

# ПРЕИМУЩЕСТВА НАЗНАЧЕНИЯ КОМБИНАЦИЙ НА ОСНОВЕ ДАРАТУМУАБА, В ПЕРВОЙ И ВО ВТОРОЙ ЛИНИЯХ ТЕРАПИИ

18.04.2023

Janssen 

PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF *Johnson & Johnson*

CP-255393



# РАСКРЫТИЕ ИНФОРМАЦИИ

Лектор: Рачкова Ольга Игоревна, врач гематолог  
отд гематологии ОКБ г Южно-Сахалинска

---

---

Должность:

---

---

Ученая степень:

---

---

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:

\_\_\_\_\_ (перечислить).

CP-255393

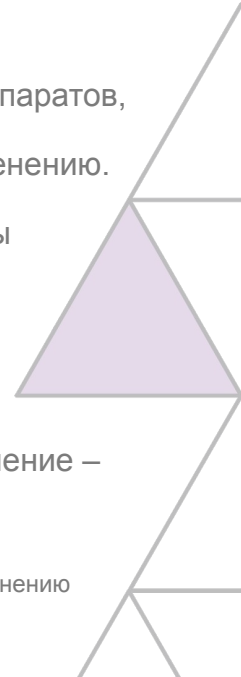
Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17/2, тел.: +7 (495) 755-83-57, факс.: +7 (495) 755-83-58, [www.jnj.ru](http://www.jnj.ru)

Данная презентация поддерживается подразделением фармацевтических товаров «Янссен» ООО «Джонсон & Джонсон». Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения лектора, которая не обязательно отражает точку зрения «Янссен».

Представлена только информация в рамках зарегистрированных в РФ показаний. «Янссен» 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.

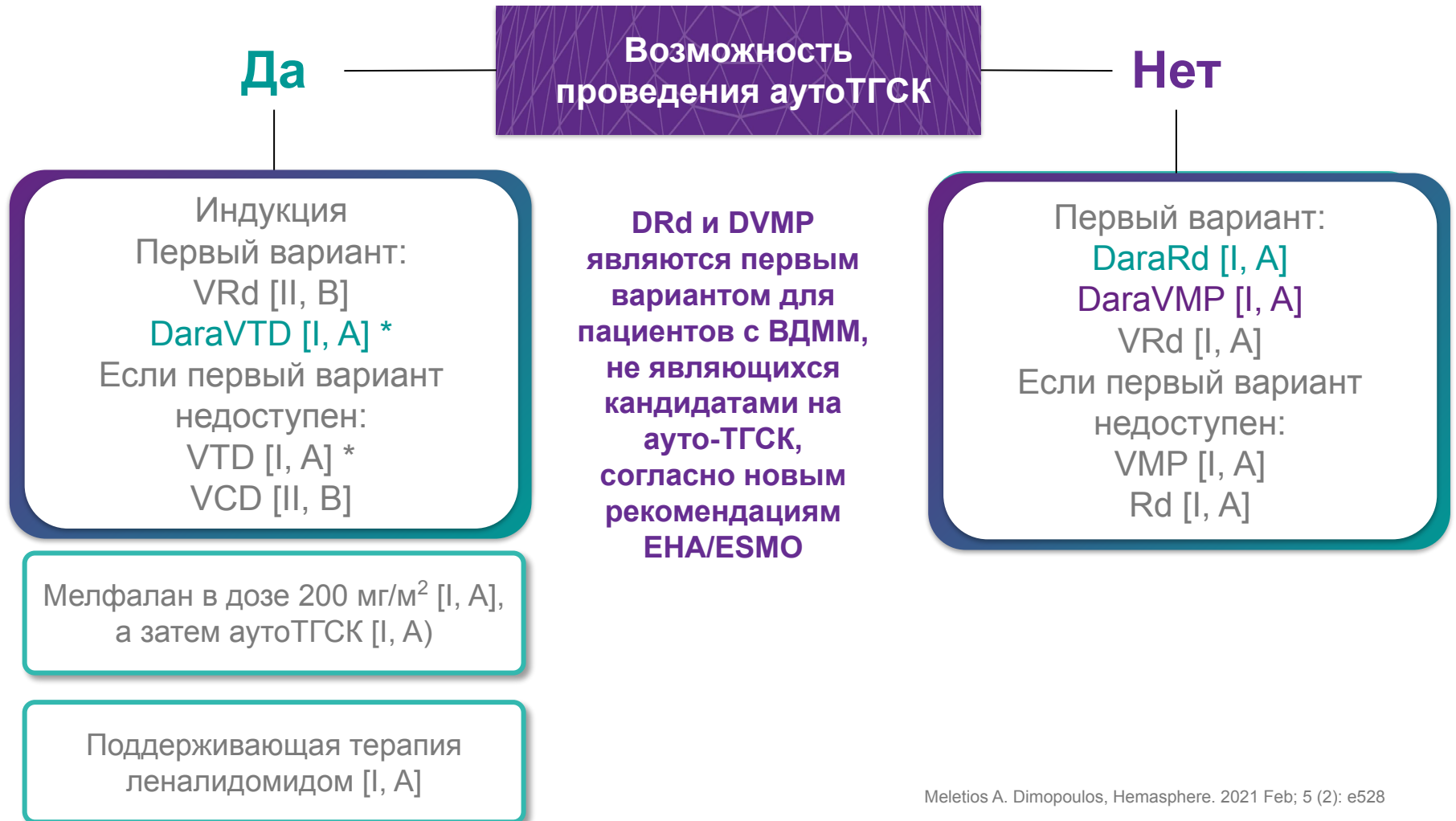
Данная информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Последующее распространение – исключительно с согласия лектора.



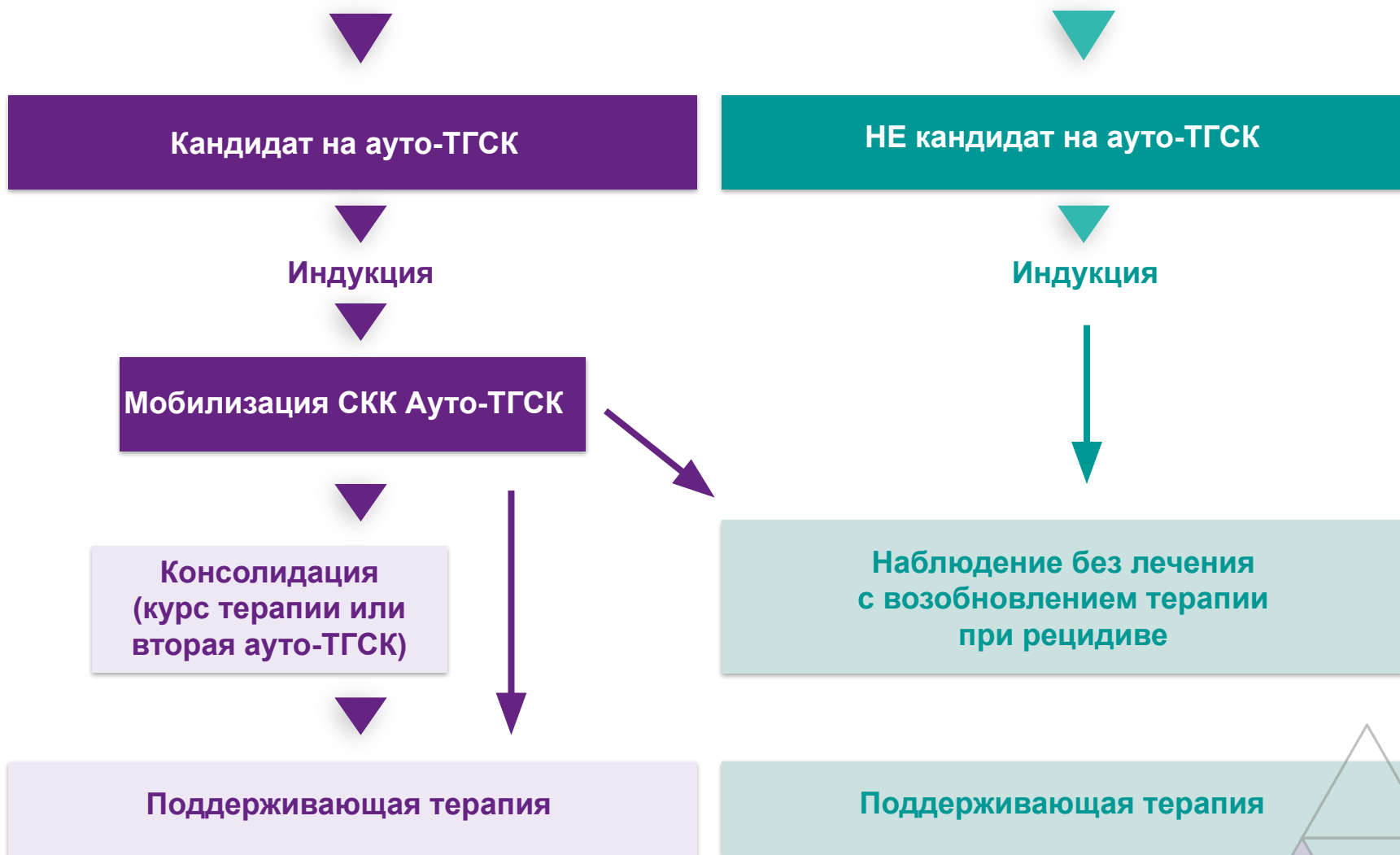
# ДАРЗАЛЕКС – ПРЕПАРАТ ВЫБОРА,

согласно международным клиническим рекомендациям EHA-ESMO 2021


Пациенты с впервые диагностированной множественной миеломой



# АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНЫХ БОЛЬНЫХ ММ



# ПОКАЗАНИЯ ПРЕПАРАТА ДАРЗАЛЕКС

<b>DVTd*</b> <b>1 линия</b> <b>кандидаты</b> <b>на АТСК</b>	Препарат Дарзалекс 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
<b>DVMP/DRd</b> <b>1 линия</b> <b>не кандидаты</b> <b>на АТСК</b>	Препарат Дарзалекс 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
<b>DRd/DVd</b> <b>2 линия</b>	Препарат Дарзалекс 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
<b>DKd</b> <b>2+ линия</b>	 Препарат Дарзалекс в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, ранее получивших от одной до трех линий предшествующей терапии
<b>Dara-mono</b> <b>3+ линия</b>	Препарат Дарзалекс 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

DVd – даратумумаб + бортезомиб+ дексаметазон; DRd — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; DVMP – даратумумаб + бортезомиб + мелфалан + преднизолон; DVTd – даратумумаб + бортезомиб + талидомид + дексаметазон; АТСК – аутологичная трансплантация стволовых клеток.

