

Даратумумаб в первой линии терапии пациентов с множественной миеломой

Поп В.П. к.м.н

**Главный военный клинический госпиталь
им. акад. Н.Н. Бурденко**

Москва, 2021

Раскрытие информации

Лектор: к.м.н., Поп В.П.,

Должность: заведующий отделением трансплантации костного мозга и высокодозной химиотерапии гематологического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ»

Данное научно-медицинское мероприятие поддерживается компанией Janssen, Фармацевтическим подразделением ООО «Джонсон & Джонсон». Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения лектора и внешнего научного комитета, которая не обязательно отражает точку зрения компании Janssen.

В презентациях обсуждается широкий круг научно-медицинских вопросов, которые могут выходить за рамки зарегистрированных в России показаний к применению. Janssen не рекомендует применять свои лекарственные препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по медицинскому применению.

Перед назначением лекарственных препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкциями по медицинскому применению. Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.

Данная информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Последующее распространение – исключительно с согласия лектора.

Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: Janssen

Критерии диагностики ММ (IMWG)

MGUS	Тлеющая ММ	Активная или симптоматическая ММ
<ul style="list-style-type: none">М протеин ≥ 30 г/лКлональные плазматические клетки в костном мозге $< 10\%$Нет нарушений, характерных для ММ	<ul style="list-style-type: none">М протеин ≥ 30 г/л (сыворотка) или ≥ 500 мг/24 ч (моча)Клональные плазматические клетки в костном мозге от $\geq 10\%$ до 60%Нет нарушений, характерных для ММ	<ul style="list-style-type: none">Исходное плазмоклеточное пролиферативное заболеваниеИ ≥ 1 SLiM-CRAB* критерий (нарушения, характерные для ММ)

***S**: (S – от sixty) 60% клональных плазматических клеток в костном мозге
Li: (Li – от light) соотношение СЛЦ сыворотки ≥ 100 (вовлеченные kappa-цепи) or $\leq 0,01$ (вовлеченные lambda-цепи)
M: MPT – выявление > 1 фокального очага поражения (> 5 мм)

C: повышение кальция (> 11 мг/дл или > 1 мг/дл выше, чем ВГН)

R: Почечная недостаточность - CrCl < 40 мл/мин или сывороточный креатинин > 2 мг/дл (> 177 мкмоль/л)

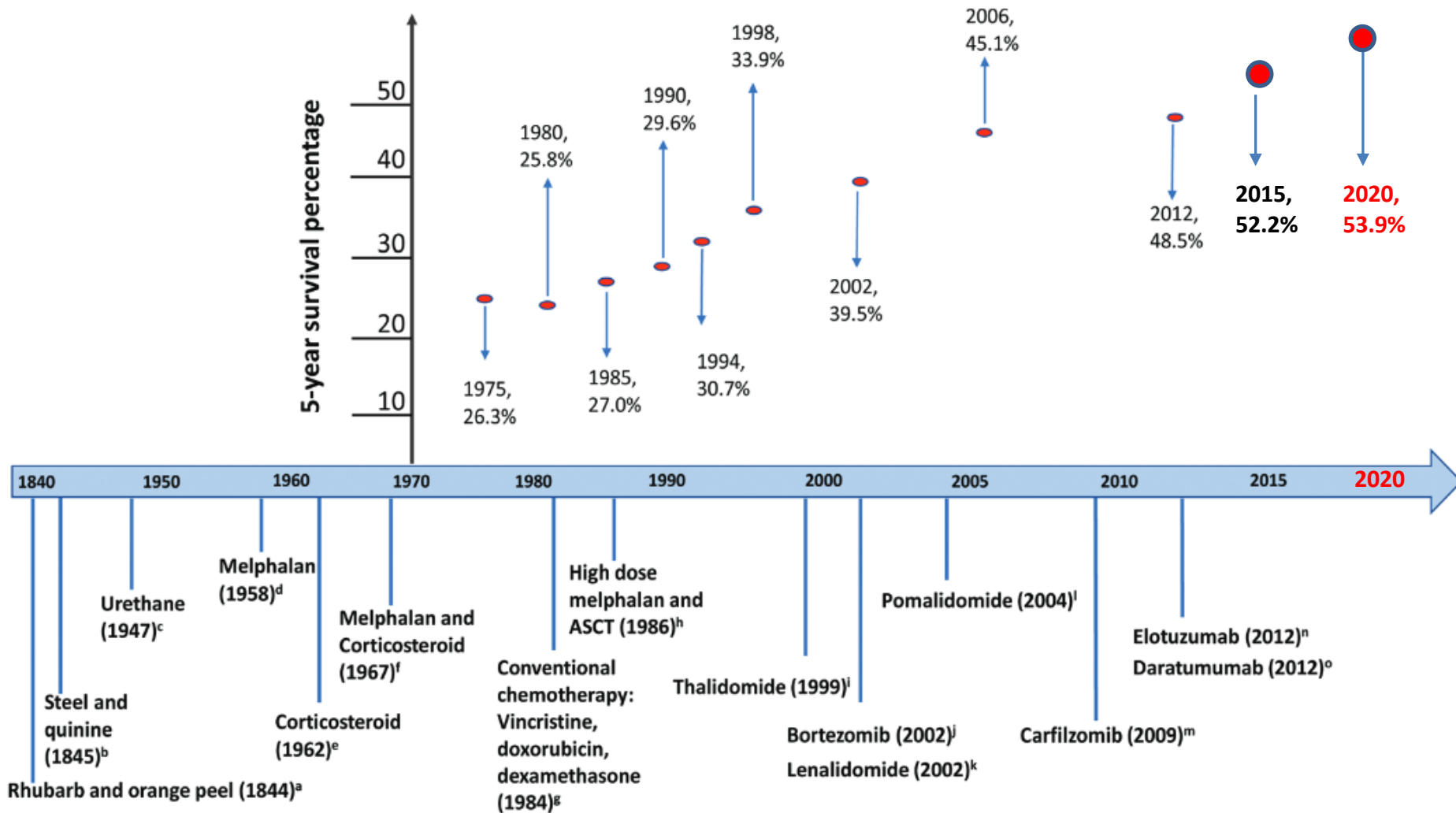
A: Анемия (Hb < 100 г/л или на 20 г/л меньше нижней границы нормы)

B: Поражения костей (≥ 1 литического поражения при R-графии, КТ или ПЭТ/КТ)

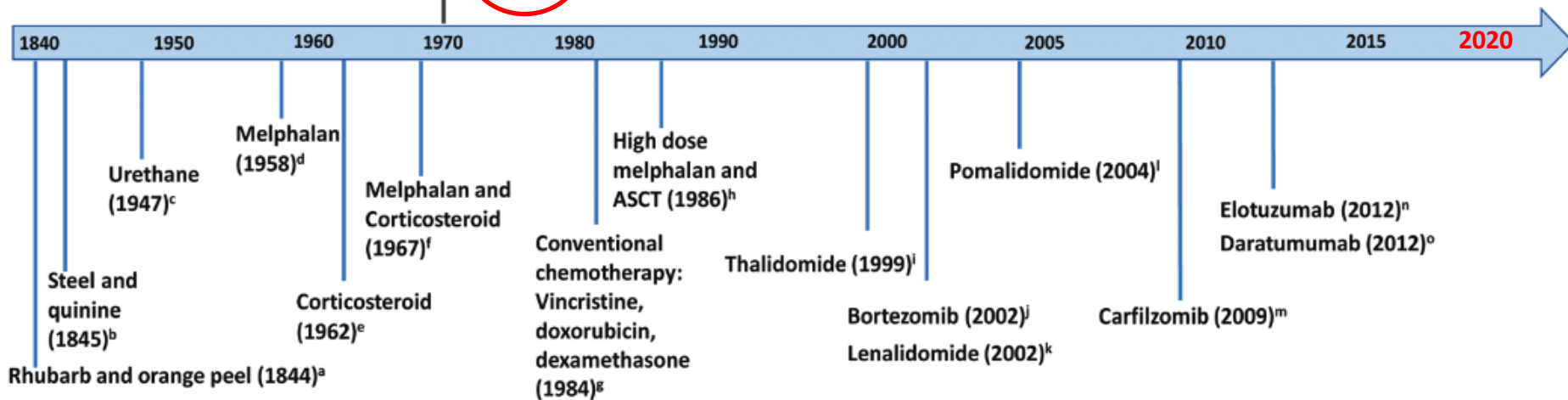
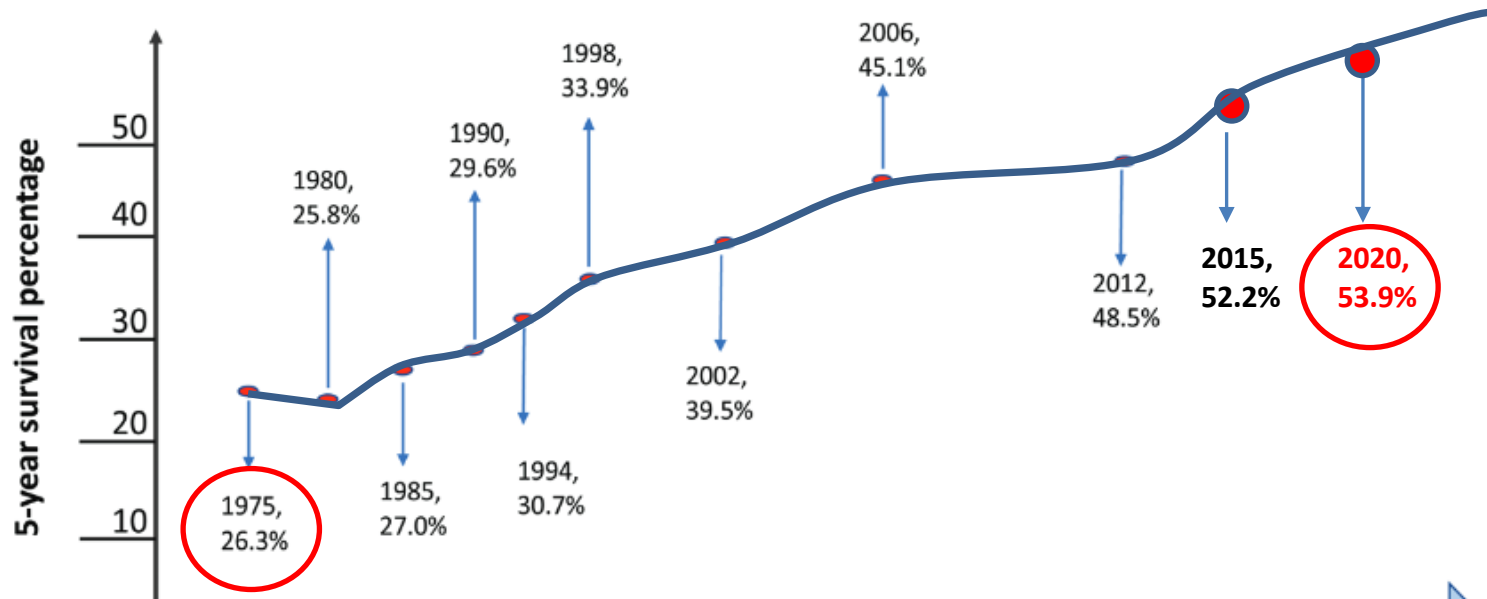
Клинико-биологические варианты плазмноклеточных заболеваний

