьдесят девять процентов (69%) пациентов ранее получали ингибиторы протеасом (66 % – бортезомиб), и 76 % пациентов ранее получали иммуномодулирующие препараты (IMiD; 42 % – леналидомид). При исходной оценке 32 % пациентов были рефрактерными к последней линии терапии, доля участников с рефрактерностью к любому конкретному препарату предшествующей терапии была схожа в обеих группах лечения. Тридцать три процента (33 %) пациентов были рефрактерны только к иммуномодулирующим препаратам (IMiD), 28 % – к леналидомиду. Эффективность оценивали на основании ВБП согласно критериям IMWG и общей выживаемости.

После наблюдения с медианой длительности 7,4 месяца по данным основного анализа ВБП в исследовании MMY3004 было установлено улучшение в группе DVd по сравнению с группой Vd; медиана ВБП в группе DVd не была достигнута, а в группе Vd она составила 7,2 месяца (HR [95 % ДИ]: 0,39 [0,28-0,53]; значение  $p < 0,0001$ ), что соответствует 61% снижению риска прогрессирования заболевания или смерти в группе DVd по сравнению с группой Vd. По результатам анализа обновленных данных по ВБП после наблюдения с медианой длительности 50 месяцев сохранялось улучшение ВБП в группе DVd по сравнению с группой Vd. Медиана ВБП составила 16,7 месяца в группе DVd и 7,1 месяца в группе Vd (HR [95 % ДИ]: 0,31 [0,24-0,39]; значение  $p < 0,0001$ ), что соответствует 69% снижению риска прогрессирования заболевания или смерти в группе DVd по сравнению с группой Vd.

После наблюдения с медианой длительности 73 месяца было показано улучшение ОВ в группе DVd по сравнению с группой Vd (HR = 0,74; 95 % ДИ: 0,59-0,92;  $p = 0,0075$ ), что соответствует 26% снижению риска смерти у пациентов, получающих DVd. Медиана ОВ была равна 49,6 месяца в группе DVd и 38,5 месяца в группе Vd. Выживаемость через 72 месяца составила 39 % (95 % ДИ: 33-45) в группе DVd и 25 % (95 % ДИ: 20-31)

в группе Vd.

Дополнительные результаты оценки эффективности из исследования ММУ3004 представлены в таблице 18 ниже.