\* Талидомид не зарегистрирован на территории РФ

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДАРЗАЛЕКС, ЛП-004367. Дата последнего обновления 16.06.2021.

Скачать ИМП  
препарата  
Дарзалекс



# ДАРЗАЛЕКС + ЛЕНАЛИДОМИД + ДЕКСАМЕТАЗОН (DRd)

Возможности для впервые диагностированных пациентов, не кандидатов на трансплантацию<sup>1</sup>

в **3** раза

Больше пациентов достигли **МОБ-негативности** vs. Rd<sup>\*2</sup>

**53%**

Пациентов продемонстрировали 5-летнюю ВБП vs. 29% для Rd<sup>3</sup>

**11%**

Пациентов прервали терапию из-за развившихся НЯ vs. 22% для Rd<sup>2</sup>

DRd — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; Rd — леналидомид + дексаметазон; ВБП — выживаемость без прогрессирования; МОБ — минимальная остаточная болезнь; НЯ — нежелательные явления.  
\*При пороге чувствительности 103 по сравнению с Rd (24% vs. 7%; p<0,0001).

1. Bahlis N. et al. ASH 2019. Poster Presentation. Abstract 1875. 2. Kumar S. Updated Analysis of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): The Phase 3 Maia Study. ASH 2020: poster 2276. 3. Facon et al, EHA 2021, Abstract LB1901 Oral presentation

# ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ MAIA

## Рандомизированное открытое исследование III фазы

### Критерии отбора

- Невозможность трансплантации при ВДММ
  - Невозможность высокодозной химиотерапии с пересадкой стволовых клеток из-за возраста ( $\geq 65$  лет) или сопутствующих заболеваний
- ФС по шкале ECOG 0–2
- КлКр  $\geq 30$  мл/мин

### Стратификация

- Стадия заболевания по классификации ISS (I или II по сравнению с III)
- Регион (Северная Америка по сравнению с другими)
- Возраст ( $< 75$  лет или  $\geq 75$  лет)

Рандомизация 1:1

**DRd (n = 368)**

**Даратумумаб 16 мг/кг в/в\***

Циклы 1–2: 1 р/нед

Циклы 3–6: 1 р/2 нед

Циклы 7+: 1 р/4 нед до начала ПЗ

**R**: 25 мг/сут<sup>†</sup> внутрь ежедневно в дни 1–21 до начала ПЗ

**d**: 40 мг<sup>‡</sup> внутрь или в/в 1 р/нед до начала ПЗ

**Rd (n=369)**

**R**: 25 мг/сут<sup>†</sup> внутрь ежедневно в дни 1–21 до начала ПЗ

**d**: 40 мг<sup>‡</sup> внутрь или в/в 1 р/нед до начала ПЗ

Цикл = 28 дней

**Первичная конечная точка**

Выживаемость без прогрессирования (ВБП)

**Вторичные конечные точки**

- |  |   |   |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Время до прогрессирования</li> <li>• ПО, сПО</li> <li>• Частота МОБ-отрицательного статуса (СНП; <math>10^{-5}</math>)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ОВ</li> <li>• ЧОО</li> <li>• <math>\geq</math> ОХЧО</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ПрО</li> <li>• Время до достижения ответа</li> <li>• Безопасность</li> </ul> |
|--|---|---|

DRd — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; Rd — леналидомид + дексаметазон; в/в — внутривенно; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ВДММ — впервые диагностированная множественная миелома; КлКр — клиренс креатинина; МОБ — минимальная остаточная болезнь; ОВ — общая выживаемость; ОХЧО — очень хороший частичный ответ; ПЗ — прогрессирование заболевания; ПО — полный ответ; ПрО — продолжительность ответа; сПО — строгий полный ответ; ФС по шкале ECOG — функциональный статус по шкале ECOG; ЧОО — частота общего ответа.

\*Премедикация проводилась приблизительно за 1 час до каждого введения очередной дозы даратумумаба.

<sup>†</sup> Пациентам с КлКр 30–50 мл/мин была рекомендована сниженная доза леналидомид (10 мг).

<sup>‡</sup> Пациентам в возрасте старше 75 лет или с ИМТ  $< 18,5$  дексаметазон вводился в дозе 20 мг 1 р/нед.

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

# ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ВЫБОРКЕ ИТТ\*

Характеристики	DRd (n=368)	Rd (n=369)	Характеристики	DRd (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, n/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)			

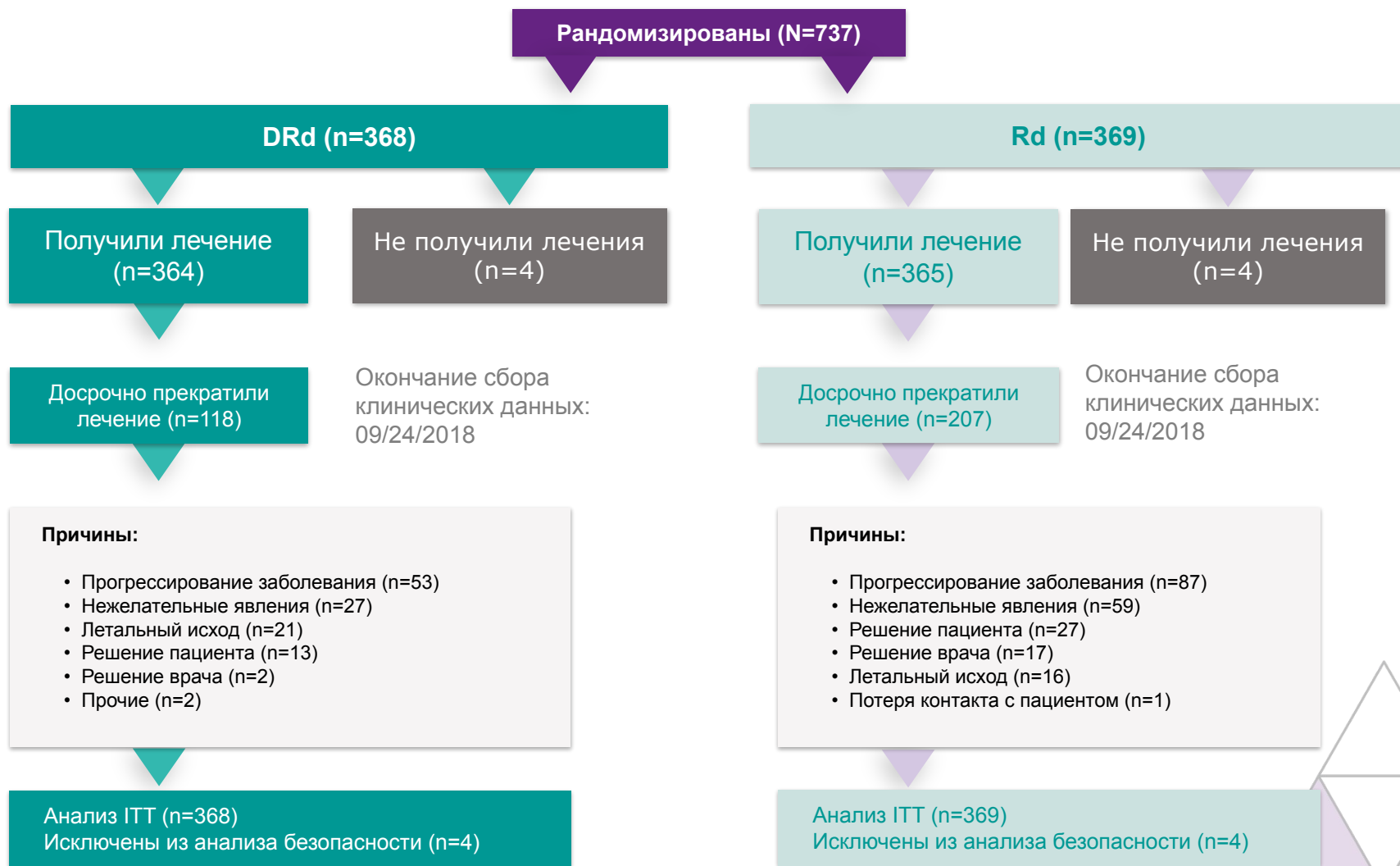
DRd — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; Rd — леналидомид + дексаметазон; ФС по шкале ECOG — функциональный статус по шкале ECOG;

\*ИТТ — выборка всех рандомизированных пациентов в соответствии с назначенным лечением (Intention-to-treat). † Функциональный статус Восточной Кооперативной Онкологической Группы (ECOG) по шкале от 0 до 5, показатель 0 определялся при отсутствии симптомов. ‡2 пациента имели статус ECOG более 2 (1 пациент со статусом ECOG 3; другой со статусом ECOG 4). §Международная система стадирования болезни (ISS) на основе определения концентрации β2-микроглобулина сыворотки и альбумина. Более высокие стадии демонстрируют более тяжелые признаки заболевания. ¶Включая IgD, IgE, IgM, и биклональные. #Цитогенетический риск основан на FISH исследовании или кариотипировании; пациенты высокого цитогенетического риска имели не менее одного аномального показателя (del17p, t(14;16), t(4;14)). Facon T. et al, N Engl J Med. 2019;380(22):2104-2115.