ИНДОЛЕНТНЫЕ	АГРЕССИВНЫЕ	ВЫСОКОАГРЕССИВНЫЕ
Вялотекущая ММ низкого риска	ММ промежуточного и стандартного риска, вялотекущая ММ ультравысокого риска	Плазмноклеточный лейкоз
MGUS: не-IgM MGUS, IgM MGUS, MGUS с вовлечением легких цепей иммуноглобулинов	Вялотекущая ММ высокого риска	ММ высокого риска
Би- и триклональная гаммапатия (напр., IgGκ + IgGλ + IgAκ)	MGRS	Рецидивирующая и рефрактерная ММ
	Системный AL-амилоидоз	
	Экстрamedулярная ММ с мягкотканными плазмоцитомами	
	POEMS-синдром	

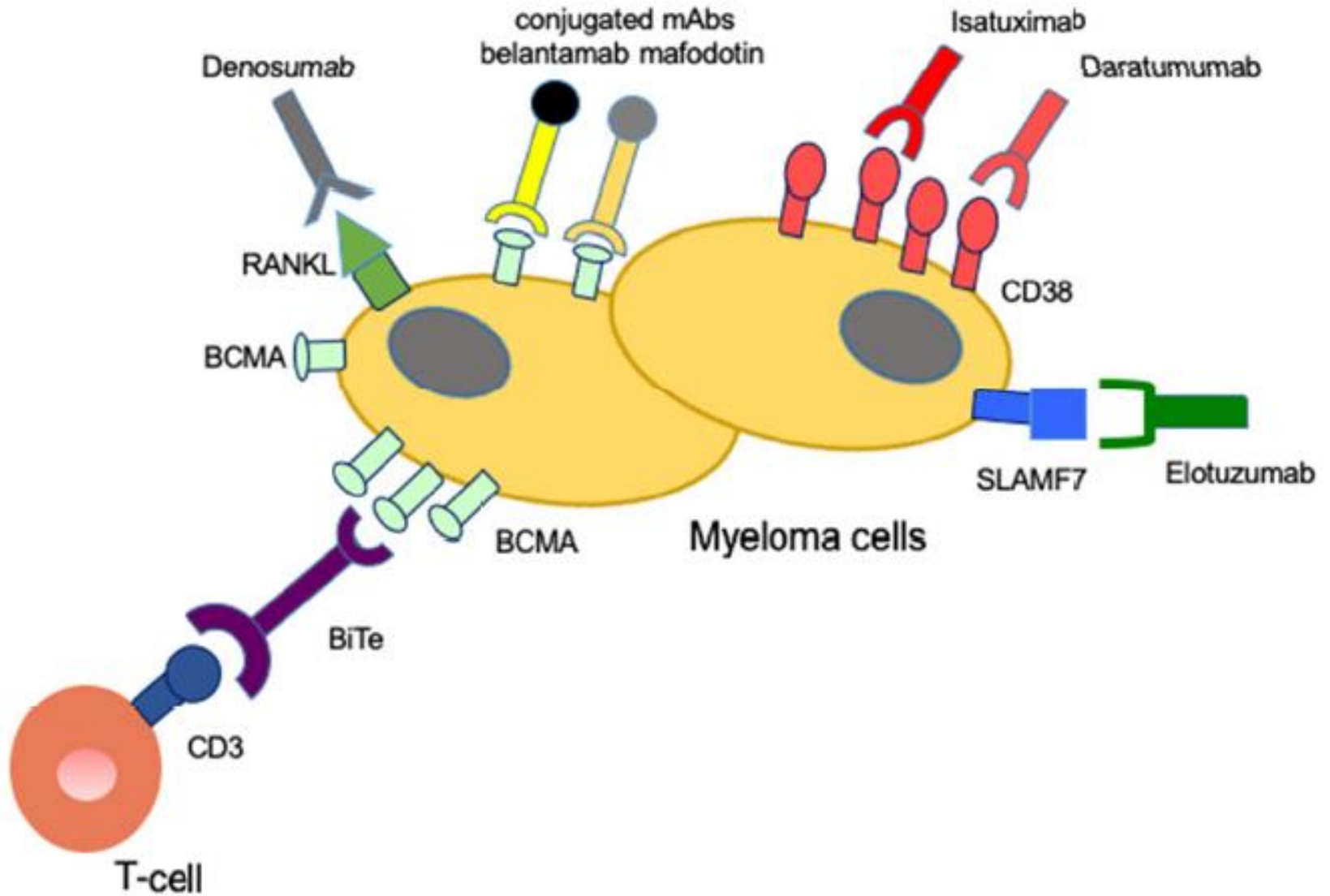
Улучшение 5-летней ОВ при ММ



Улучшение 5-летней ОВ при ММ

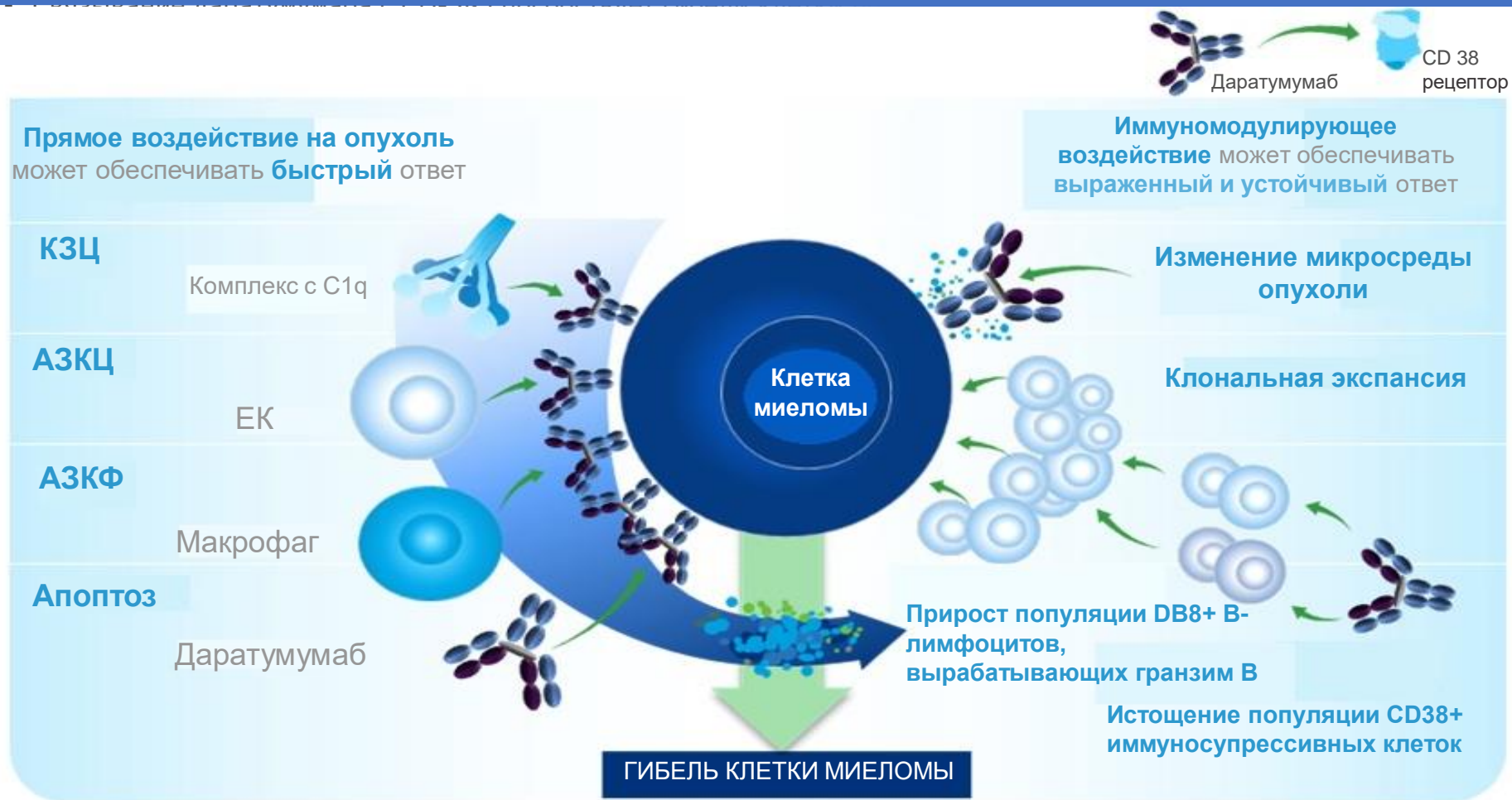


Антитела в терапии ММ



Даратумумаб: моноклональное антитело к CD38

- CD38 — это гликопротеин, который в больших количествах экспрессируется на поверхности подавляющего большинства миеломных клеток^{1,2}
- Даратумумаб представляет собой моноклональное антитело в виде человеческого иммуноглобулина G1 каппа, которое способно связываться с клетками, экспрессирующими CD-38



АЗКЦ — антителозависимая клеточная цитотоксичность, АЗКФ — антителозависимый клеточный фагоцитоз, КЗЦ — комплементзависимая цитотоксичность, ЕК — естественные киллеры.