| Таблица 18: Обзор результатов оценки эффективности в рандомизированных исследованиях внутривенного даратумумаба при множественной миеломе |                      |                 |                      |                 |                              |                            |                              |                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                           | ММУ3008              |                 | ММУ3007              |                 | ММУ3003                      |                            | ММУ3004                      |                            |
|                                                                                                                                           | D-Rd<br>n = 368      | Rd<br>n = 369   | D-VMP<br>n = 350     | VMP<br>n = 356  | D-Rd<br>n = 281 <sup>h</sup> | Rd<br>n = 276 <sup>h</sup> | D-Vd<br>n = 240 <sup>h</sup> | Vd<br>n = 234 <sup>h</sup> |
| <b>Выживаемость без прогрессирования (ВБП), месяцев</b>                                                                                   |                      |                 |                      |                 |                              |                            |                              |                            |
| Медиана <sup>a</sup>                                                                                                                      | NE                   | 31,87           | NE                   | 18,14           | NE                           | 18,43                      | NE                           | 7,16                       |
| Отношение рисков (95% ДИ) <sup>b</sup>                                                                                                    | 0,56<br>(0,43, 0,73) |                 | 0,50<br>(0,38, 0,65) |                 | 0,37<br>(0,27, 0,52)         |                            | 0,39<br>(0,28, 0,53)         |                            |
| Значение P <sup>c</sup>                                                                                                                   | <0,0001              |                 | <0,0001              |                 | <0,0001                      |                            | <0,0001                      |                            |
| <b>Общий ответ (сПО+ПО+ОХЧ О+ЧО) n(%)<sup>d</sup></b>                                                                                     | 342<br>(92,9 %)      | 300<br>(81,3 %) | 318<br>(90,9 %)      | 263<br>(73,9 %) | 261<br>(92,9 %)              | 211<br>(76,4 %)            | 199<br>(82,9 %)              | 148<br>(63,2 %)            |
| Значение P <sup>c</sup>                                                                                                                   | <0,0001              |                 | <0,0001              |                 | <0,0001                      |                            | <0,0001                      |                            |
| Строгий полный ответ (сПО)                                                                                                                | 112<br>(30,4%)       | 46<br>(12,5 %)  | 63 (18,0 %)          | 25<br>(7,0 %)   | 51 (18,1 %)                  | 20<br>(7,2 %)              | 11 (4,6 %)                   | 5 (2,1 %)                  |
| Полный ответ (ПО)                                                                                                                         | 63 (17,1 %)          | 46<br>(12,5 %)  | 86 (24,6 %)          | 62<br>(17,4 %)  | 70 (24,9 %)                  | 33<br>(12,0 %)             | 35<br>(14,6 %)               | 16<br>(6,8 %)              |
| Очень хороший частичный ответ (ОХЧО)                                                                                                      | 117<br>(31,8 %)      | 104<br>(28,2 %) | 100<br>(28,6 %)      | 90<br>(25,3 %)  | 92 (32,7 %)                  | 69<br>(25,0 %)             | 96<br>(40,0 %)               | 47<br>(20,1 %)             |
| Частичный ответ (ЧО)                                                                                                                      | 50 (13,6 %)          | 104<br>(28,2 %) | 69 (19,7 %)          | 86<br>(24,2 %)  | 48 (17,1 %)                  | 89<br>(32,2 %)             | 57<br>(23,8 %)               | 80<br>(34,2 %)             |
| <b>Частота отрицательного статуса по МОБ (95% ДИ)<sup>f</sup> (%)</b>                                                                     | 89 (24,2 %)          | 27 (7,3 %)      | 78 (22,3 %)          | 22<br>(6,2 %)   | 60 (21,0 %)                  | 8 (2,8 %)                  | 22 (8,8 %)                   | 3 (1,2 %)                  |
| 95% ДИ                                                                                                                                    | (19,9 %, 28,9 %)     | (4,9 %, 10,5 %) | (18,0 %, 27,0 %)     | (3,9 %, 9,2 %)  | (16,4 %, 26,2 %)             | (1,2 %, 5,5 %)             | (5,6 %, 13,0 %)              | (0,3 %, 3,5 %)             |
| Значение P <sup>g</sup>                                                                                                                   | <0,0001              |                 | <0,0001              |                 | <0,0001                      |                            | 0,0001                       |                            |

Условные обозначения: NE = рассчитать не представляется возможным; D = внутривенный даратумумаб; Rd = леналидомид, дексаметазон; VMP = бортезомиб, мелфалан, преднизолон; Vd = бортезомиб, дексаметазон; МОБ = минимальная остаточная болезнь; ДИ = доверительный интервал

<sup>a</sup> Расчетная оценка по методу Каплана-Мейера основана на популяции «согласно назначенному лечению».

<sup>b</sup> Расчетная оценка отношения рисков основана на модели пропорциональных рисков Кокса

- с коррекцией по факторам стратификации.
- <sup>c</sup> Значение  $p$  основано на стратифицированном логранговом критерии с коррекцией по факторам стратификации.
- <sup>d</sup> На основании популяции «согласно назначенному лечению» в исследованиях ММУ3008 и ММУ3007. На основании популяции, пригодной для оценки ответов в исследованиях ММУ3003 и ММУ3004.
- <sup>e</sup> Значение  $P$  в тесте Кохрана-Мантеля-Хензеля  $\chi^2$
- <sup>f</sup> Частота отрицательного статуса по МОБ основана на популяции «согласно назначенному лечению» с пороговым уровнем в  $10^{-5}$
- <sup>g</sup> Значение  $p$  с применением точного критерия Фишера.
- <sup>h</sup> Популяция, пригодная для оценки ответа.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

При оценке экспозиции даратумумаба у пациентов с множественной миеломой в исследовании монотерапии (ММУ3012) после применения подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс в рекомендуемой дозе 1800 мг (еженедельно на протяжении 8 недель, затем 1 раз в 2 недели на протяжении 16-ти недель, 1 раз в месяц в дальнейшем) по сравнению с даратумумабом внутривенно в дозе 16 мг/кг по той же схеме была показана сопоставимость двух лекарственных форм по первичной конечной точке – максимальной остаточной концентрации ( $C_{trough}$ ; цикл 3, день 1, до введения дозы), при этом средний показатель для подкожной лекарственной формы составил  $593 \pm 306$  мкг/мл по сравнению с  $522 \pm 226$  мкг/мл для внутривенной лекарственной формы. Отношение средних геометрических составило 107,93 % (90 % доверительный интервал: 95,74-121,67).