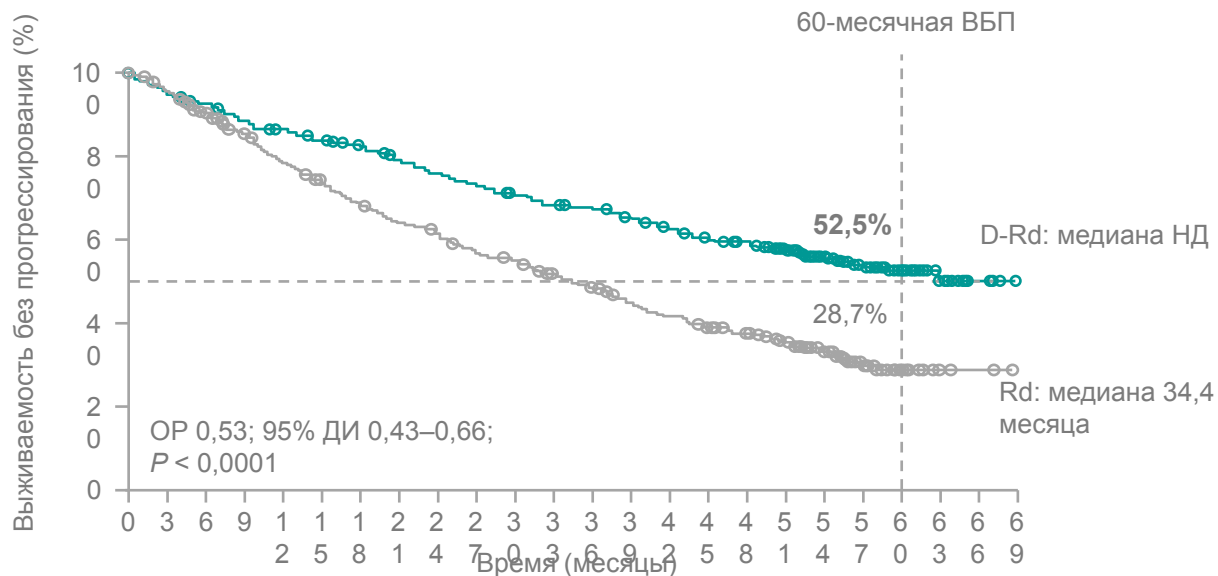
# РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Пациенты были включены с марта 2015 года по январь 2017 года в 176 исследовательских центрах в 14 странах



# ОБНОВЛЁННЫЕ ДАННЫЕ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ - ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

Обновлённые данные о ВБП при лечении по схемам DRd и Rd в исследовании MAIA. Медиана периода наблюдения: 5 лет.



Медиана ВБП составляла:

- DRd: НД
- Rd: 34,4 мес.

- Превосходство схемы DRd 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 DRd и составляла 51,3 мес. в группе лечения по схеме Rd (ОР: 0,65; 95% ДИ: 0,52-0,83; P = 0,0005)

Количество пациентов в группе риска

Rd	369	333	307	280	255	237	220	205	196	179	172	155	146	133	123	113	105	94	63	36	12	4	2	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	276	266	256	246	237	232	222	210	199	195	170	123	87	54	17	5	0

DRd — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; Rd — леналидомид + дексаметазон; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ДИ — доверительный интервал; НД — не достигнуто; ОР — отношение рисков.

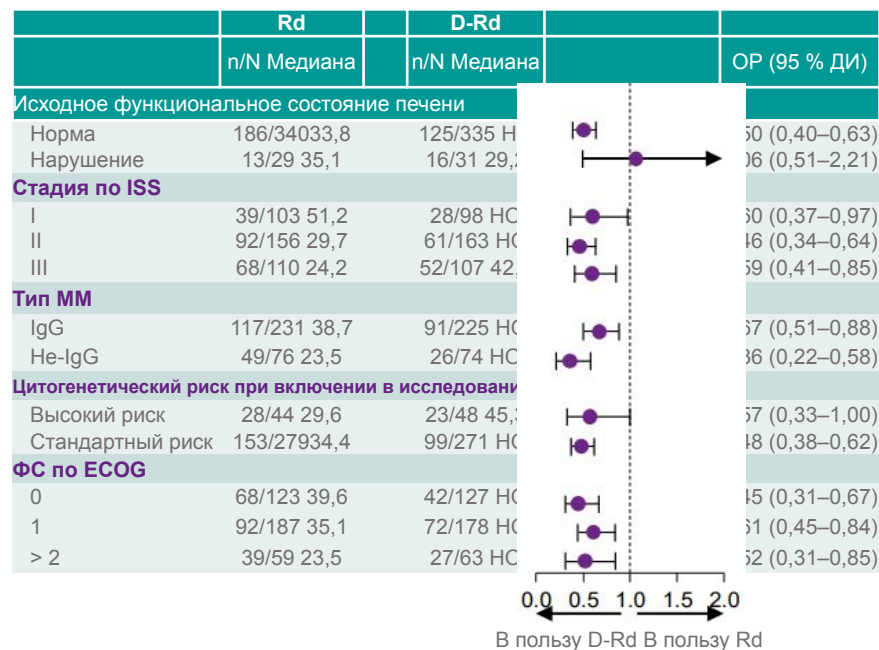
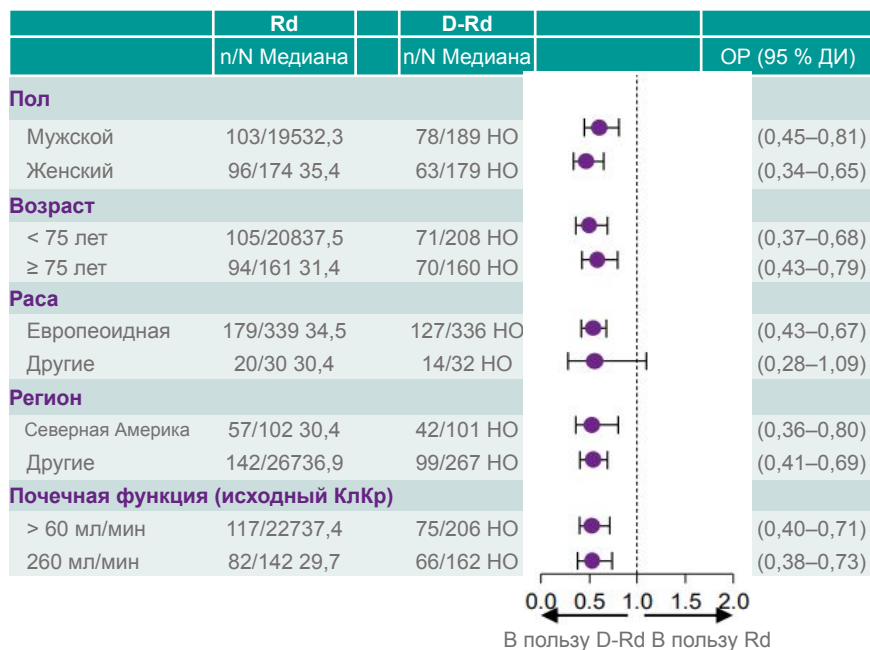
\*Пациент мог иметь несколько причин прекращения лечения.