1. Lin P, et al. *Am J Clin Pathol.* 2004;121(4):482-488; 2. Santonocito A, et al. *Leuk Res.* 2004;28(5):469-477;

3. de Weers M, et al. *J Immunol.* 2011;186(3):1840-1848; 4. Overdijk M, et al. *MAbs.* 2015;7(2):311-321;

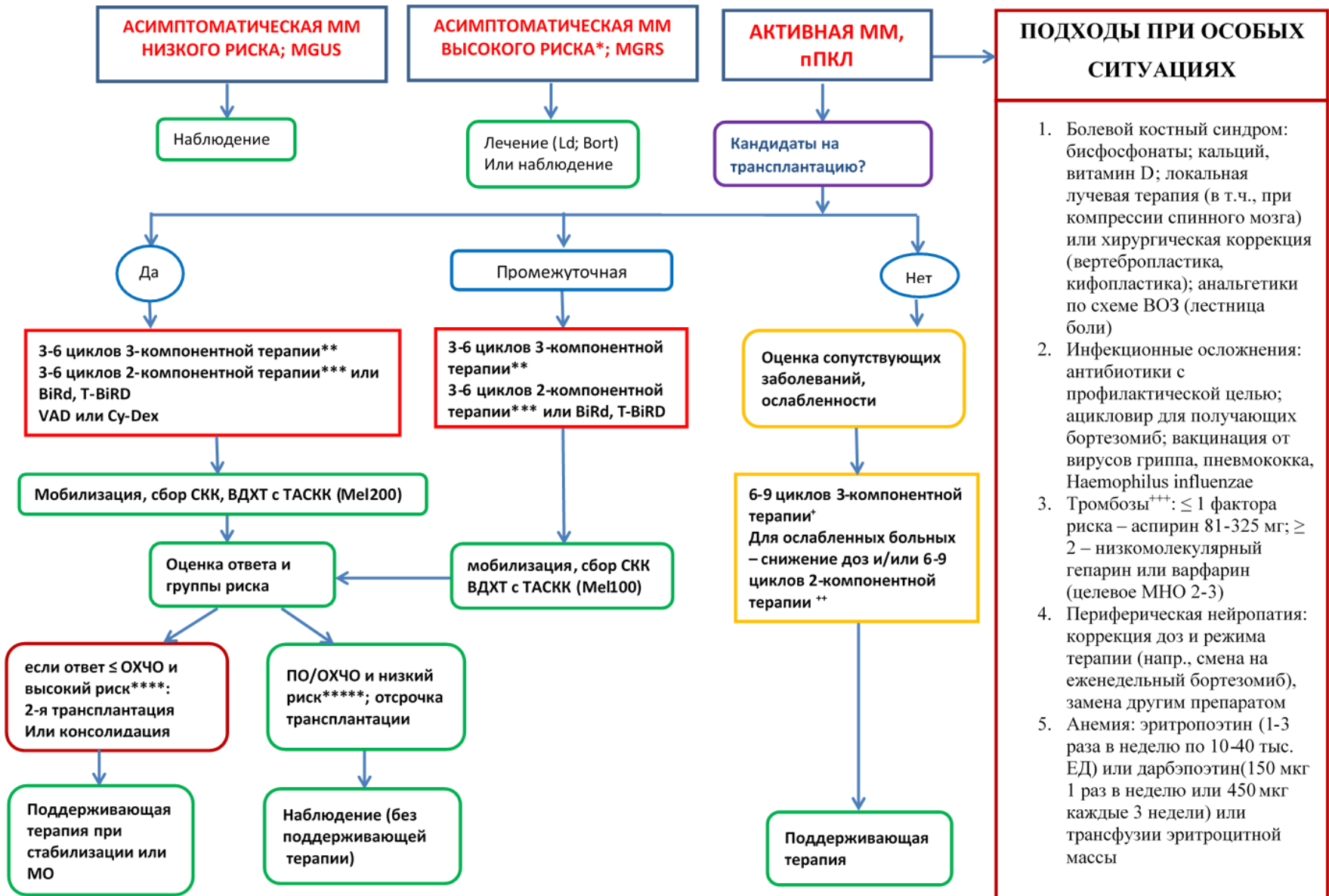
5. Krejcik J, et al. *Blood.* 2016. 128:384-394.

АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНЫХ БОЛЬНЫХ ММ



Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ГСК – гемопоэтические стволовые клетки; ММ – множественная миелома.

Алгоритм первой линии лечения больных с ММ



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ДАРАТУМУМАБА

D-VTd
1 линия
кандидаты
на ауто-ТГСК

Даратумумаб в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток

D-VMP/D-Rd
1 линия
не кандидаты
на ауто-ТГСК

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

D-Rd/D-Vd
2 линия

Даратумумаб в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном или в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с множественной миеломой, получивших, по крайней мере, одну предшествующую линию терапии

Dara-моно
3+ линия

Даратумумаб показан в качестве монотерапии у взрослых 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

SPECIAL ARTICLE

Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

M. A. Dimopoulos¹, P. Moreau², E. Terpos¹, M. V. Mateos³, S. Zweegman⁴, G. Cook⁵, M. Delforge⁶, R. Hájek⁷, F. Schjesvold^{8,9}, M. Cavo¹⁰, H. Goldschmidt¹¹, T. Facon¹², H. Einsele¹³, M. Boccadoro¹⁴, J. San-Miguel¹⁵, P. Sonneveld¹⁶ & U. Mey¹⁷, on behalf of the EHA Guidelines Committee* and ESMO Guidelines Committee*

Рекомендации: пациенты с вялотекущей (тлеющей) множественной миеломой (ВММ) или ВВММ

- При ВММ по-прежнему рекомендуется выжидательная тактика

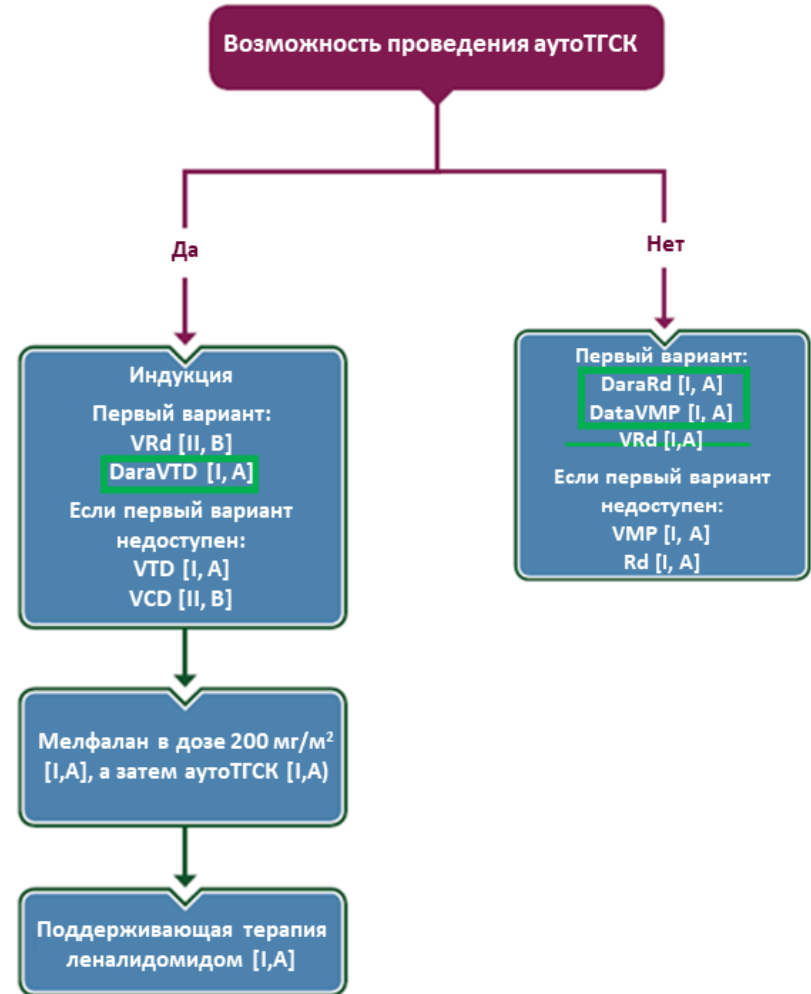
- У **пациентов в возрасте <70 лет без сопутствующих заболеваний** — индукционная терапия с последующей терапией мелфаланом в высоких дозах (HMD) и аутоТГСК [I, A]
- Индукционная терапия перед аутоТГСК
 - **Режим терапии DaraVTD** [I,A] более эффективен, чем VTD, и является новым стандартом лечения [I,A]
 - VRd обеспечивает наилучший профиль соотношения риска и пользы, но не одобрен EMA [II, B].
- HMD — доза 200 мг/м², представляет собой стандартный режим кондиционирования перед аутоТГСК
- Консолидирующая терапия после аутоТГСК — еще не признана стандартом лечения
- Поддерживающая терапия
 - Леналидомид считается стандартной терапией у всех пациентов с ММ после аутоТГСК [I, A]
 - Бортезомиб можно назначать пациентам с заболеванием с высокой степенью риска [II, B]

CASSIOPEIA

- Для **пациентов, которые не являются кандидатами на аутоТГСК**, предложены три новых стандарта лечения:
- **DaraRd** [I,A], **DaraVMP** [I,A], VRd [I,A]
- Когда DaraVMP и DaraRd недоступны
 - VRd — предпочтительный вариант для пациентов в хорошем физическом состоянии [I, A]
 - Rd и VMP могут быть рассмотрены для лечения пациентов, которые не могут получать предыдущие схемы терапии [I, A]