Для даратумумаба показано, что его фармакокинетика зависит как от концентрации с кинетикой всасывания первого порядка, так и от времени с параллельным линейным и нелинейным (насыщаемость) выведением, что характерно для мишень-опосредованного клиренса. После применения подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс в качестве монотерапии в рекомендуемой дозе 1800 мг максимальные концентрации ( $C_{max}$ ) возрастали в 4,8 раз, а общая экспозиция ( $AUC_{0-7 \text{ сут}}$ ) возрастала в 5,4 раза при оценке последней дозы при еженедельном введении (восьмой) по сравнению с первой дозой. Максимальные остаточные концентрации подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс, как правило, наблюдаются к концу периода еженедельного введения при применении монотерапии или комбинированной терапии.

По данным моделирования у пациентов с множественной миеломой остаточные концентрации после подкожного введения 6-ти еженедельных доз 1800 мг препарата Дарзалекс при комбинированной терапии были сходны с таковыми при монотерапии препаратом Дарзалекс в дозе 1800 мг.

У пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток, воздействие даратумумаба в исследовании в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (ММУ3014) было аналогичным таковому при монотерапии, с максимальным средним значением  $C_{trough}$  (цикл 3, день 1, до введения дозы)  $\pm$  SD  $526 \pm 209$  мкг/мл после введения Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного применения в рекомендуемой дозе 1800 мг (еженедельно в течение 8 недель, дважды в неделю в течение 16 недель, затем ежемесячно).

У пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, у которых аутологичная трансплантация стволовых клеток не планировалась в качестве начальной терапии или которые не являлись кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток, доза даратумумаба в исследовании, проведенном в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (ММУ3019), была такой же, как при монотерапии и других комбинированных методах лечения, при соблюдении аналогичного режима дозирования, с максимальной эффективностью (цикл 3 В 1-й день перед введением дозы) среднее значение  $\pm$  SD составило  $407 \pm 183$  мкг/мл после рекомендованного введения рекомендованной дозы 1800 мг препарата Дарзалекс в подкожной лекарственной форме (еженедельно в течение 6 недель, три раза в неделю в течение 18 недель, затем ежемесячно).

У пациентов с множественной миеломой в исследовании применения комбинированной терапии с помалидомидом и дексаметазоном (ММУ3013) экспозиция даратумумаба являлась сопоставимой с таковой при монотерапии, при этом среднее значение максимальной остаточной концентрации ( $C_{trough}$ ; цикл 3, день 1, до введения дозы) составляло  $537 \pm 277$  мкг/мл после применения подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс в рекомендуемой дозе 1800 мг (1 раз в неделю в течение 8-ми недель, затем 1 раз в 2 недели в течение 16-ти недель и далее 1 раз в месяц).

У пациентов с вялотекущей множественной миеломой высокого риска в исследовании применения даратумумаба в качестве монотерапии (SMM3001) было аналогичным таковому при монотерапии множественной миеломы с максимальным средним значением  $C_{trough}$  (цикл 3, день 1, до введения дозы)  $\pm$  SD  $654 \pm 243$  мкг/мл после применения препарата Дарзалекс в подкожной лекарственной форме в рекомендуемой дозе 1800 мг (еженедельно в течение 8 недель, дважды в неделю в течение 16 недель, затем ежемесячно).

У пациентов с AL амилоидозом в исследовании применения комбинированной терапии АМУ3001 значение максимальной остаточной концентрации ( $C_{trough}$ ; цикл 3, день 1, до введения дозы) являлось сопоставимым с таковым при множественной миеломе, при этом среднее значение составляло  $597 \pm 232$  мкг/мл после применения подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс в рекомендуемой дозе 1800 мг (1 раз в неделю в течение 8-ми недель, затем 1 раз в 2 недели в течение 16-ти недель и далее 1 раз в месяц).