1. Thierry Facon. ASCO 2021. Oral presentation. LB1901.

# ДАРЗАЛЕКС-ПРИЕМУЩЕСТВ

## показателя ВБП во всех подгруппах пациентов

### Анализ ВБП в подгруппах



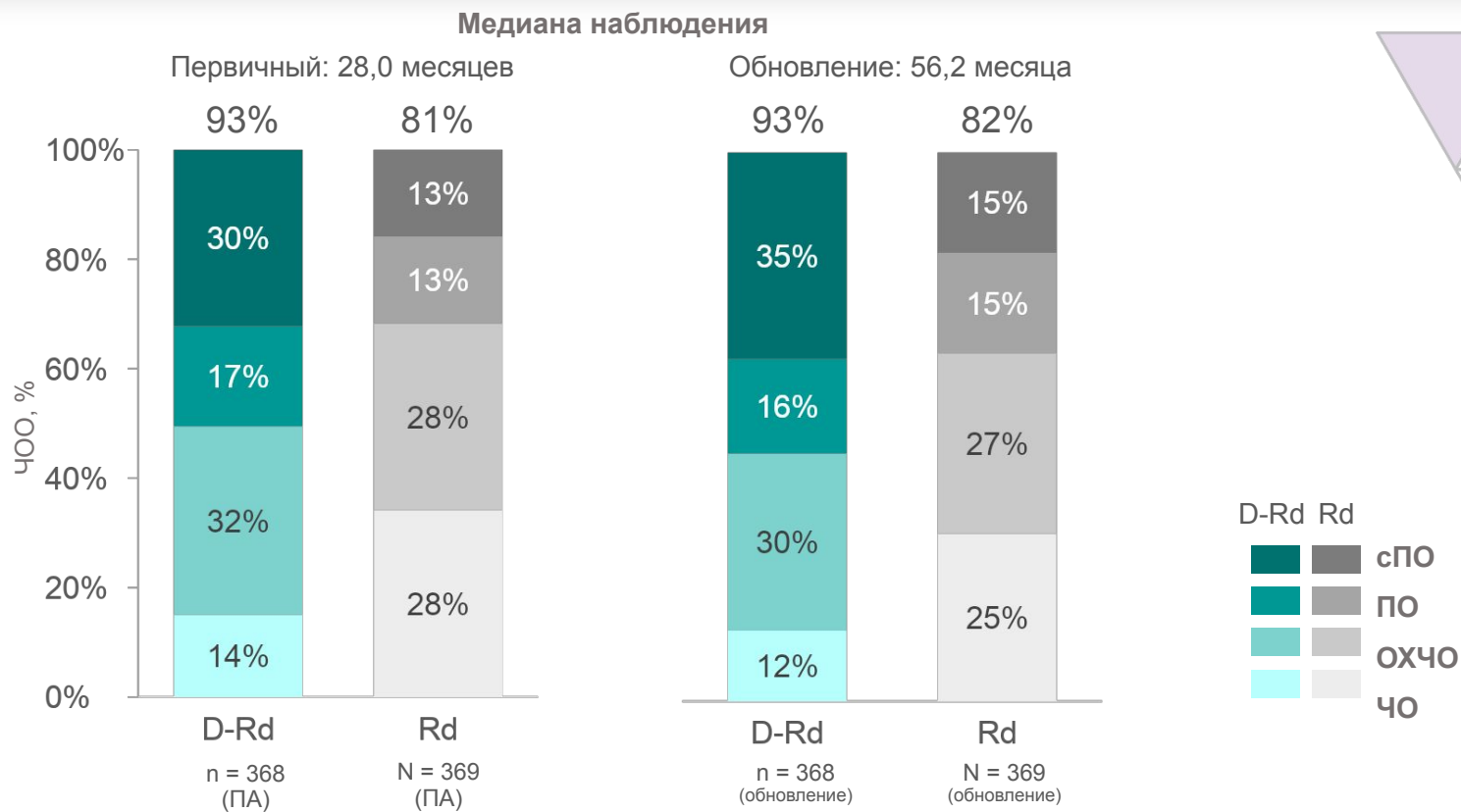
Преимущество ВБП в целом было сопоставимо во всех подгруппах, включая пациентов с высоким цитогенетическим риском



Американское общество гематологии

ВБП — выживаемость без прогрессирования; Rd — леналидомид/дексаметазон; D-Rd — даратумаб/леналидомид/дексаметазон; OP — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; HO — не поддается оценке; КлКр — клиренс креатинина; ISS — Международная система стадирования; MM — множественная миелома; ФС по ECOG — функциональный статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы;

# ЧАСТОТА ОБЩЕГО ОТВЕТА<sup>a</sup>



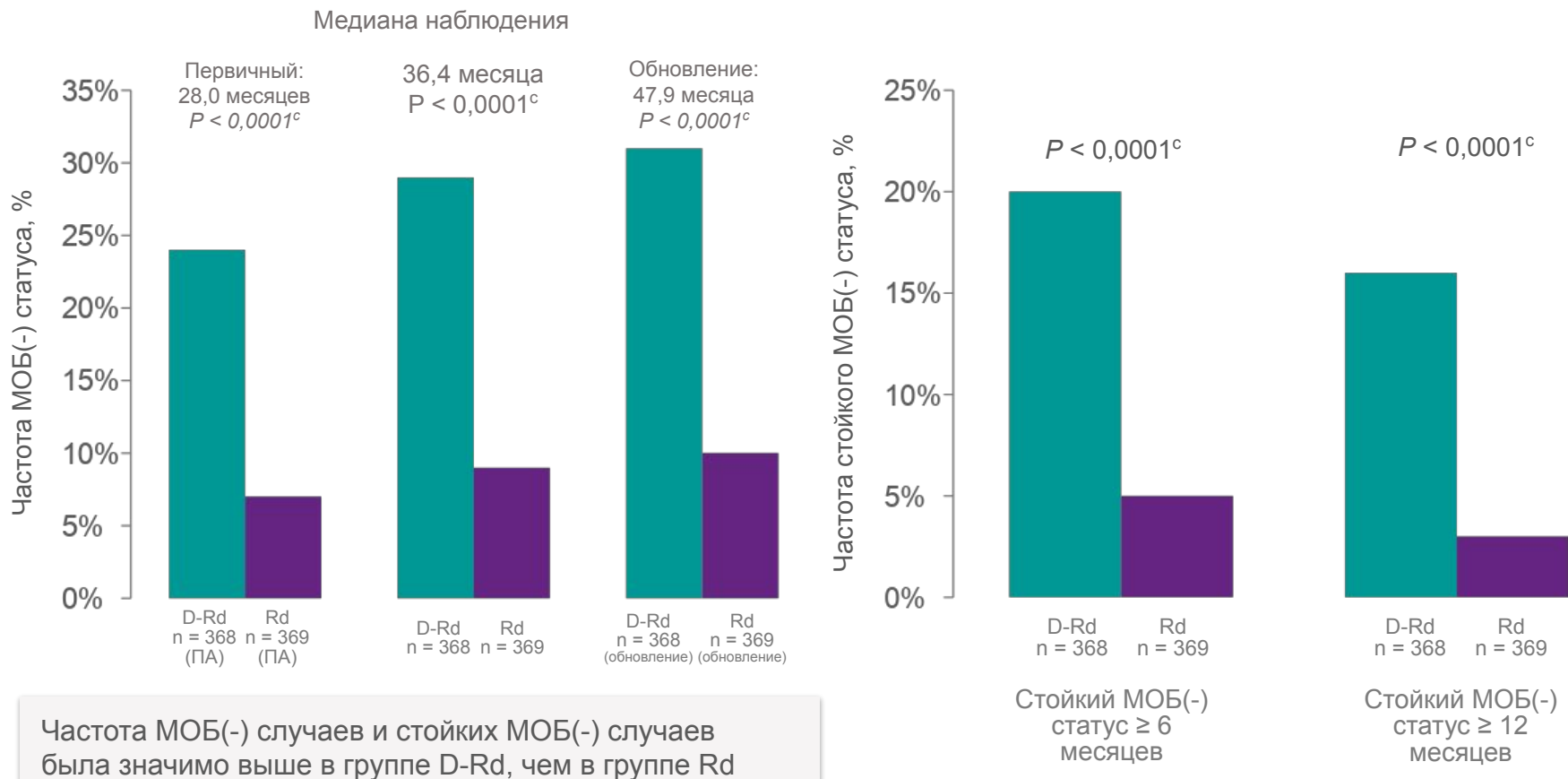
Добавление DARA к Rd обеспечило более глубокий ответ с более высокой частотой  $\geq$ ПО и  $\geq$ ОХЧО по сравнению с Rd



Американское общество гематологии

ЧОО — общая частота ответа; D-Rd — даратумумаб + леналидомид/дексаметазон; Rd — леналидомид/дексаметазон; сПО — строгий полный ответ; ПО — полный ответ; ОХЧО — очень хороший частичный ответ; ЧО — частичный ответ; ПА — первичный анализ; ИТТ — пациенты, получавшие лечение в соответствии с рандомизацией. aITT-популяция.

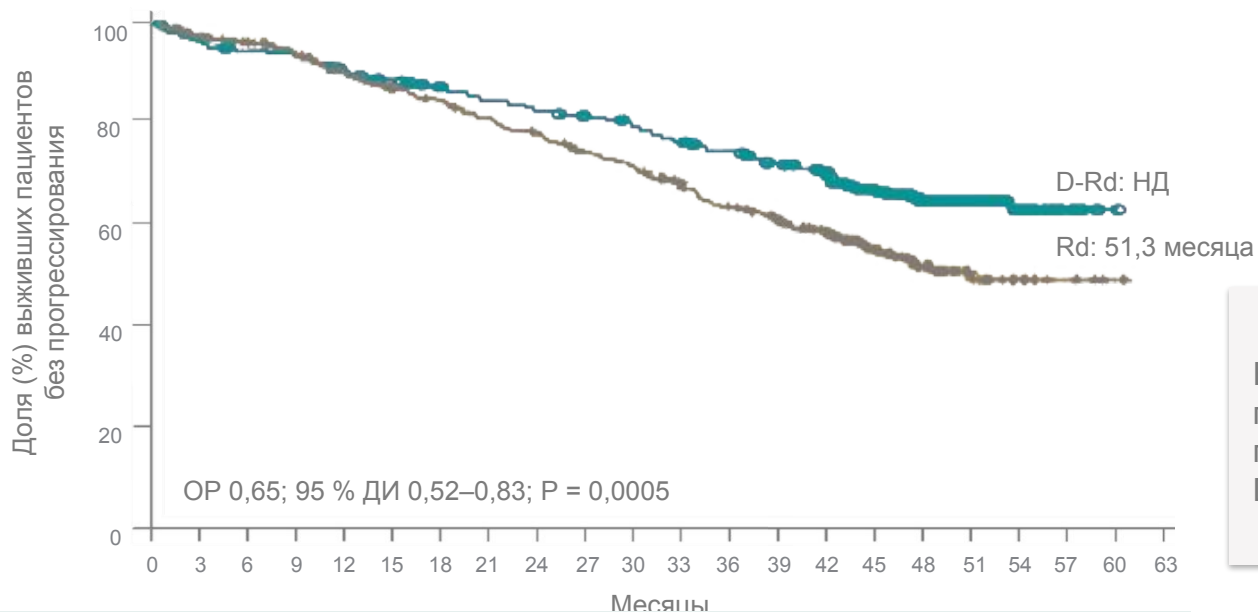
# (A) ЧАСТОТА МОБ(-) СТАТУСА<sup>a</sup> И (B) СТОЙКОГО МОБ(-) СТАТУСА<sup>a</sup> У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ D-Rd ИЛИ Rd<sup>b</sup>



Американское общество гематологии

МОБ — минимальная остаточная болезнь; D-Rd — даратумумаб + леналидомид/дексаметазон; Rd — леналидомид/дексаметазон; ПА — первичный анализ; ИТТ — вся рандомизированная популяция. <sup>a</sup> — ИТТ-популяция. <sup>b</sup> — Медианная продолжительность последующего наблюдения 47,9 месяцев. <sup>c</sup> — Значение P было рассчитано с использованием точного критерия Фишера.