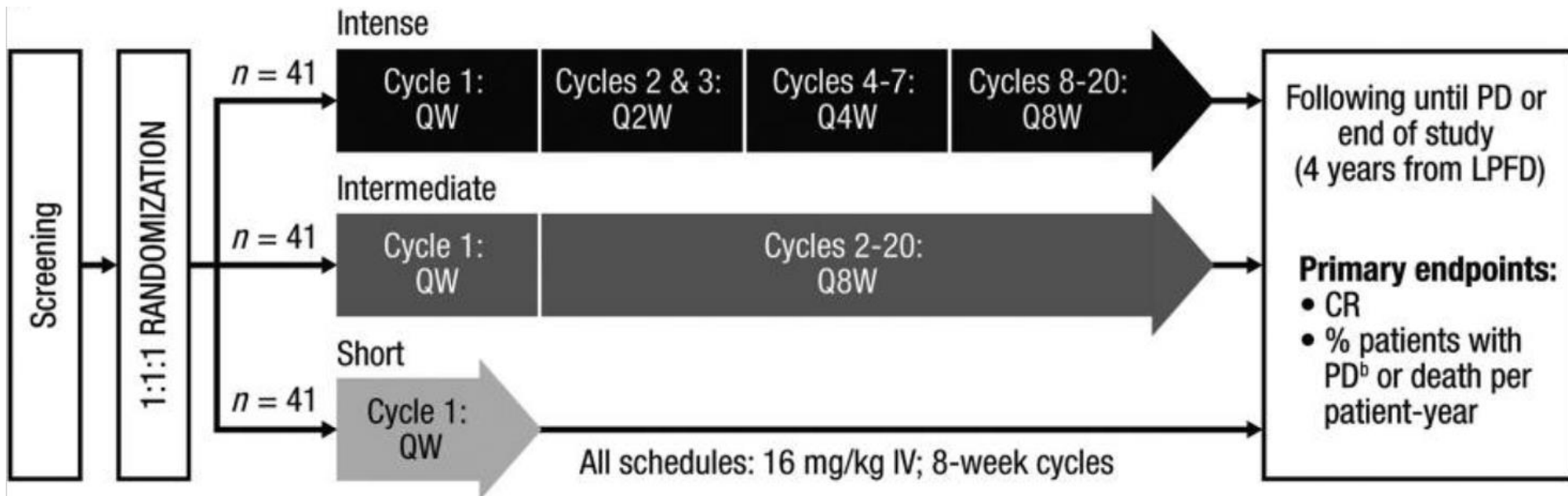
MAIA, ALCYONE

HMD — мелфалан в высоких дозах

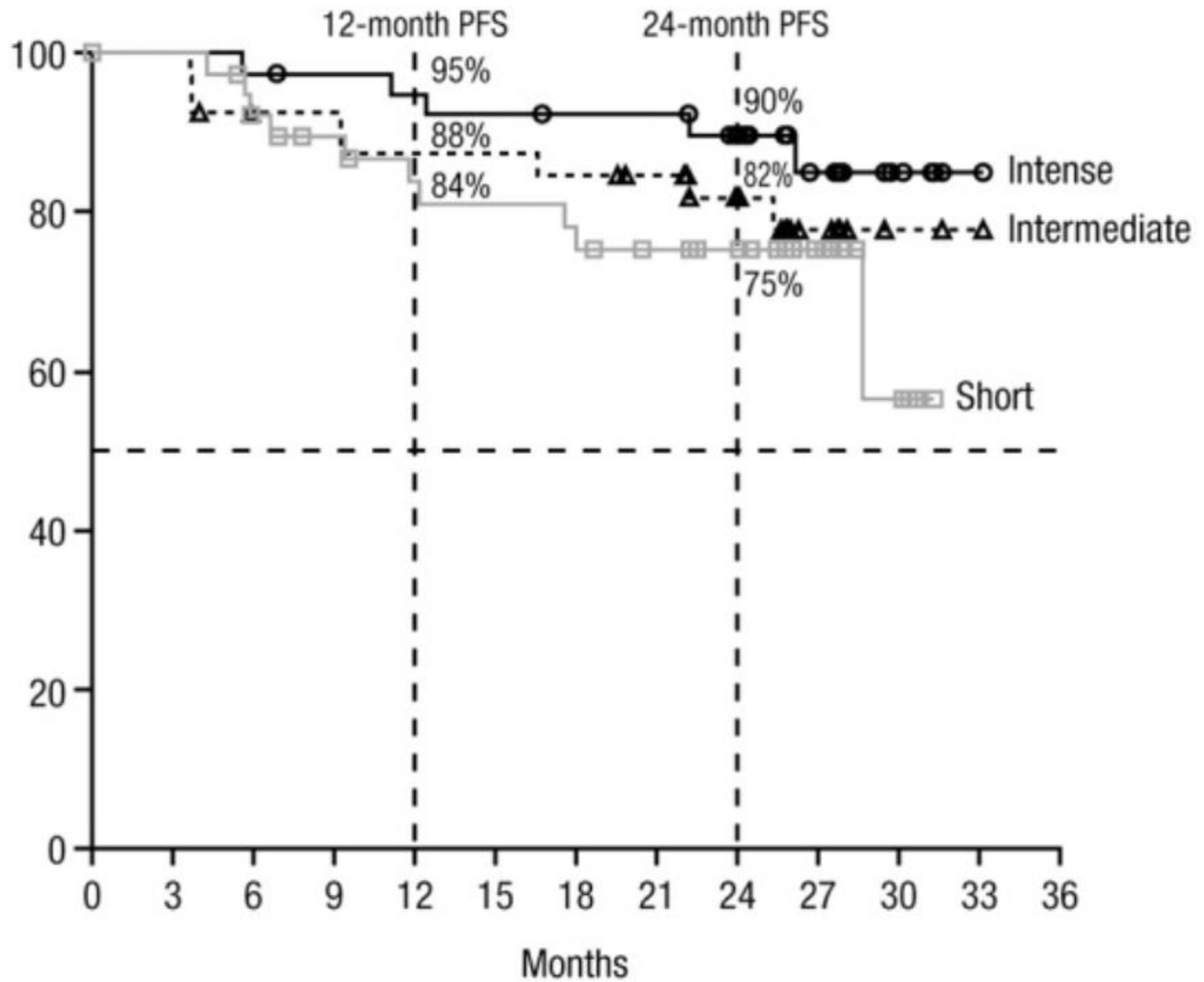


Роль даратумумаба в терапии тлеющей ММ

- Монотерапия даратумумабом для пациентов с тлеющей ММ промежуточного или высокого риска:
рандомизированное открытое многоцентровое исследование 2-й фазы (CENTAURUS), NCT02316106: ВБП в зависимости от интенсивности дара-терапии



CENTAURUS: ВБП



Вторая линия терапии ММ после даратумумаба



Dimopoulos, Meletios A., et al. "Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *HemaSphere* 5.2 (2021).

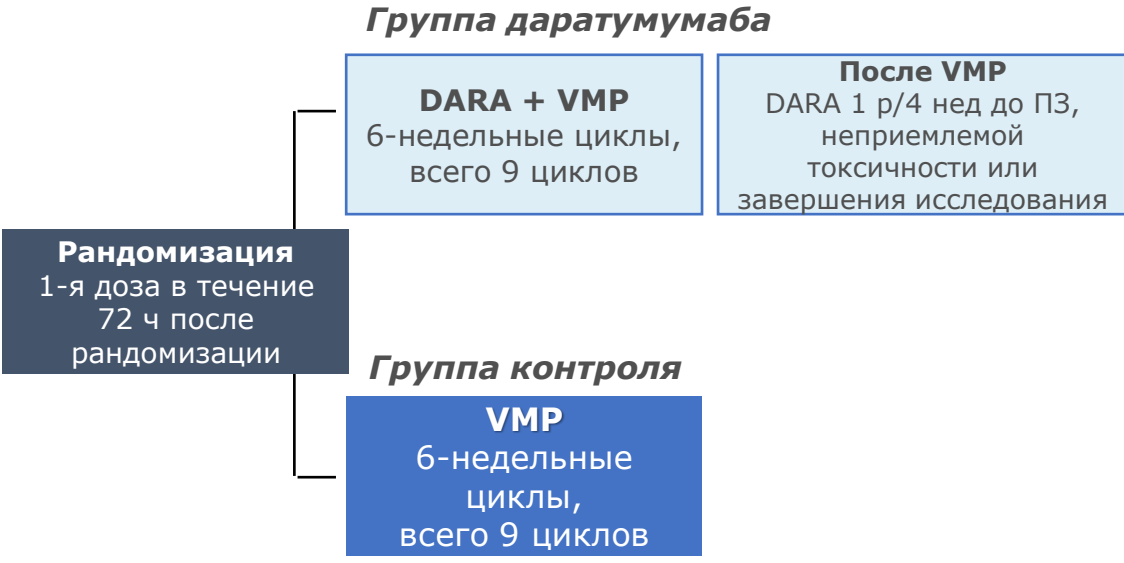
**Обзор исследований по использованию
даратумаба в первой линии ММ:
ALCYONE (схема D-VMP)
MAIA (схема DRd)**

Исследование с оценкой применения даратумумаба в комбинации **D-VMP** при ММ в первую линию терапии (ALCYONE)

Многоцентровое рандомизированное открытое исследование III фазы с активным контролем

- Основные критерии включения**
- ВДММ с невозможностью трансплантации
 - Hb $\geq 7,5$ г/дл
 - АКН $\geq 1,0 \times 10^9$ /л
 - Тромбоциты $\geq 70 \times 10^9$ /л (если $< 50\%$ ядерных клеток костного мозга приходилось на плазматические клетки; в противном случае тромбоциты $> 50 \times 10^9$ /л)
 - АСТ или АЛТ $\leq 2,5 \times$ ВГН, билирубин $\leq 1,5$ ВГН
 - CrCl ≥ 40 мл/мин
 - Функциональный статус по шкале ECOG 0-2 балла
 - Отсутствие периферической нейропатии ≥ 2 -й степени тяжести

Фаза скрининга (-21 день)



Набор пациентов проводился в период с 9 февраля 2015 г. по 14 июля 2016 г. на базе 162 центров в 25 странах Северной и Южной Америки, Европы и Азиатско-Тихоокеанского региона

Первичная конечная точка	Выживаемость без прогрессирования (ВБП)	
Вторичные конечные точки	<ul style="list-style-type: none"> • ОЧО • Частота ответа \geqОХНО • Частота ответа \geqПО 	<ul style="list-style-type: none"> • МОБ (отсутствие; 10^{-5}) • ОБ • Безопасность

АКН — абсолютное количество нейтрофилов, АСТ — аспаратаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, CrCl — клиренс креатинина, ECOG — Восточная объединенная онкологическая группа (Eastern Cooperative Oncology Group), Hb — гемоглобин, МОБ — минимальная остаточная болезнь, ОЧО — общая частота ответа, ОБ — общая выживаемость, VMP — бортезомиб, мелфалан и преднизон, ВГН — верхняя граница нормы.

Наиболее частые нежелательные явления (НЯ)*

Явления, n (%)	D-VMP (N = 346)		VMP (N = 354)	
	Все степени тяжести	Степени тяжести 3/4	Все степени тяжести	Степени тяжести 3/4
Гематологические НЯ				
Нейтропения	172 (49,7)	138 (39,9)	186 (52,5)	137 (38,7)
Тромбоцитопения	169 (48,8)	119 (34,4)	190 (53,7)	133 (37,6)
Анемия	97 (28,0)	55 (15,9)	133 (37,6)	70 (19,8)
Негематологические НЯ				
Периферическая сенсорная нейропатия	98 (28,3)	5 (1,4)	121 (34,2)	14 (4,0)
Диарея	82 (23,7)	9 (2,6)	87 (24,6)	11 (3,1)
Повышение температуры тела	80 (23,1)	2 (0,6)	74 (20,9)	2 (0,6)
Тошнота	72 (20,8)	3 (0,9)	76 (21,5)	4 (1,1)
Инфекции	231 (66,8)	80 (23,1)	170 (48,0)	52 (14,7)
Инфекция верхних дыхательных путей	91 (26,3)	7 (2,0)	49 (13,8)	5 (1,4)
Пневмония	53 (15,3)	39 (11,3)	17 (4,8)	14 (4,0)
Второе первичное злокачественное новообразование	8 (2,3)	НП	9 (2,5)	НП
Любая инфузионная реакция	96 (27,7)	15 (4,3)	НП	НП

НП — не применимо.

*НЯ любой степени тяжести у ≥ 20 % пациентов любой группы и нежелательные явления 3-й или 4-й степени тяжести у ≥ 10 % пациентов любой группы.