#### Абсорбция и распределение

При применении в рекомендуемой дозе 1800 мг у пациентов с множественной миеломой абсолютная биодоступность препарата Дарзалекс в подкожной лекарственной форме составляла 69 %, при этом скорость всасывания составляла  $0,012 \text{ час}^{-1}$ , а максимальная концентрация достигалась за 70-72 часа ( $T_{max}$ ). При применении в рекомендуемой дозе 1800 мг у пациентов с AL амилоидозом абсолютная биодоступность не оценивалась, скорость всасывания составляла  $0,77 \text{ день}^{-1}$  (коэффициент вариации - 8,31 %), а максимальная концентрация достигалась за 3 дня. Смоделированный средний расчетный показатель объема распределения для центрального компартмента ( $V_1$ ) у пациентов с множественной миеломой при монотерапии составляет 5,25 л (коэффициент вариации - 36,9 %), а для периферического компартмента ( $V_2$ ) - 3,78 л; при комбинированной терапии с помалидомидом и дексаметазоном смоделированный средний расчетный показатель объема распределения  $V_1$  составляет 4,36 л (коэффициент вариации - 28,0 %) и  $V_2$  - 2,80 л. У пациентов с AL амилоидозом смоделированный расчетный кажущийся объем распределения после подкожного применения составляет 10,8 л (коэффициент вариации - 3,1 %). Эти данные позволяют

предполагать, что даратумумаб главным образом распределяется в сосудистой системе с ограниченным распределением во внесосудистых тканях.

#### Биотрансформация и элиминация

Даратумумаб выводится путем параллельного линейного и нелинейного насыщаемого мишень-опосредованного клиренса. У пациентов с множественной миеломой при оценке с помощью популяционной фармакокинетической модели среднее значение клиренса даратумумаба при монотерапии составило 4,96 мл/ч (коэффициент вариации – 58,7 %), а при комбинированной терапии с помалидомидом и дексаметазоном – 4,32 мл/ч (коэффициент вариации – 43,5 %). У пациентов с AL амилоидозом кажущийся клиренс после подкожного применения составляет 210 мл/сутки (коэффициент вариации – 4,1 %).

У пациентов с множественной миеломой расчетное апостериорное среднее геометрическое на основе модели для периода полувыведения, ассоциированное с линейным выведением, составило 20,4 дня (коэффициент вариации – 22,4 %) при монотерапии и 19,7 дня (коэффициент вариации – 15,3 %) при применении даратумумаба в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном. У пациентов с AL амилоидозом расчетное апостериорное среднее геометрическое на основе модели для периода полувыведения, ассоциированное с линейным выведением, составило 27,5 дня (коэффициент вариации – 74,0 %). Для режима монотерапии и комбинированной терапии равновесное состояние достигается приблизительно через 5 месяцев после применения каждые 4 недели в рекомендуемой дозе и в рекомендованном режиме (1800 мг; 1 раз в неделю в течение 8 недель, затем каждые 2 недели в течение 16 недель и каждые 4 недели в дальнейшем).

Популяционный анализ фармакокинетики с использованием данных монотерапии и комбинированной терапии с применением подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс у пациентов с множественной миеломой, проводился с использованием данных по 487 пациентам, получавшим подкожную лекарственную форму препарата Дарзалекс, и 255 пациентам, получавшим даратумумаб внутривенно. Прогнозируемые показатели экспозиции представлены в Таблице 19. Показатели экспозиции даратумумаба были схожими у пациентов, получавших монотерапию препаратом Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного применения и комбинированную терапию.

**Таблица 19: Экспозиция даратумумаба при применении препарата Дарзалекс (1800 мг) подкожно или при монотерапии даратумумабом внутривенно (16 мг/кг) у пациентов с множественной миеломой**

| Фармакокинетические параметры | Циклы                                                          | Даратумумаб подкожно<br>Средние значения (5 <sup>ый</sup> ; 95 <sup>ый</sup> процентиля) | Даратумумаб внутривенно<br>Средние значения (5 <sup>ый</sup> ; 95 <sup>ый</sup> процентиля) |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| C <sub>trough</sub> (МКГ/мл)  | Цикл 1, первая доза                                            | 123 (36; 220)                                                                            | 112 (43; 168)                                                                               |
|                               | Цикл 2, последняя доза (C <sub>trough</sub> на день 1 Цикла 3) | 563 (177; 1063)                                                                          | 472 (144; 809)                                                                              |