# ВБП2 ПРИ D-Rd В СРАВНЕНИИ С Rd



Более длительное наблюдение продемонстрировало значимое преимущество ВБП2 в пользу D-Rd по сравнению с Rd

Кол-во наличием риска

Rd	369	344	335	320	303	293	284	270	259	246	235	215	201	190	170	117	73	30	14	4	1	0
D-Rd	368	350	344	340	328	320	311	301	293	289	280	269	260	247	228	170	119	69	28	7	1	0

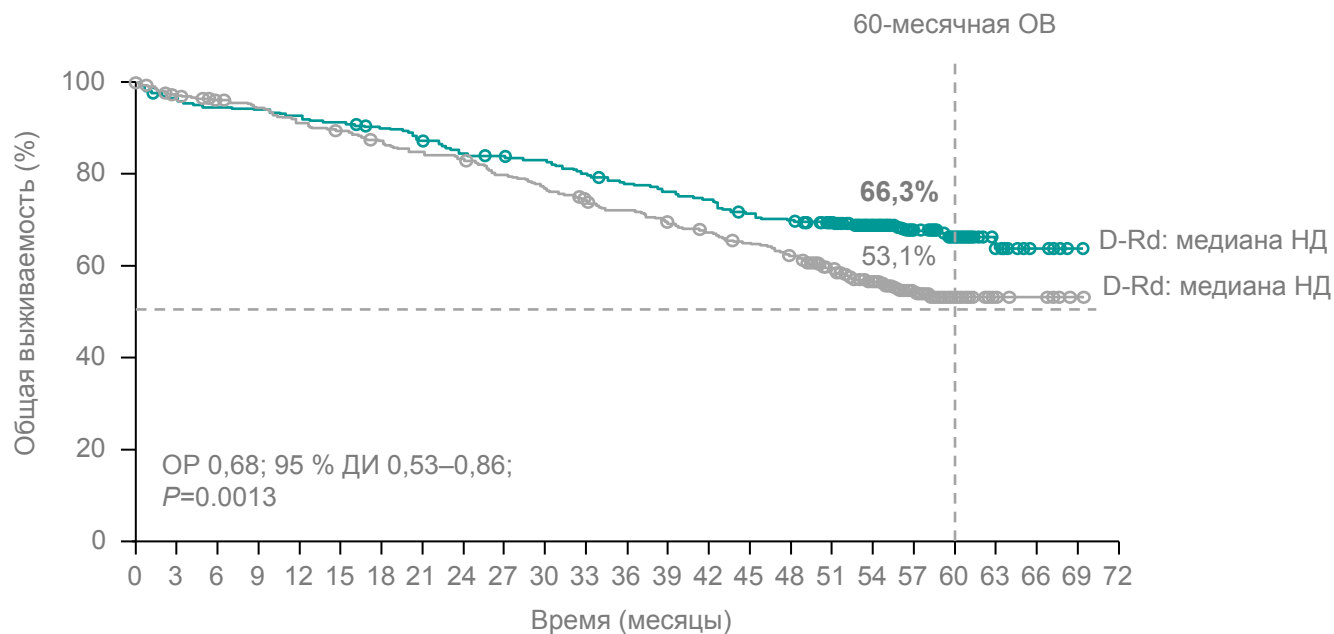


Американское общество гематологии

ВБП 2— выживаемость без прогрессирования на фоне следующей линии терапии; D-Rd — даратумумаб/леналидомид/дексаметазон; Rd — леналидомид/дексаметазон; НД — не достигнуто; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал.

# ОБНОВЛЁННЫЕ ДАННЫЕ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ – ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ В ВЫБОРКЕ ИТТ

Медиана периода наблюдения: 5 лет



Применение D-Rd продемонстрировало значительное преимущество в отношении ОВ с 32% снижением риска летального исхода у пациентов с ВДММ, которые не являются кандидатами для проведения трансплантации.

Количество пациентов в группе риска

Rd	369	351	343	336	324	317	308	300	294	281	270	258	251	241	232	223	213	183	134	85	42	14	5	1	0
D-Rd	368	350	346	344	338	334	328	316	305	302	297	286	280	273	266	255	249	228	170	118	63	22	6	1	0

# НЯВЛ ПРИ D-Rd В СРАВНЕНИИ С Rd<sup>a</sup>

	D-Rd (n = 364)		Rd (n = 365)	
	Любой степени <sup>b</sup>	Степени 3 или 4 <sup>c</sup>	Любой степени <sup>b</sup>	Степени 3 или 4 <sup>c</sup>
<b>Гематологические, n (%)</b>				
Нейтропения	221 (61)	194 (53)	162 (44)	135 (37)
Анемия	150 (41)	59 (16)	148 (41)	78 (21)
Лейкопения	72 (20)	40 (11)	40 (11)	23 (6)
Лимфопения	71 (20)	59 (16)	47 (13)	41 (11)
<b>Негематологические, n (%)</b>				
Диарея	235 (65)	30 (8)	183 (50)	21 (6)
Утомляемость	159 (44)	31 (9)	111 (30)	16 (4)
Запор	156 (43)	6 (2)	134 (37)	1 (< 1)
Периферические отеки	149 (41)	9 (3)	114 (31)	3 (1)
Боль в спине	141 (39)	13 (4)	105 (29)	13 (4)
Астения	131 (36)	19 (5)	97 (27)	14 (4)
Тошнота	125 (34)	7 (2)	87 (24)	2 (1)
Бронхит	124 (34)	12 (3)	85 (23)	6 (2)
Кашель	119 (33)	2(1)	63 (17)	0
Одышка	116 (32)	12 (3)	61 (17)	4 (1)
Бессонница	114 (31)	11 (3)	114 (31)	13 (4)
Снижение массы тела	110 (30)	10 (3)	69 (19)	11 (3)
Мышечные спазмы	110 (30)	2 (1)	85 (23)	4 (1)
Пневмония	107 (29)	67 (18)	66 (18)	39 (11)
Гипокалиемиа	91 (25)	43 (12)	68 (19)	36 (10)
Катаракта	87 (24)	39 (11)	80 (22)	38 (10)



Американское общество гематологии

НЯВЛ — нежелательное явление, возникшее во время лечения; D-Rd — даратумумаб + леналидомид/дексаметазон; Rd — леналидомид/дексаметазон.<sup>a</sup>Выборка для анализа безопасности. <sup>b</sup>НЯВЛ любой степени, встречавшиеся у > 30 % пациентов. <sup>c</sup>НЯВЛ 3 или 4 степени, встречавшиеся у ≥ 10 % пациентов.



# 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	DRd (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 $\geq 2\%$ ПАЦИЕНТОВ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

Нежелательные явления	DRd (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

# ДАРЗАЛЕКС ОБЛАДАЕТ БЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ<sup>1,2</sup>

Профиль безопасности DRd в терапии первой линии показал сопоставимые значения с компонентами схемы Rd<sup>1</sup>

## DRd

≥75 лет

≥75 лет

Прекратило терапию из-за развившихся НЯ<sup>3</sup>

Ha DRd  
11%

Ha Rd  
22%

DRd — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; Rd — леналидомид + дексаметазон; НЯ — нежелательные явления.

1. Facon T, et al. Daratumumab plus lenalidomide, and dexamethasone for untreated myeloma. N Engl J Med. 2019; 380: 2104-2115. 2. Mateos MV et al. Oral presentation at: 59th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition; December 9-12 2017; Atlanta, GA, USA; Abstract LBA-4; 3. Kumar S. Updated Analysis of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): The Phase 3 Maia Study. ASH 2020; poster 2276.