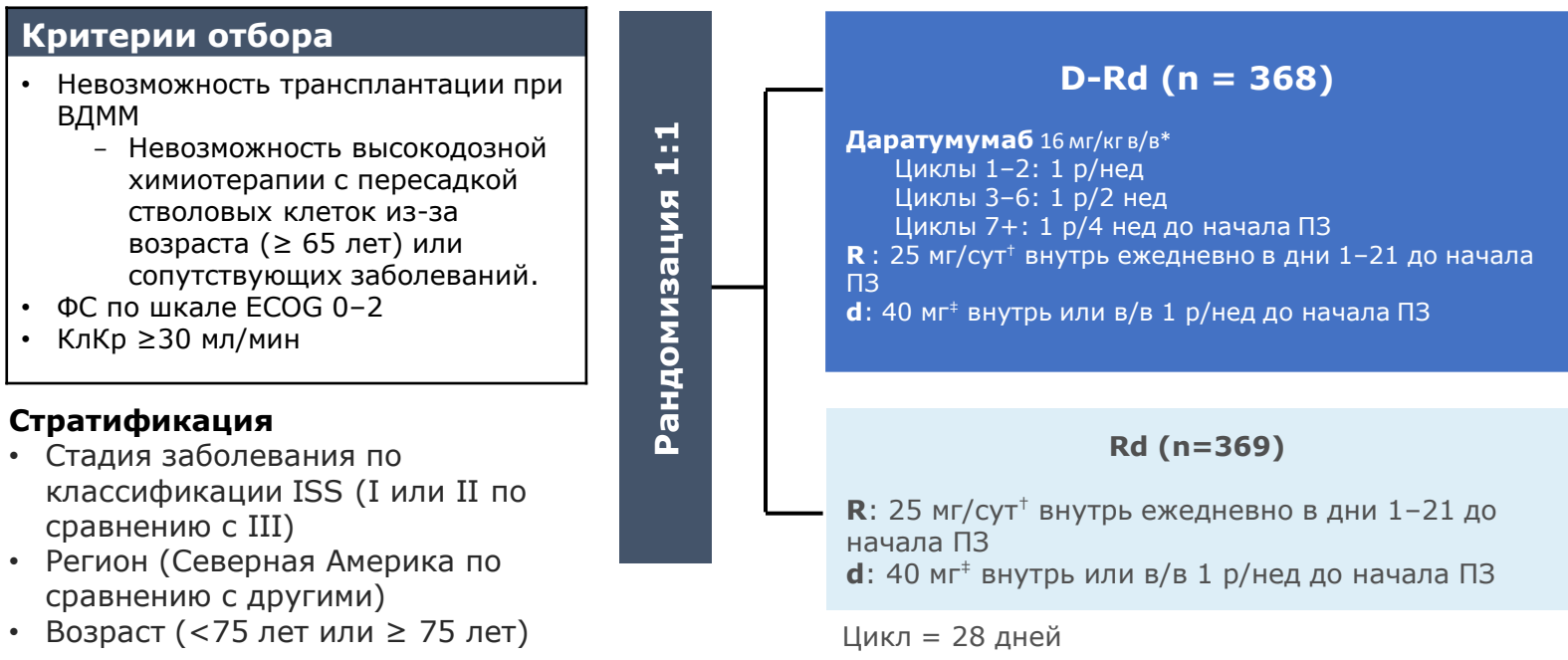
Исследование с оценкой применения даратумумаба в комбинации **D-VMP** при ММ в первую линию терапии (ALCYONE)

Выводы авторов

- Впервые доказано, что добавление даратумумаба к схеме VMP обеспечивает повышение ОВ у пациентов с ВДМБ с невозможностью трансплантации. По прошествии периода наблюдения, медиана которого составляла 40 месяцев, в группе лечения по данной схеме риск смерти был на 40 % ниже, чем в группе лечения по схеме VMP

Исследование с оценкой применения даратумумаба в комбинации **D-Rd** при множественной миеломе в первую линию терапии (MAIA)

Рандомизированное открытое исследование III фазы



Первичная конечная точка	<ul style="list-style-type: none"> Выживаемость без прогрессирования (ВБП)
Вторичные конечные точки	<ul style="list-style-type: none"> Время до прогрессирования ПО, сПО Частота МОБ-отрицательного статуса (СНП; 10^{-5}) ОВ ЧОО \geq ОХЧО ПрО Время до достижения ответа Безопасность

ПО — полный ответ, сПО — строгий полный ответ, ПрО — продолжительность ответа, ФС по шкале ECOG — функциональный статус по шкале ECOG; в/в — внутривенно, МОБ — минимальная остаточная болезнь, ЧОО — частота объективного ответа; ОВ — общая выживаемость, ПЗ — прогрессирование заболевания
 КлКр – клиренс креатинина

*Премедикация проводилась приблизительно за 1 час до каждого введения очередной дозы даратумумаба
[†] Пациентам с КлКр 30–50 мл/мин была рекомендована сниженная доза леналидомида (10 мг)
[‡] Пациентам в возрасте старше 75 лет или с ИМТ < 18,5 дексаметазон вводился в дозе 20 мг 1 р/нед.
 Fason T. et al, *N Engl J Med.* 2019;380(22):2104-2115.

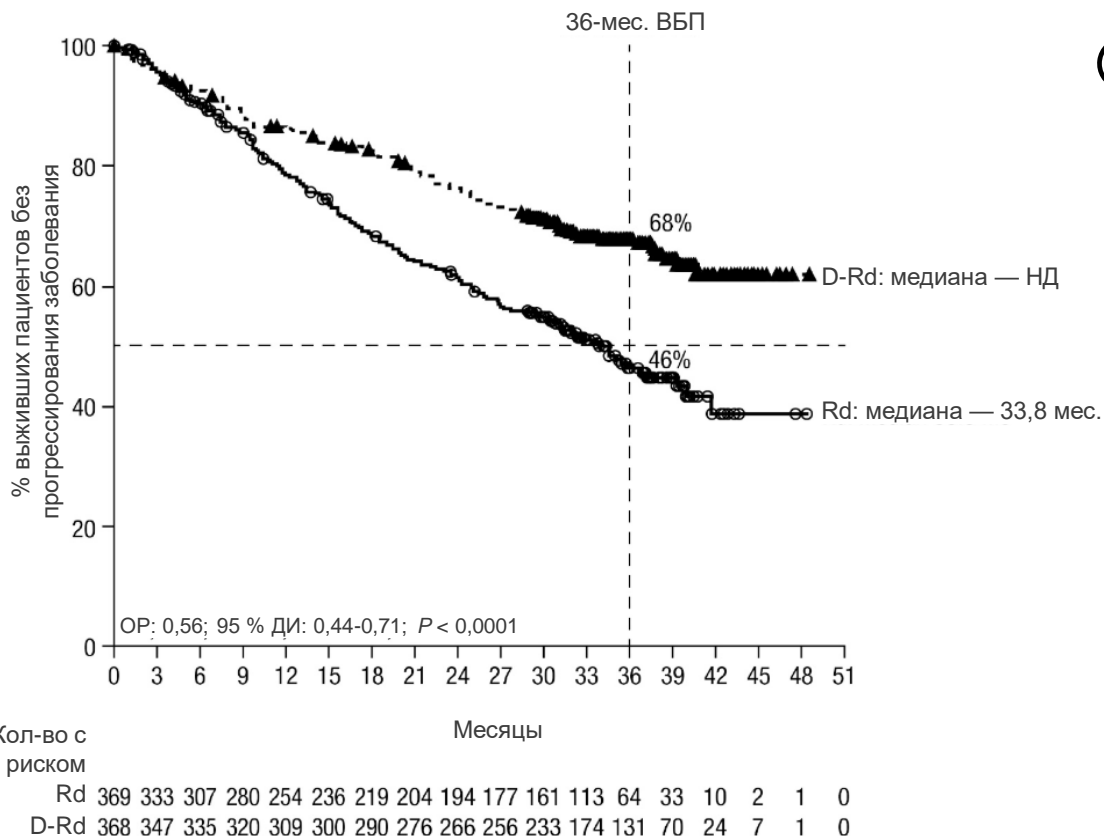
Демографические характеристики и исходные характеристики заболевания в выборке ИТТ*

Характеристики	D-Rd (n=368)	Rd (n=369)	Характеристики	D-Rd (n=368)	Rd (n=369)
Возраст, лет			Тип поддающегося измерению заболевания — кол-во (%)		
Медиана (диапазон)	73,0 (50–90)	74,0 (45–89)	IgG	225 (61,1)	231 (62,6)
Распределение — кол-во (%)			IgA	65 (17,7)	66 (17,9)
<65 лет	4 (1,1)	4 (1,1)	Другие ¶	9 (2,4)	10 (2,7)
65–<70 лет	74 (20,1)	73 (19,8)	Обнаружены только в моче	40 (10,9)	34 (9,2)
70–<75 лет	130 (35,3)	131 (35,5)	Обнаружены только свободные легкие цепи	29 (7,9)	28 (7,6)
≥ 75 лет	160 (43,5)	161 (43,6)	Цитогенетический профиль, н/общее количество (%)#		
ФС по шкале ECOG, n (%) [†]			Стандартный риск	271/319 (85,0)	279/323 (86,4)
0	127 (34,5)	123 (33,3)	Высокий риск	48/319 (15,0)	44/323 (13,6)
1	178 (48,4)	187 (50,7)	Медиана времени с момента установления диагноза множественной миеломы, месяцы (диапазон)	0,95 (0,1–13,3)	0,89 (0–14,5)
2 [‡]	63 (17,1)	59 (16,0)			
Стадия заболевания по классификации ISS, n (%) [§]					
I	98 (26,6)	103 (27,9)			
II	163 (44,3)	156 (42,3)			
III	107 (29,1)	110 (29,8)			

* ИТТ - выборка всех рандомизированных пациентов в соответствии с назначенным лечением (Intention-to-treat).

Выживаемость без прогрессирования

Обновленные данные о выживаемости без прогрессирования при лечении по схемам D-Rd и Rd в исследовании MAIA