|                                      |                        |                   |                   |
|--------------------------------------|------------------------|-------------------|-------------------|
| $C_{\max}$ (мкг/мл)                  | Цикл 1, первая доза    | 132 (54; 228)     | 256 (173; 327)    |
|                                      | Цикл 2, последняя доза | 592 (234; 1114)   | 688 (369; 1061)   |
| $AUC_{0-7 \text{ сут}}$ (мкг/мл×сут) | Цикл 1, первая доза    | 720 (293; 1274)   | 1187 (773; 1619)  |
|                                      | Цикл 2, последняя доза | 4017 (1515; 7564) | 4019 (1740; 6370) |

Популяционный анализ фармакокинетики с использованием информации о применении подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс в комбинированной терапии у пациентов с AL амилоидозом был проведен по данным, собранным у 211 пациентов. При применении в рекомендованной дозе 1800 мг ожидаемые концентрации даратумумаба были немного выше, но в целом находились в тех же границах, что и у пациентов с множественной миеломой.

Прогнозируемые показатели экспозиции для 526 пациентов с множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток, у которых применялся Дарзалекс в подкожной лекарственной форме в комбинированной терапии VRd представлены в Таблице 20.

**Таблица 20: Экспозиция даратумумаба при применении препарата Дарзалекс (1800 мг) подкожно в комбинированной терапии VRd у пациентов, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток**

| Фармакокинетические параметры         | Циклы                                                                 | Даратумумаб подкожно<br>Средние значения (5 <sup>ый</sup> ; 95 <sup>ый</sup> процентиля) |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| $C_{\text{trough}}$ (мкг/мл)          | Цикл 1, первая недельная доза                                         | 113 (66; 171)                                                                            |
|                                       | Цикл 2, последняя недельная доза (Цикл 3 День 1 $C_{\text{trough}}$ ) | 651 (413; 915)                                                                           |
| $C_{\max}$ (мкг/мл)                   | Цикл 1, первая недельная доза                                         | 117 (67; 179)                                                                            |
|                                       | Цикл 2, последняя недельная доза                                      | 678 (431; 958)                                                                           |
| $AUC_{0-7 \text{ сут}}$ (мкг/мл •сут) | Цикл 1, первая недельная доза                                         | 643 (322; 1027)                                                                          |
|                                       | Цикл 2, последняя недельная доза                                      | 4637 (2941; 6522)                                                                        |

Экспозиция даратумумаба при применении препарата Дарзалекс (1800 мг) у пациентов с AL амилоидозом представлена в таблице 21.

**Таблица 21: Экспозиция даратумумаба при применении препарата Дарзалекс (1800 мг) у пациентов с AL амилоидозом**

| Фармакокинетические параметры | Циклы               | Даратумумаб подкожно<br>Средние значения (5 <sup>ый</sup> ; 95 <sup>ый</sup> процентиля) |
|-------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| $C_{\text{trough}}$ (мкг/мл)  | Цикл 1, первая доза | 138 (86; 195)                                                                            |

|                                     |                                                                   |                   |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------|
|                                     | Цикл 2, последняя доза<br>(C <sub>trough</sub> на день 1 Цикла 3) | 662 (315; 1037)   |
| C <sub>max</sub> (мкг/мл)           | Цикл 1, первая доза                                               | 151 (88; 226)     |
|                                     | Цикл 2, последняя доза                                            | 729 (390; 1105)   |
| AUC <sub>0-7 сут</sub> (мкг/мл×сут) | Цикл 1, первая доза                                               | 908 (482; 1365)   |
|                                     | Цикл 2, последняя доза                                            | 4855 (2562; 7522) |

### Особые группы пациентов

#### *Возраст и пол*

На основе популяционных анализов фармакокинетики у пациентов (в возрасте 33-92 лет), получающих монотерапию или различные варианты комбинированной терапии, возраст не оказывал статистически значимого влияния на фармакокинетику даратумумаба. Коррекция дозы с учетом возраста пациента не требуется.

Пол оказывает статистически значимое влияние на фармакокинетику у пациентов с множественной миеломой, но не у пациентов с AL амилоидозом. Отмечалась несколько повышенная экспозиция у женщин по сравнению с мужчинами, однако различие по экспозиции не расценивается как клинически значимое. Коррекция дозы с учетом пола пациента не требуется.