# ПРИЧИНЫ ПРЕКРАЩЕНИЯ ТЕРАПИИ

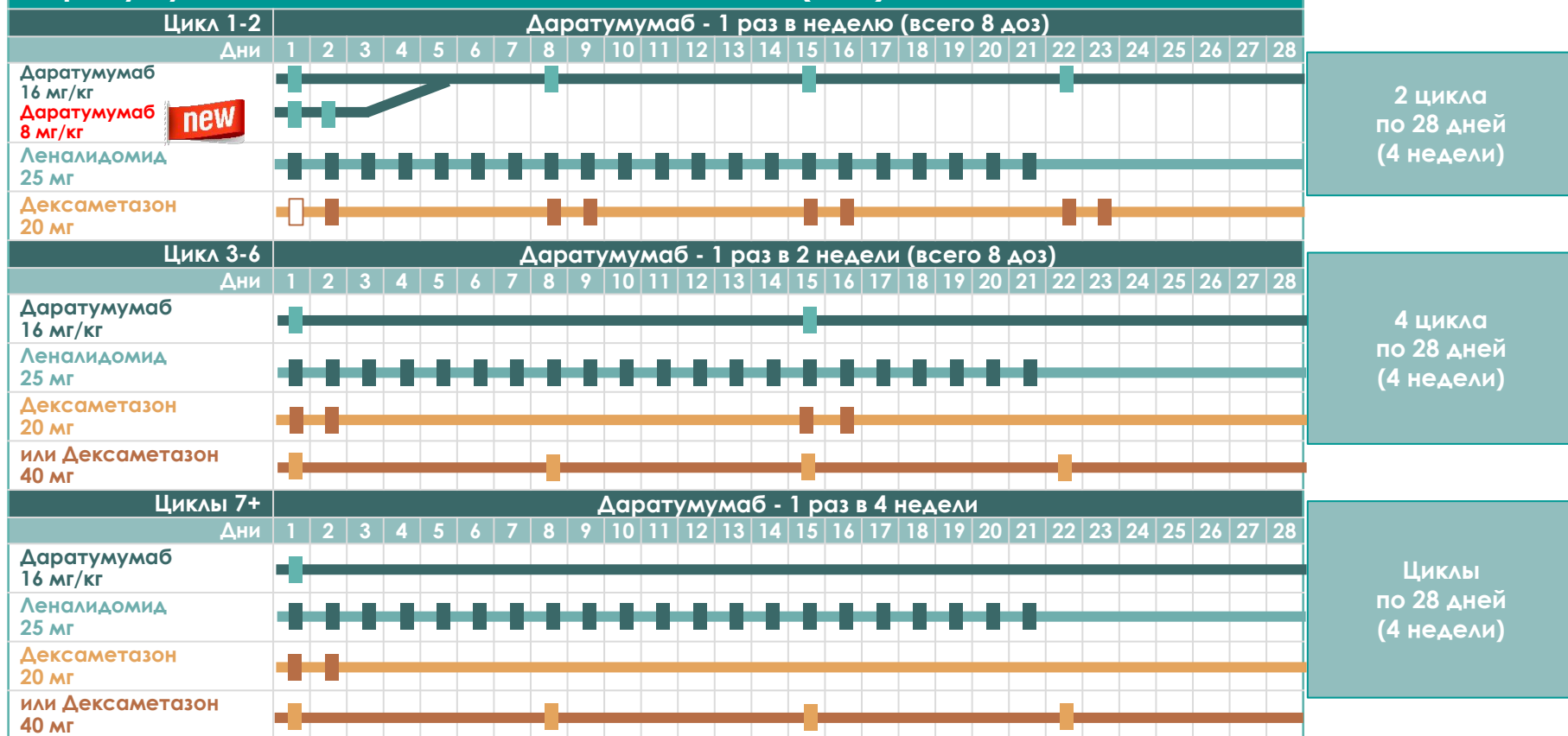
Пациенты, получавшие терапию	DRd (n=364)	Rd (n=365)
Количество прекращений терапии, всего:	118	207
- Прогрессирование заболевания	53	87
- Нежелательное явление	27	59
- Летальный исход	21	16
- Решение пациента	13	27
- Решение врача	2	17
- Другое*	2	1

\*Включая пациентов, потерянных во время наблюдения.

Facon T. et al. Daratumumab plus lenalidomide, and dexamethasone for untreated myeloma. N Engl J Med. 2019; 380: 2104-2115. Supplementary appendix.

# DRd – ГРАФИК ВВЕДЕНИЯ, 4-НЕДЕЛЬНЫЕ ЦИКЛЫ

## График введения: даратумумаб + леналидомид + дексаметазон (DRd)



IV внутривенно

# ДАРЗАЛЕКС ПОКАЗАЛ ПРЕИМУЩЕСТВО В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ, НЕ КАНДИДАТОВ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ, В СРАВНЕНИИ СО СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИЕЙ

## ДАРЗАЛЕКС + Rd vs. только Rd

Частота ответа  $\geq$ ПО ( $p < 0,0001$ )



МОБ-негативность ( $p < 0,000001$ )



Отношение рисков: 0,53  
(95% ДИ: 0,43–0,66;  $p < 0,0001$ )



▼ **47%**

Снижение риска прогрессирования заболевания или смерти

# DRd – 4 ГОДА РЕМИССИИ<sup>1</sup>



▶ **Больше выживаемость без прогрессирования<sup>1</sup>**

▶ **Более глубокий и стойкий ответ<sup>1</sup>**

▶ **Значительно больше пациентов с МОБ-негативностью<sup>1</sup>**

Скачать ИМП  
препарата  
Дарзалекс



# ВЫВОДЫ

- После медианы периода наблюдения 5 лет добавление DARA к Rd продолжает отражать преимущество данной терапии в отношении ВБП; более глубокий и устойчивый ответ наблюдается у большего числа пациентов, причем частота МОБ (-) в 3 раза выше, чем при применении только Rd у пациентов с ВДММ и ПрТ
  - Расчетная частота ВБП за 5 лет была значительно выше при D-Rd, чем при Rd
  - D-Rd улучшил ВБП и частоту МОБ(-) статуса у пациентов с высоким цитогенетическим риском
- Более длительное наблюдение также продемонстрировало значительное преимущество ВБП2 в пользу D-Rd по сравнению с Rd
- Новых сигналов по безопасности в рамках более длительного периода наблюдения получено не было

Результаты этого исследования говорят в пользу использования D-Rd в качестве терапии первой линии у пациентов с ВДММ, не являющихся кандидатами на АТСК



Американское общество  
гематологии



# DVMP – НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫЙ БОРТЕЗОМИБ-СОДЕРЖАЩИЙ РЕЖИМ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ<sup>1</sup>

в **4** раза

больше пациентов достигают **МОБ-негативности** vs. VMP\*<sup>1</sup>

Только **6,9%**

пациентов прервали терапию по причине НЯ vs. 9,3% на VMP<sup>1</sup>

DVMP— даратумумаб + бортезомиб + мелфалан + преднизолон; VMP — бортезомиб + лелфалан + преднизолон; ВБП – выживаемость без прогрессирования; МОБ – минимальная остаточная болезнь; НЯ — нежелательные явления.

\*При пороге чувствительности 10-5 по сравнению с VMP (27% vs. 7%; p<0.0001).

1. Mateos M-V, et al. Oral Presentation at American Society of Hematology Annual Meeting, Orlando, Florida, December 7-10, 2019. Abstract 859.

# ИССЛЕДОВАНИЕ С ОЦЕНКОЙ ПРИМЕНЕНИЯ ДАРАТУМУАБА В КОМБИНАЦИИ С БОРТЕЗОМИБОМ, МЕЛФАЛАНОМ И ПРЕДНИЗОЛОНОМ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ В ОТСУТСТВИЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ (ALCYONE)

Многоцентровое рандомизированное открытое исследование III фазы с активным контролем

## Основные критерии включения

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

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

Фаза скрининга (-21 день)

## Группа даратумумаба

**DARA + VMP**  
6-недельные циклы,  
всего 9 циклов

**После VMP**  
DARA 1 р/4 нед. до ПЗ,  
неприемлемой токсичности или  
завершения исследования

**Рандомизация**  
1-я доза в течение 72 ч  
после рандомизации

## Группа контроля

**VMP**  
6-недельные циклы,  
всего 9 циклов

## Первичная конечная точка

Выживаемость без прогрессирования (ВБП)

## Вторичные конечные точки

- ОЧО
- Частота ответа  $\geq$ ОХЧО
- Частота ответа  $\geq$ ПО
- МОБ (отсутствие;  $10^{-5}$ )
- ОБ
- Безопасность

# ПРИМЕНЕНИЕ ДАРАТУМУМАБА В КОМБИНАЦИИ С БОРТЕЗОМИБОМ, МЕЛФАЛАНОМ И ПРЕДНИЗОЛОНОМ В СРАВНЕНИИ С КОМБИНАЦИЕЙ БОРТЕЗОМИБА, МЕЛФАЛАНА И ПРЕДНИЗОЛОНА У ПАЦИЕНТОВ С ВДММ, НЕ КАНДИДАТОВ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ: ДАННЫЕ ОВ В ИССЛЕДОВАНИИ ALCYONE



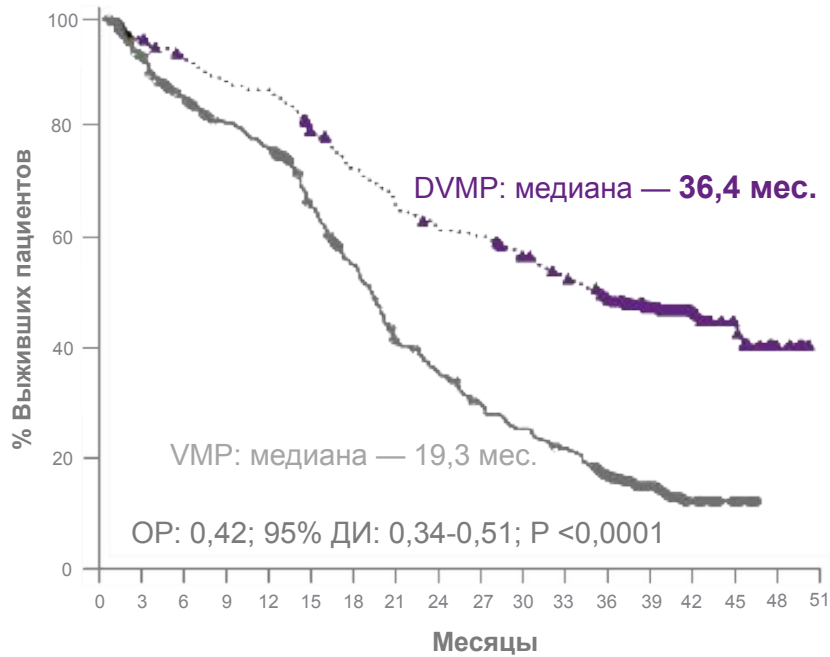
Медиана наблюдения: 40,1 мес.