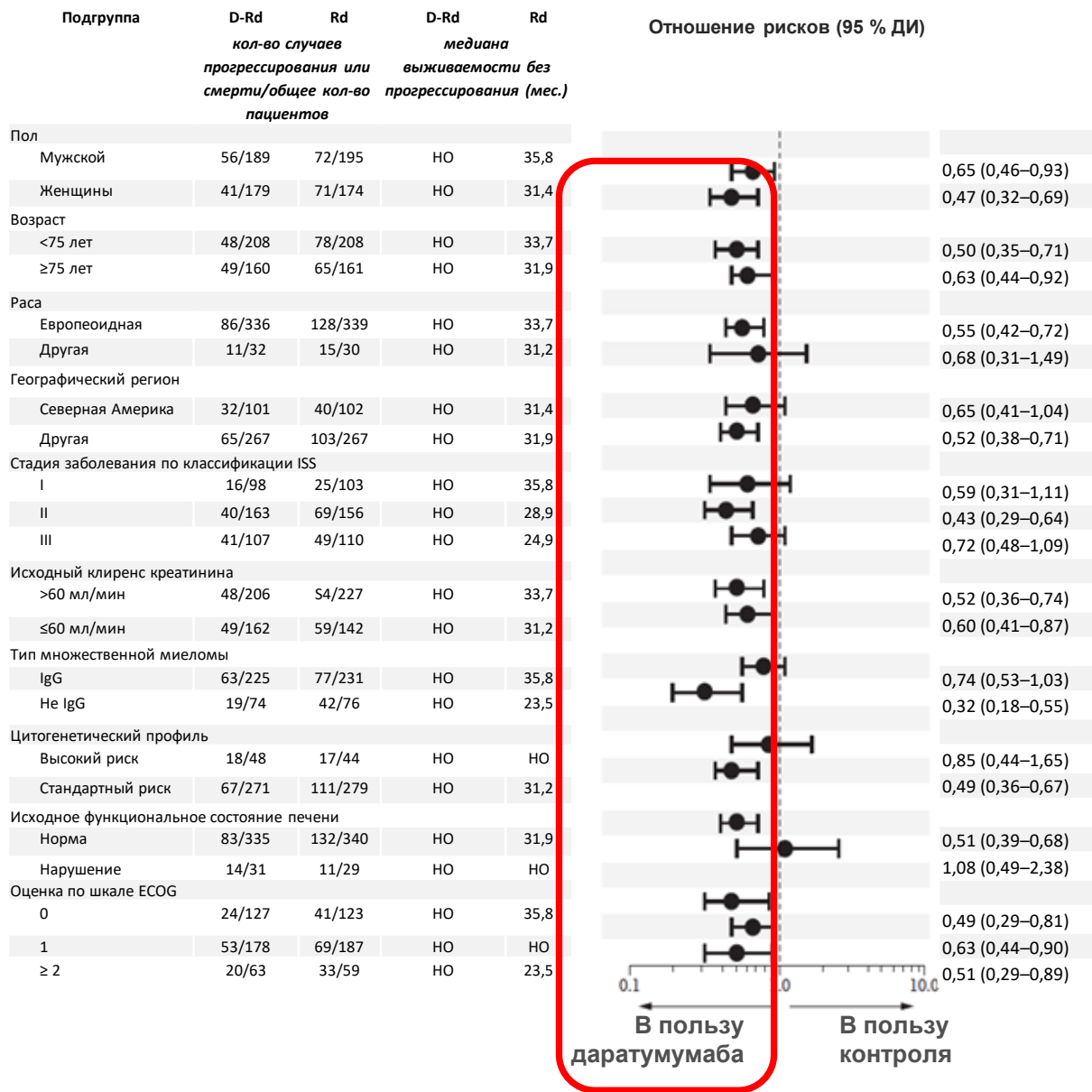


Медиана периода наблюдения: 36,4 мес.

- Медиана ВБП составляла:
 - D-Rd: НД
 - Rd: 33,8 мес.
- Превосходство схемы D-Rd над схемой Rd по степени возрастания ВБП наблюдалось во всех предварительно определенных подгруппах пациентов, за исключением пациентов с печеночной недостаточностью
- Медиана ВБП2 не была достигнута в группе лечения по схеме D-Rd и составляла 47,3 мес. в группе лечения по схеме Rd (ОР: 0,69; 95 % ДИ: 0,53-0,91; P = 0,0079)

НЯ — нежелательные явления, СНЯ — серьезные нежелательные явления.
*Пациент мог иметь несколько причин прекращения лечения.

Анализ ВБП по подгруппам пациентов в выборке ИТТ



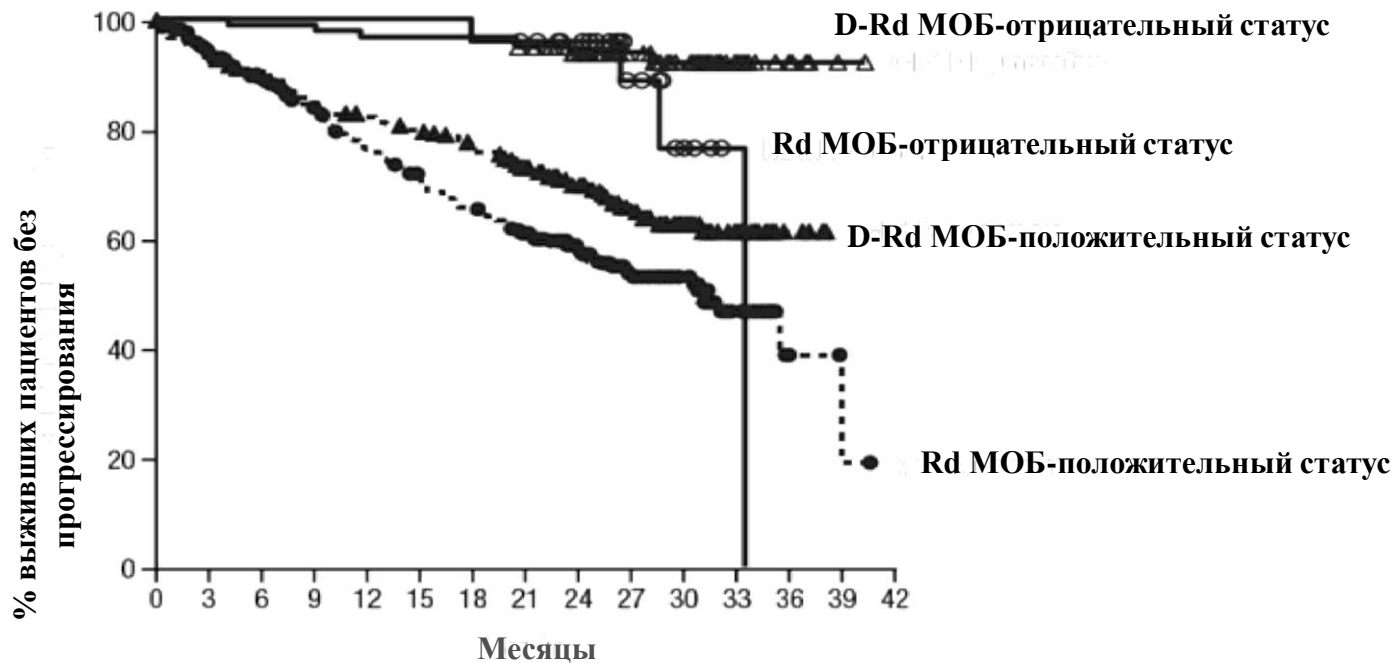
- Анализ ВБП в подгруппах, предусмотренных протоколом, подтверждает преимущество схемы с даратумумабом по сравнению с контрольной схемой во всех подгруппах за исключением пациентов с исходным нарушением функции печени.
- Преимущество в отношении ВБП сохранялось у пациентов ≥75 лет (OR = 0,63; 95 % ДИ: 0,44–0,92)

Эффективность: частота достижения ответа

Показатели ответа и ДО	D-Rd (n = 368)	Rd (n = 369)	P-величина
Общий ответ, n (%)	342 (93)	301 (82)	< 0,0001
Строгий ПО	120 (33)	51 (14)	< 0,0001
ПО	62 (17)	49 (13)	-
ОХЧО	113 (31)	103 (28)	-
Неполный ответ	47 (13)	98 (27)	-
Ответ \geq ОХЧО, n (%)	295 (80)	203 (55)	< 0,0001
Ответ \geq ПО, n (%)	182 (49)	100 (27)	< 0,0001
Медиана длительности ответа, мес.	Не достигнута	40,7	-

- Добавление даратумумаба к схеме Rd обеспечивало увеличение выраженности ответа: доля пациентов с достигнутым ответом \geq ПО и \geq ОХЧО повышалась

ВБП и МОБ статус в выборке ITT

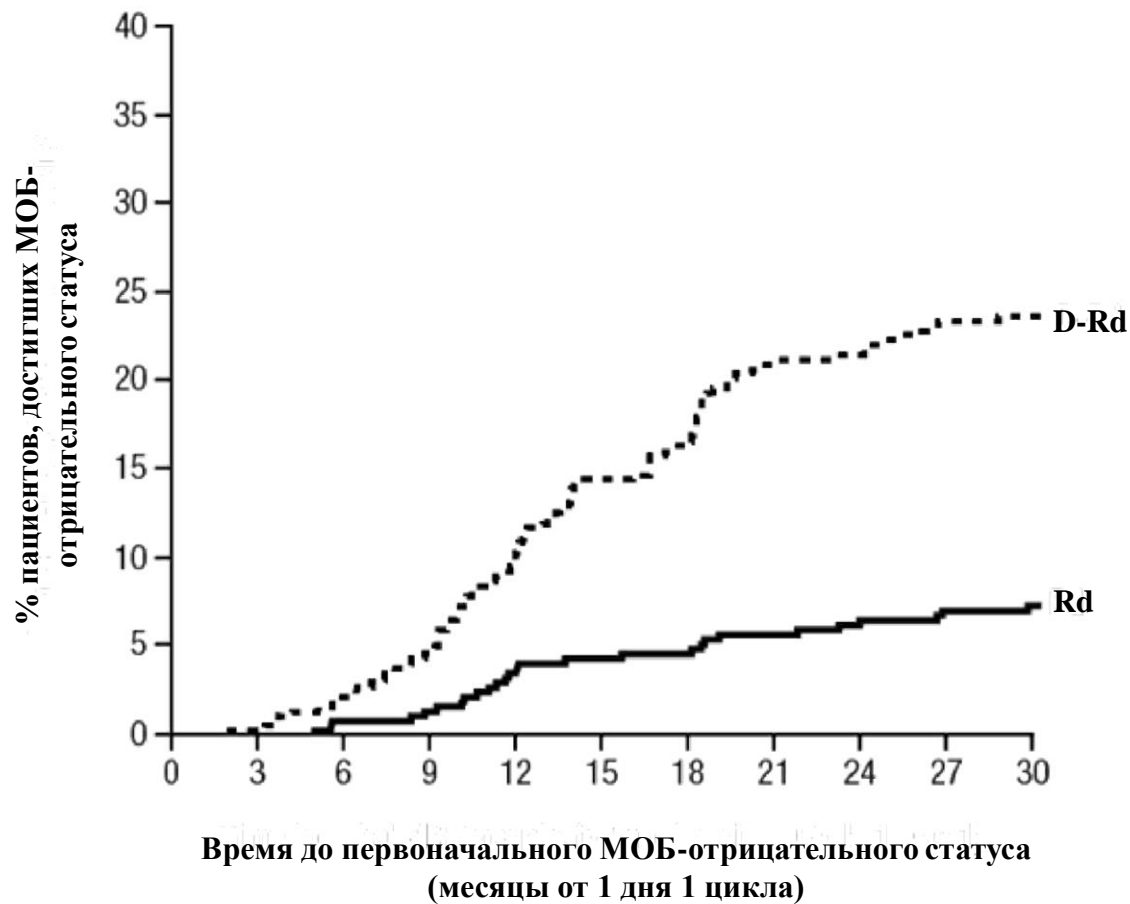


Кол-во в группе риска

Rd МОБ-отрицательный статус	27	27	27	27	27	27	27	25	21	12	5	1	0	0	0
D-Rd МОБ-отрицательный статус	89	89	88	88	86	86	86	84	70	55	33	12	5	1	0
Rd МОБ-положительный статус	342	305	280	253	227	209	192	175	128	82	45	17	3	2	0
D-Rd МОБ-положительный статус	279	258	247	232	223	214	204	187	133	91	53	23	6	0	0