#### *Почечная недостаточность*

Формальных исследований по применению подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. Популяционные анализы фармакокинетики проводились на основе ранее полученных данных по функции почек у пациентов с множественной миеломой, получавших монотерапию препаратом Дарзалекс, а также у пациентов с множественной миеломой или AL амилоидозом, получавших различные варианты комбинированной терапии. Клинически значимых различий экспозиции даратумумаба между пациентами с нарушениями функции почек и пациентами с нормальной функцией почек не отмечалось.

#### *Печеночная недостаточность*

Формальных исследований по применению подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс у пациентов с нарушением функции печени не проводилось. Проводились популяционные анализы фармакокинетики с участием пациентов с множественной миеломой, получавших подкожную лекарственную форму препарата Дарзалекс в виде монотерапии, а также с участием пациентов с множественной миеломой или AL амилоидозом, получавших различные варианты комбинированной терапии. Клинически значимых различий по экспозиции даратумумаба при сравнении пациентов с нормальной функцией печени и пациентов с нарушением функции печени легкой степени не выявлено. В исследованиях участвовало слишком мало пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени для того, чтобы можно было сделать значимые выводы для данной популяции пациентов.

#### *Раса*

На основе популяционных анализов фармакокинетики у пациентов, получавших подкожную лекарственную форму препарата Дарзалекс в виде монотерапии и в различных вариантах комбинированной терапии, экспозиция даратумумаба была сходной для представителей различных рас.

#### *Масса тела*

Применение препарата Дарзалекс в подкожной лекарственной форме в фиксированной дозе 1800 мг в виде монотерапии обеспечивало достаточную экспозицию для подгрупп с различным показателем массы тела. У пациентов с множественной миеломой средний показатель  $C_{trough}$  на день 1 цикла 3 в подгруппе с меньшей массой тела ( $\leq 65$  кг) был на 60% выше, а в подгруппе с более высокой массой тела ( $>85$  кг) – на 12% ниже, чем в подгруппе даратумумаба для внутривенного введения. Однако коррекция дозы с учетом массы тела не требуется, поскольку изменение экспозиции не рассматривается как клинически значимое.

У пациентов с AL амилоидозом не наблюдалось значимых различий в показателе  $C_{trough}$  в зависимости от массы тела.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

#### Канцерогенность и мутагенность

Исследований на животных для определения канцерогенного потенциала даратумумаба не проводилось. Стандартные исследования генотоксичности и канцерогенности, как правило, не применимы к биологическим препаратам, поскольку крупные белки не способны диффундировать в клетки и не могут взаимодействовать с ДНК или хромосомным материалом.

#### Репродуктивная токсичность

Исследований на животных для оценки потенциальных эффектов даратумумаба в отношении репродуктивной функции или влияния на развитие плода не проводилось.

Не было обнаружено системной экспозиции гиалуронидазы у обезьян, которым вводили дозу 22000 ЕД/кг подкожно (в 12 раз больше дозы для человека), а также не было никаких эффектов на развитие эмбриона и плода у беременных мышей, которым в период органогенеза ежедневно подкожно вводили гиалуронидазу в дозе 330000 ЕД/кг, что в 45 раз больше дозы для человека.

Отсутствовали эффекты на пренатальное и постнатальное развитие вплоть до половой зрелости у потомства мышей, которым ежедневно с момента имплантации и до лактации подкожно вводили гиалуронидазу в дозе 990000 ЕД/кг, что в 134 раза больше дозы для человека.

#### Фертильность

Исследований на животных для оценки потенциального влияния на фертильность самцов или самок не проводилось.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Рекомбинантная человеческая гиалуронидаза  
L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат  
Сорбитол  
L-метионин  
Полисорбат-20  
Вода для инъекций

## **6.2. Несовместимость**

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

## **6.3. Срок годности (срок хранения)**

### Невскрытый флакон

3 года

### Подготовленный шприц с препаратом

Если шприц, содержащий препарат Дарзалекс, не используется незамедлительно, то его можно хранить в течение не более 24-х часов в холодильнике (при температуре 2-8°C), а затем в течение не более 12-ти часов при температуре 15-25°C и естественном освещении. Неиспользованный раствор в шприце необходимо утилизировать если он хранился более 24-х часов в холодильнике или более 12-ти часов при температуре 15-25°C.