<b>Препарат(-ы)</b> Даратумумаб, бортезомиб, мелфалан, преднизолон	<b>Название исследования</b> ALCYONE	<b>Фаза</b> 3	<b>Заболевание</b> ММ	<b>Популяция пациентов</b> Впервые диагностированное заболевание	<b>N</b> 706
---	---	------------------	--------------------------	---	-----------------

**ВБП**

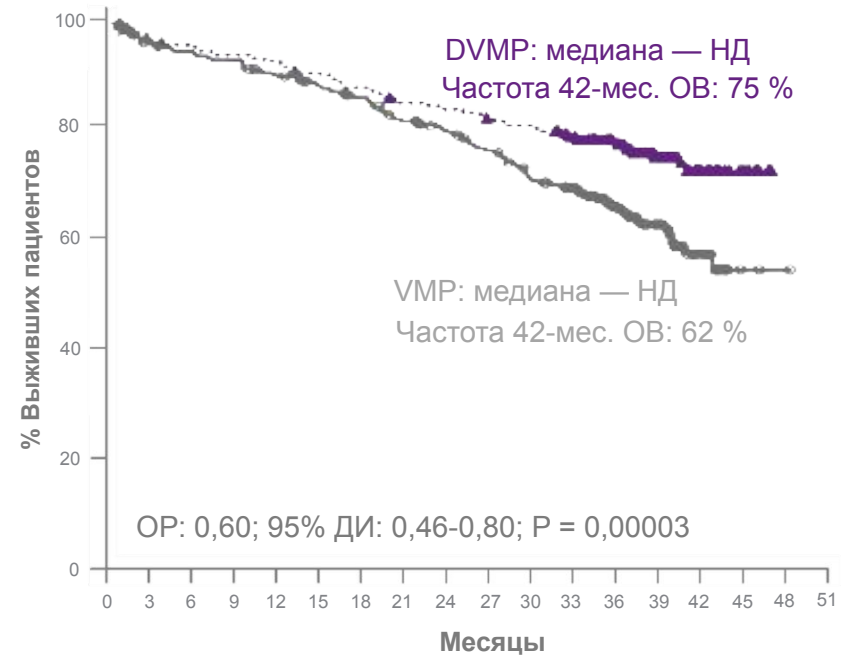
**ОВ**

# ВБП



Кол-во с риском	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
VMP	356	304	278	263	246	207	171	128	110	93	78	67	51	29	15	7	0	0
DVMP	350	322	312	298	292	265	243	220	207	202	188	173	160	113	63	26	9	0

# ОВ

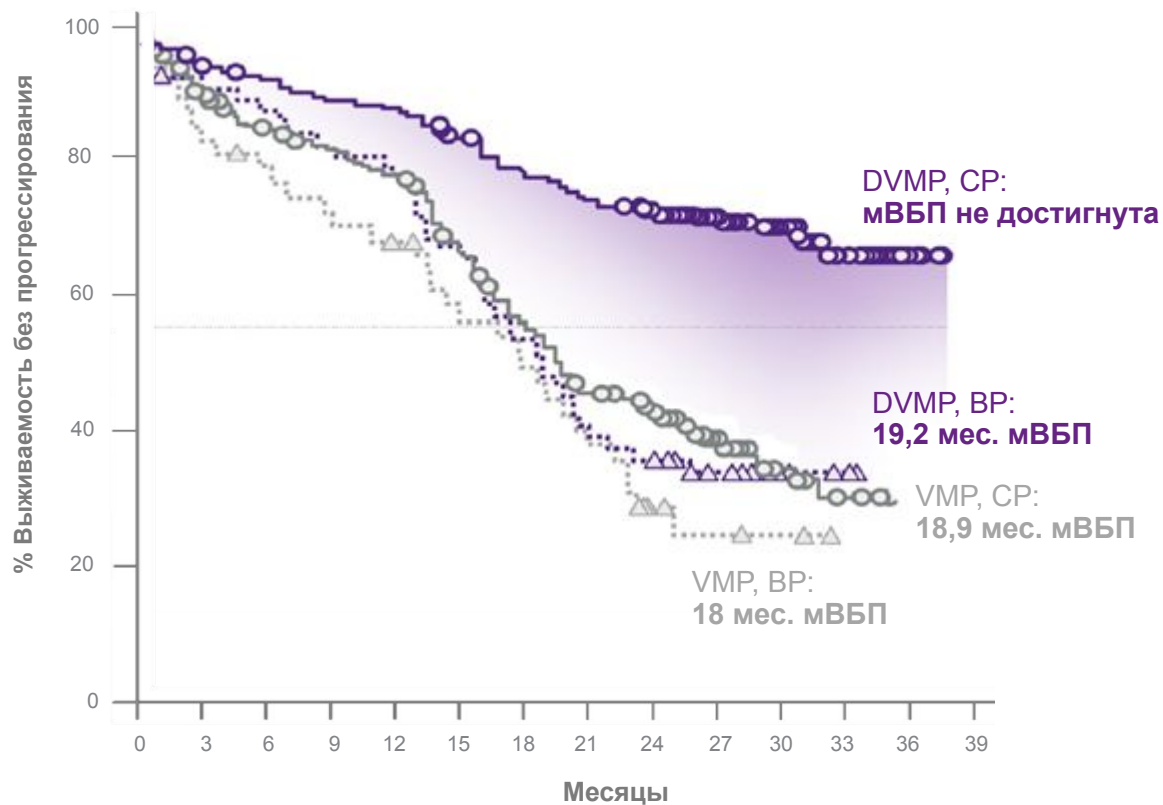


Кол-во с риском	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	
VMP	356	331	325	322	312	302	292	278	269	257	242	226	198	132	73	27	3	1	0
DVMP	350	330	327	322	318	309	301	292	288	283	275	270	248	171	97	40	12	0	0

Медиана ВБП2: не достигнута при схеме DVMP и 42 мес. при схеме VMP (ОР: 0,55; 95 % ДИ: 0,43-0,71; P < 0,0001)

DVMP — даратумумаб + бортезомиб + мелфалан + преднизолон; VMP — бортезомиб + мелфалан + преднизолон; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ДИ — доверительный интервал; НД — не достигнуто; ОВ — общая выживаемость; ОР — отношение рисков.  
 Mateos MV, et al. ASH 2019. Oral Presentation. Abstract 859.

# DVMP ПРЕВОСХОДИТ VMP ПО ПОКАЗАТЕЛЮ ВБП, ВКЛЮЧАЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИМ РИСКОМ



Кол-во пациентов															
VMP, Стандартный риск	257	217	198	187	176	146	117	89	79	44	17	5	0	0	
DVMP, Стандартный риск	261	240	234	225	221	206	193	180	169	114	61	24	6	0	
VMP, Высокий риск	45	38	34	31	28	22	19	14	6	4	2	0	0	0	
DVMP, Высокий риск	53	49	47	44	42	34	27	20	16	11	5	2	0	0	

DVMP — даратумумаб + бортезомиб + мелфалан + преднизолон; VMP — бортезомиб + мелфалан + преднизолон; ВБП — выживаемость без прогрессирования; BP — высокий риск; ДИ — доверительный интервал; мВБП — медиана выживаемости без прогрессирования; ОР — отношение рисков; CP — стандартный риск.  
 Dimopoulos MA, et al. One-year update of a phase 3 randomized study of daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone (D-VMP) versus bortezomib, melphalan, and prednisone (VMP) in patients (pts) with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): ALCYONE. Oral presentation at the 60th annual meeting of the American Society of Hematology (ASH), San Diego, CA, December 1-4, 2018. #156.

# ДАРЗАЛЕКС ОБЛАДАЕТ БЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ<sup>1-4</sup>

Профиль безопасности у пациентов с рецидивами на DVMP оставался неизменным с учётом переносимости стандартной терапии и с учётом минимальной дополнительной токсичности по сравнению с пациентами только на VMP<sup>5-8</sup>

Доля пациентов,  
прервавших лечение  
по причине НЯ<sup>8</sup>

**6,9%**  
на DVMP

Доля пациентов,  
прервавших лечение  
по причине НЯ<sup>8</sup>

**9,3%**  
на VMP

Частота прекращения терапии по причине НЯ в группе DVMP была ниже, чем в группе VMP<sup>5</sup>

DVMP — даратумумаб + бортезомиб + мелфалан + преднизолон; VMP — бортезомиб + мелфалан + преднизолон; НЯ — нежелательные явления.

1. Mateos MV et al. Oral presentation at: 59th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition; December 9-12 2017; Atlanta, GA, USA; Abstract LBA-4.

2. Mateos MV et al. N Engl J Med 2018 Feb 8;378(6):518-528.

3. Dimopoulos MA et al. Oral presentation at: 59th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition; December 9-12 2017; Abstract 739.

4. Spencer A et al. Poster presentation at: 59th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition; December 9-12 2017; Abstract 3145.

5. Dimopoulos MA et al. One-year update of a phase 3 randomized study of daratumumab plus bortezomib, and prednisone (D-VMP versus bortezomib, melphalan, and prednisone (VMP) in patients (pts) with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM); ALCYONE. Oral presentation at the 60th annual meeting of the American Society of Hematology (ASH), San Diego, CA, December 1-4, 2018. #156.

6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДАРЗАЛЕКС, ЛП-004387. Дата последнего обновления 16.06.2021.

7. Dimopoulos M.A. et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016; 375: 1319-1331.

8. Mateos M-V, et al. Oral Presentation at American Society of Hematology Annual Meeting, Orlando, Florida, December 7-10, 2019. Abstract 859.

# НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ (НЯ)\*

Явления, n (%)	DVMP (N = 346)		VMP (N = 354)	
	Все степени тяжести	Степени тяжести 3/4	Все степени тяжести	Степени тяжести 3/4
<b>Гематологические НЯ</b>				
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)
<b>Негематологические НЯ</b>				
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)
<b>Второе первичное злокачественное новообразование</b>	8 (2,3)	НП	9 (2,5)	НП
<b>Любая инфузионная реакция</b>	96 (27,7)	15 (4,3)	НП	НП

DVMP — даратумумаб + бортезомиб + мелфалан + преднизолон; VMP — бортезомиб + мелфалан + преднизолон; НП — не применимо.