- МОБ-отрицательный статус был ассоциирован с более длительной ВБП, по сравнению с МОБ-положительным статусом, независимо от исследуемой терапии
- Все пациенты с МОБ-отрицательным статусом имели \geq ПО

Скорость накопления МОБ-отрицательного статуса в выборке ИТТ

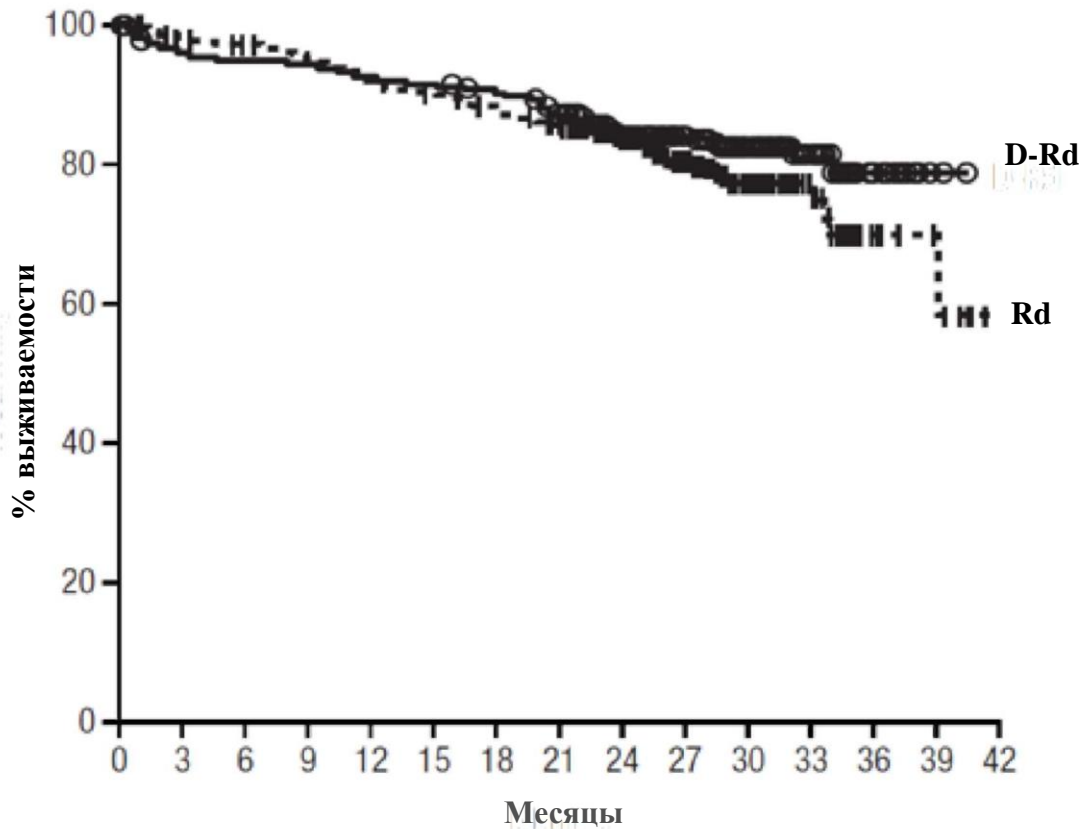


- Доля пациентов с МОБ-отрицательным статусом увеличивалась быстрее в группе D-Rd по сравнению с группой Rd

Общая выживаемость в выборке ИТТ



Медиана (диапазон) периода наблюдения: 28 (0,0–41,4) месяцев



- Всего 138 летальных исходов
 - D-Rd: 62% (16,8%)
 - Rd: 76 (20,6%)
- Медиана ОВ:
 - НД в обеих группах

Кол-во с
риском

Rd	369	350	344	337	325	318	308	297	232	161	94	37	11	6	0
D-Rd	368	350	346	344	338	334	328	312	241	175	114	47	15	2	0

Наиболее частые нежелательные явления и вторые первичные злокачественные новообразования на фоне терапии в выборке для анализа безопасности*

НЯ любой степени у >30% пациентов, либо степени 3 или 4 у >10% пациентов, n(%)	D-Rd (n=364)		Rd (n = 365)	
	Любая степень	Степень 3 или 4	Любая степень	Степень 3 или 4
Гематологические нежелательные явления				
Нейтропения	207 (56,9)	182 (50,0)	154 (42,2)	129 (35,3)
Анемия	126 (34,6)	43 (11,8)	138 (37,8)	72 (19,7)
Лейкопения	68 (18,7)	40 (11,0)	34 (9,3)	18 (4,9)
Лимфопения	66 (18,1)	55 (15,1)	45 (12,3)	39 (10,7)
Негематологические нежелательные явления				
Инфекции	314 (86,3)	117 (32,1)	268 (73,4)	85 (23,3)
Пневмония	82 (22,5)	50 (13,7)	46 (12,6)	29 (7,9)
Диарея	207 (56,9)	24 (6,6)	168 (46,0)	15 (4,1)
Запор	149 (40,9)	6 (1,6)	130 (35,6)	1 (0,3)
Утомляемость	147 (40,4)	29 (8,0)	104 (28,5)	14 (3,8)
Периферические отеки	140 (38,5)	7 (1,9)	107 (29,3)	2 (0,5)
Боль в спине	123 (33,8)	11 (3,0)	96 (26,3)	11 (3,0)
Общая слабость	117 (32,1)	16 (4,4)	90 (24,7)	13 (3,6)
Тошнота	115 (31,6)	5 (1,4)	84 (23,0)	2 (0,5)
Второе первичное злокачественное новообразование[†]	32 (8,8)	НП	26 (7,1)	НП
Второй первичный инвазивный рак	12 (3,3)	НП	13 (3,6)	НП
Инфузионные реакции	149 (40,9)	10 (2,7)	НП	НП

НП – не применимо.

*Выборка для анализа безопасности включала всех пациентов, получивших по крайней мере одну дозу исследуемого препарата.

[†] В плане статистического анализа вторичное злокачественное новообразование считалось нежелательным явлением, представляющим клинический интерес.

Facon T. et al, *N Engl J Med.* 2019;380(22):2104-2115.

Обновленные данные по безопасности

	D-Rd (n = 368)	Rd (n = 369)
НЯ 3-й или 4-й степени тяжести у ≥ 10 % пациентов		
Нейтропения	51%	35%
Лимфопения	15%	11%
Пневмония	15%	9%
Анемия	14%	21%
Лейкопения	11%	6%
Гипокалиемиа	10%	10%
Инфекции	36%	27%
Наиболее частые серьезные НЯ		
Пневмония	14%	9%

- Пациенты, прекратившие лечение в связи с НЯ:
 - D-Rd: 9%
 - Rd: 18%

Инфузионные реакции, ассоциированные с даратумумабом у ≥ 2 пациентов

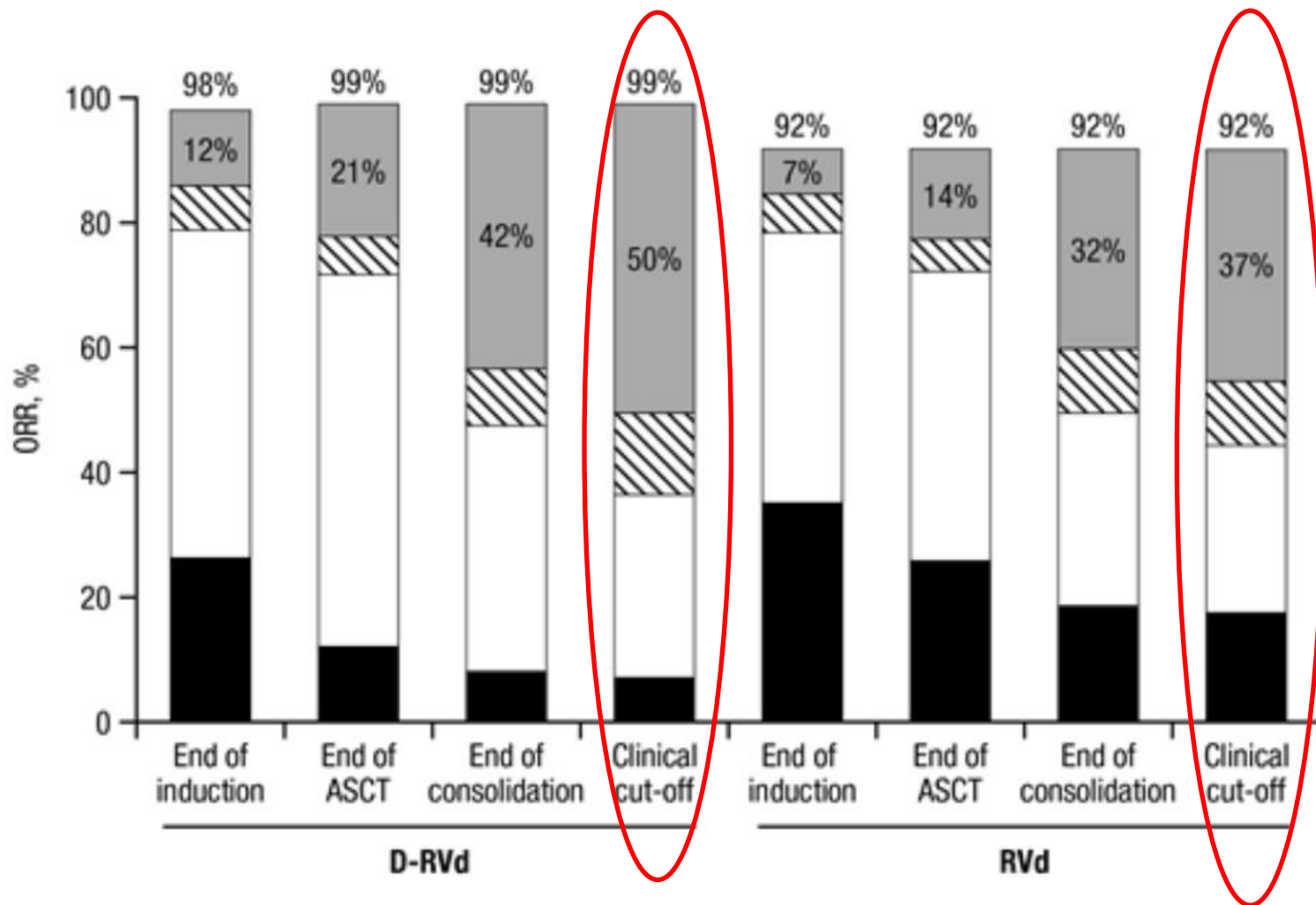
- Обычно возникают во время введения первой дозы (98,0% пациентов)
- Один пациент досрочно прекратил лечение даратумумабом после инфузионной реакции (гипертензия 4-й степени)