Если шприц с раствором хранился в холодильнике, то перед применением необходимо подождать, пока температура раствора не сравняется с температурой окружающей среды.

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте. Не замораживать. Не встряхивать.

Перед вскрытием флакон может храниться при комнатной температуре и естественном освещении, в защищённом от попадания прямых солнечных лучей месте, на протяжении не более 24 часов. Не встряхивать.

Условия хранения подготовленного шприца с препаратом см. в разделе 6.3.

## **6.5. Характер и содержание упаковки**

По 15,0 мл раствора во флаконе из стекла I типа, укупоренном пробкой из бутилового каучука и алюминиевым колпачком с защитным диском из пластмассы. По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

## **6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

### Инструкции по обращению с раствором и его утилизации

Для предотвращения ошибок введения препарата важно проверять этикетки на флаконах, чтобы убедиться, что подготовленный и вводимый препарат представляет собой препарат Дарзалекс, раствор для подкожного введения, а не даратумумаб, концентрат для приготовления раствора для инфузий. Подкожная лекарственная форма

препарата Дарзалекс не предназначена для внутривенного введения и должна вводиться только подкожно.

Каждый флакон препарата Дарзалекс предназначен только для одноразового применения и поставляется в готовом к введению виде.

- Препарат Дарзалекс совместим с полипропиленом или полиэтиленом в составе шприца; полипропиленом, полиэтиленом или поливинилхлоридом (ПВХ) в наборах для подкожных инфузий; и с нержавеющей сталью в иглах для забора и инъекции препарата.
- Препарат Дарзалекс необходимо осмотреть на предмет наличия механических включений и изменения цвета перед введением, если раствор и контейнер позволяют это сделать. При наличии непрозрачных частиц, изменения цвета или других включений не следует использовать препарат.
- Извлеките флакон с препаратом Дарзалекс из холодильника ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ) и подождите, пока его температура не сравняется с температурой окружающей среды ( $15^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$ ). Перед вскрытием флакон может храниться при комнатной температуре и естественном освещении, в защищённом от попадания прямых солнечных лучей месте, на протяжении не более 24 часов. Не встряхивать.
- Подготовьте шприц для введения в контролируемых и подтвержденных асептических условиях.
- Чтобы не допустить тромбирования иглы, присоедините иглу для подкожной инъекции или набор для подкожной инфузии к шприцу непосредственно перед инъекцией.

#### *Хранение подготовленного шприца*

- Если шприц, содержащий препарат Дарзалекс, не используется незамедлительно, то его можно хранить в течение не более 24-х часов в холодильнике (при температуре  $2-8^{\circ}\text{C}$ ), а затем в течение не более 12-ти часов при температуре  $15-25^{\circ}\text{C}$  и естественном освещении. Неиспользованный раствор в шприце необходимо утилизировать если он хранился более 24-х часов в холодильнике или более 12-ти часов при температуре  $15-25^{\circ}\text{C}$ .

Если шприц с раствором хранился в холодильнике, то перед применением необходимо подождать, пока температура раствора не сравняется с температурой окружающей среды.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств-членов Евразийского экономического союза.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация  
ООО «Джонсон & Джонсон»  
121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2  
Тел.: +7 (495) 755 83 57  
Факс: +7 (495) 755 83 58  
Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории**

## Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*

ООО «Джонсон & Джонсон»

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

*Республика Казахстан*

ТОО «Johnson & Johnson Kazakhstan»

Казахстан, 050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, дом 42, блок 23А

Тел.: +7 (727) 356 88 11

Факс: +7 (727) 356 88 13

Эл. почта: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

## 8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

## 9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

## 10. УСТАНОВЛЕНИЕ ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫХ МЕР

Данный лекарственный препарат зарегистрирован с установлением дополнительных требований. По показаниям «применение у взрослых в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном для терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой» и «применение у взрослых в качестве монотерапии для лечения пациентов с тлеющей (асимптоматической) множественной миеломой высокого риска» ожидается представление дополнительных данных в течение 1 года. Министерство здравоохранения Российской Федерации будет проводить экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

Общая характеристика лекарственного препарата Дарзалекс доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) ([http://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](http://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC)).