Нежелательные явления	D-Rd (n=364)		
	Любая степень	Степень 3	Степень 4
Любые инфузионные реакции, n (%)	149 (40,9)	9 (2,5)	1 (0,3)
Одышка	34 (9,3)	3 (0,8)	0
Кашель	27 (7,4)	0	0
Озноб	27 (7,4)	0	0
Артериальная гипертензия	12 (3,3)	2 (0,5)	1 (0,3)
Лихорадка	12 (3,3)	0	0
Тошнота	9 (2,5)	0	0
Першение в горле	9 (2,5)	0	0
Бронхоспазм	8 (2,2)	1 (0,3)	0
Головная боль	8 (2,2)	0	0
Неприятные ощущения в области грудной клетки	8 (2,2)	0	0
Ринорея	7 (1,9)	0	0
Рвота	7 (1,9)	0	0
Сыпь	7 (1,9)	0	0

Инфузионные реакции у ≥ 2 пациентов (продолжение)

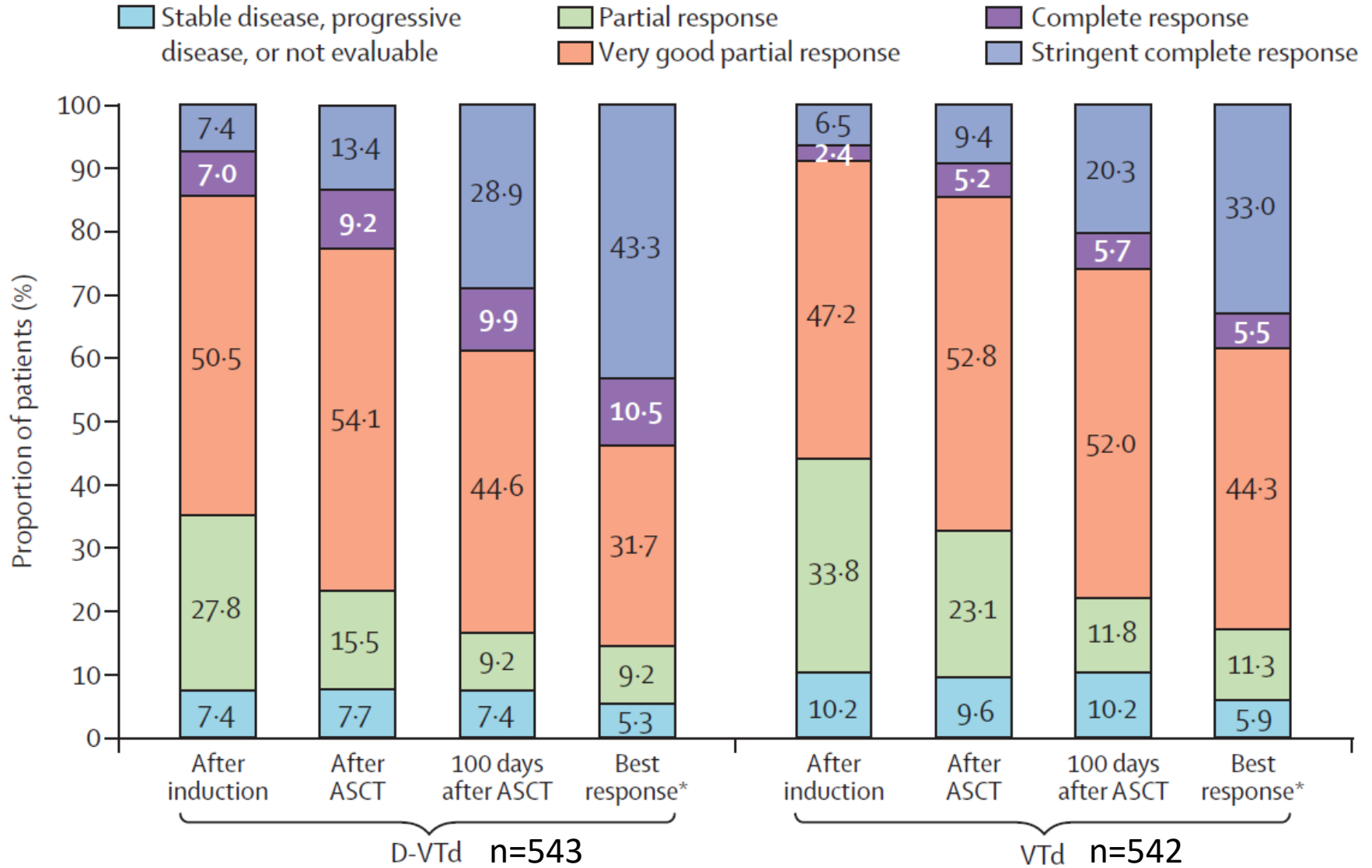
Нежелательные явления	D-Rd (n=364)		
	Любая степень	Степень 3	Степень 4
Артериальная гипотензия	6 (1,6)	0	0
Заложенность носа	6 (1,6)	0	0
Тахикардия	4 (1,1)	1 (0,3)	0
Сниженная сатурация кислородом	4 (1,1)	1 (0,3)	0
Чихание	4 (1,1)	0	0
Чувство стеснения в горле	4 (1,1)	0	0
Свистящие хрипы	4 (1,1)	0	0
Гиперемия кожных покровов	4 (1,1)	0	0
Гипоксия	3 (0,8)	2 (0,5)	0
Боль в ротоглотке	3 (0,8)	0	0
Приливы	3 (0,8)	0	0
Эритема	3 (0,8)	0	0
Гиперчувствительность	3 (0,8)	0	0
Общее недомогание	2 (0,5)	1 (0,3)	0
Тремор	2 (0,5)	0	0
Синусовая тахикардия	2 (0,5)	0	0
Слезотечение	2 (0,5)	0	0

Исследование II фазы GRIFFIN: D-RVd vs RVd (ASH 2019)

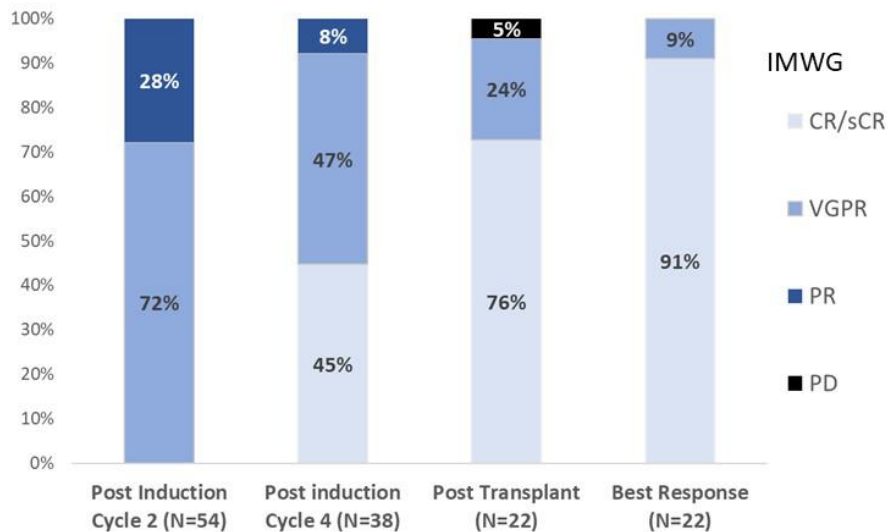
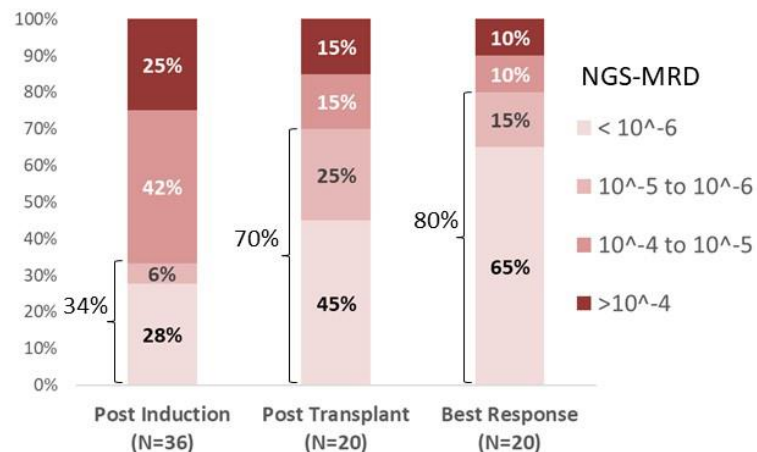


**Значительное увеличение строгого полного ответа
в группе D-RVd по сравнению с RVd**

CASSIOPEIA: D-VTd vs VTd, нарастание сПО



Dara-KRd в первой линии терапии ММ: увеличивается глубина МРБ и нарастает полный ответ



Другие исследования с даратумумабом при некоторых вариантах ММ/плазмноклеточных заболеваний

- Исследование III фазы AQUILA (NCT03301220) распределяет пациентов с тлеющей ММ либо в группу активного мониторинга без вмешательства, либо в экспериментальную группу, в которой они получают подкожно даратумумаб в течение 39 циклов или 36 недель (Rajkumar SV et al., 2018)
- клиническое исследование III фазы (NCT03937635) с 288 участниками оценивает, как даратумумаб можно использовать с леналидомидом / дексаметазоном при лечении тлеющей ММ высокого риска, на этот раз исследуя ОВ между двумя группами
- Моноклональная гаммапатия почечного значения ([NCT03095118](#))
- Амилоидоз (NCT02841033, NCT03201965, NCT03283917)
- Плазмноклеточный лейкоз
- Монотерапия при каст-нефропатии позволила избежать плазмафереза (D. Dima et al., 2020)
- Комбинации даратумумаба со всеми уже применявшимися старыми и новыми препаратами при ММ
- Пациенты, получавшие даратумумаб, вырабатывали защитные титры антител IgG после вакцинации против *St. pneumoniae*, *H. influenzae* типа В и сезонного гриппа в той же степени, что и пациенты, ранее не получавших даратумумаб (K. Frerichs et al., 2020)

Выводы

- У пациентов с впервые диагностированной миеломой и невозможностью трансплантации стволовых клеток, добавление даратумумаба к терапии леналидомидом и дексаметазоном:
 - Значимо продлевает выживаемость без прогрессирования;
 - Повышает частоту, выраженность и длительность ответа на лечение
- Профиль безопасности соответствовал известному профилю безопасности даратумумаба и Rd:
 - НЯ, приведшие к преждевременному прекращению всех исследуемых препаратов, в группе D-Rd происходили реже, чем в группе Rd;
 - Количество НЯ со смертельным исходом было одинаково в обеих группах;
 - У пациентов в группе D-Rd чаще отмечались нейтропения и инфекции (в том числе пневмония), что чаще требовало изменения дозы леналидомида, но при этом не влияло на частоту досрочного прекращения терапии или смерти
- Даратумумаб активно исследуется у первичных пациентов с ММ и другими плазмоклеточными заболеваниями

Спасибо за внимание!