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

Mateos MV, et al. N Engl J Med 2017; doi: 10.1056/NEJMoa1714678.

# БЕЗОПАСНОСТЬ: НЯ В ХОДЕ МОНОТЕРАПИИ ДАРАТУМУМАБОМ (10+ ЦИКЛОВ)

	Любой степени <sup>a</sup> (n = 278)	Степени 3/4 (n = 278)
<b>Гематологические, n (%)</b>		
Анемия	25 (9,0)	12 (4,3)
Нейтропения	15 (5,4)	6 (2,2)
<b>Негематологические, n (%)</b>		
Инфекция верхних дыхательных путей	54 (19,4)	2 (<1)
Бронхит	42 (15,1)	3 (1,1)
Вирусная инфекция верхних дыхательных путей	34 (12,2)	0
Кашель	34 (12,2)	0
Диарея	28 (10,1)	0
Артралгия	24 (8,6)	0
Инфекция мочевыводящих путей	22 (7,9)	4 (1,4)
Боль в спине	22 (7,9)	2 (<1)
Лихорадка	19 (6,8)	0
Пневмония	17 (6,1)	10 (3,6)
Периферические отеки	17 (6,1)	0
Артериальная гипертензия	16 (5,8)	8 (2,9)

нежелательные явления, связанные с терапией, наблюдались у более 15 пациентов.





# DVMP – НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫЙ БОРТЕЗОМИБ-СОДЕРЖАЩИЙ РЕЖИМ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ<sup>1,21</sup>



▶ **в 4 раза**

больше пациентов достигают МОБ-негативности vs. VMP\*<sup>2</sup>

▶ **Только 6,9%**

пациентов прекратили терапию по причине НЯ vs. 9,3% на VMP<sup>2</sup>

DVMP – даратумумаб + бортезомиб + мелфалан + преднизолон; VMP – бортезомиб + мелфалан + преднизолон; МОБ – минимальная остаточная болезнь; НЯ – нежелательные явления.

\*При пороге чувствительности  $10^{-5}$  по сравнению с VMP (27% vs. 7%;  $p < 0,0001$ ).

1. Facon et al, ASH 2018: abstract LBA-2.

2. Dimopoulos et al., ASH 2018: abstract 156.

Скачать ИМП  
препарата  
Дарзалекс



# ВЫВОДЫ

- Превосходство DVMP над VMP в отношении ВБП сохранялось
- По сравнению с данными первичного анализа<sup>1</sup>, качество ответов на терапию DVMP с течением времени становилось все лучше, в особенности об этом свидетельствовали повышение частоты ≥ПО и достижения МОБ-негативного статуса
- Показатели клинических исходов у пациентов, сохранивших МОБ-негативный статус, были лучше
  - В группе DVMP значимо больше пациентов сохраняли МОБ-негативный статус в течение ≥12 мес
- В группе DVMP общая выживаемость пациентов с ВДММ, не являющихся кандидатами на трансплантацию, была выше
  - По результатам наблюдения с медианой 40,1 мес. риск смерти в группе DVMP был на 40 % ниже, чем в группе VMP
  - Согласно оценке ВБП2, для режимов с применением даратумумаба в качестве терапии первой линии прогнозируется лучшая выживаемость

Это первое подтверждение положительного влияния даратумумаба на ОВ, что подтверждает преимущество режимов на основе даратумумаба при лечении пациентов с множественной миеломой

# КРИТЕРИИ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ

	Характеристики
<b>Полный ответ (полная ремиссия) (ПР)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Диагностируется при отсутствии парапротеина в сыворотке и моче по данным иммунофиксации. Количество плазматических клеток в миелограмме должно быть менее 5%. Мягкотканые плазмцитомы при полной ремиссии отсутствуют.</li><li>• При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, для оценки эффекта используется метод определения уровня СЛЦ Freelite. Для установления ПР необходимо нормальное соотношение СЛЦ к/л (0,26-1,65)</li></ul>
<b>Строгий полный ответ (строгая ПР)</b>	Полная ремиссия при нормальном соотношении СЛЦ и отсутствии клональных плазматических клеток в костном мозге по данным иммуногистохимического или иммунофлюоресцентного методов
<b>Очень хороший частичный ответ (очень хорошая частичная ремиссия) (ОХЧР)</b>	М-протеин в сыворотке крови и моче определяется только при иммунофиксации, но не при электрофорезе или отмечается снижение уровня М-протеина в сыворотке на 90% и более, а М-протеина в моче до уровня менее 100 мг/в сутки. Для болезни, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, требуется снижение разницы уровня «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ на 90% и более
<b>Частичный ответ (частичная ремиссия) (ЧР)</b>	Уровень М- градиента в сыворотке должен уменьшиться на 50% и более, а в моче на 90% и более, или абсолютное количество М-протеина в моче должно быть менее 200 мг/сутки. Размеры мягкотканых плазмцитом должны уменьшиться на 50% и более. При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, Частичный ответ устанавливается при снижении разницы уровня «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ на 50%
<b>Стабилизация</b>	Несоответствие показателей критериям ПР, ОХЧР, ЧР или прогрессирования миеломы
<b>Прогрессия заболевания</b>	Рост М-градиента; увеличение количества плазматических клеток; Появление новых очагов остеодеструкции

# С КАЖДЫМ ПОСЛЕДУЮЩИМ РЕЦИДИВОМ ММ ТРУДНЕЕ ЛЕЧИТЬ<sup>1-5</sup>

Пока пациенты проходят курс лечения...

Частота и тяжесть сопутствующих заболеваний, а также осложнений, связанных с заболеванием, возрастает<sup>2</sup>

Многие пациенты не доживают до следующей линии терапии<sup>4</sup>



Адаптировано из Kurtin, et al. 2013.<sup>5</sup>

ММ – множественная миелома.

1. Dimopoulos MA, et al. Current treatment landscape for relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12:42-54.
2. Landgren O, Iskander, K. Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes. *J Intern Med*. 2017;281 :365-382.
3. Cejalvo MJ, de la Rubia J. Which therapies will move to the front line for multiple myeloma? *Expert Rev Hematol*. 2017;10:383-392.
4. Yong K, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world evidence. *Br J Haematol*. 2016; 175:252-264.
5. Kurtin SE. Relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma. *J Adv Pract Oncol*. 2013;4(Sruppl 1):5-14.

# ДАРАТУМУАБ ОБЕСПЕЧИВАЕТ НАИБОЛЕЕ эффективный вариант лечения для пациентов с ММ\*

## Рекомендации ЕНА/ESMO 2021, 2-я линия терапии ММ

### Варианты второй линии терапии после VRd

Чувствительные  
к леналидомиду

Резистентные  
к леналидомиду

Чувствительные  
к бортезомибу

Резистентные  
к леналидомиду  
и бортезомибу

KRd [I,A]  
DaraRd [I,A]  
EloRd [I,A]  
PomVd [I,A]  
DaraKd [I,A]  
IsaKd [I,A]  
IxaRd [I,A]  
SVd [I,A]

PomVd [I,A]  
DaraKd [I,A]  
IsaKd [I,A]  
SVd [I,A]

KRd [I,A]  
DaraRd [I,A]  
EloRd [I,A]  
PomVd [I,A]  
DaraKd [I,A]  
DaraVd [I,A]  
IsaKd [I,A]  
SVd [I,A]  
VenVd2 [I,A]

DaraKd [I,A]  
IsaKd [I,A]

\*На слайде присутствуют режимы/препараты не зарегистрированные в РФ по показанию терапия множественной миеломы. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> от 07.07.2021(приведено в данной презентации исключительно в научных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя).

РРММ – рецидивирующая рефрактерная множественная миелома, V – бортезомиб, R – леналидомид, d – дексаметазон, K – карфилзомиб, Dara – даратумумаб, Elo – элтузумаб, Pom – помалидомид, Isa – изатуксимаб, Ixa – иксазомиб, S- селинискор, Ven – венетоклакс Meletios A. Dimopoulos, Hemasphere. 2021 Feb; 5 (2): e528

# СОГЛАСНО РЕКОМЕНДАЦИЯМ NCCN 2021, DRd, DVd и DKd являются предпочтительными режимами для пациентов с MM, ранее получавших антимиеломное лечение



## NCCN Guidelines Version 1.2022 Multiple Myeloma MYELOMA THERAPY

### THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA

#### Preferred Regimens for early relapses (1-3 previous therapies)

- Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone
- Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1)<sup>n</sup>
- **Daratumumab/bortezomib/dexamethasone (category 1)**
- **Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone (category 1)**
- **Daratumumab<sup>1</sup>/lenalidomide/dexamethasone (category 1)**
- Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1)
- Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone (category 1)

After two prior therapies including an IMiD and PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy

- Ixazomib/pomalidomide<sup>p</sup>/dexamethasone
- Pomalidomidep/bortezomib/dexamethasone (category 1)

After two prior therapies including lenalidomide and a PI

- Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone (category 1)
- Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone (category 1)

#### Other Recommended Regimens for early relapses (1-3 prior therapies)

- Bendamustine/bortezomib/dexamethasone
- Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone
- Bortezomib/liposomal doxorubicin/dexamethasone (category 1)
- Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone
- Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone
- Carfilzomib (twice weekly)/dexamethasone (category 1)
- Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone
- Daratumumab1/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone
- Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone
- Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1)
- Ixazomib/cyclophosphamide/dexamethasone
- Panobinostat/bortezomib/dexamethasone (category 1)
- Selinexor/bortezomib/dexamethasone (once weekly) (category 1)

After two prior therapies including IMiD and a PI and disease progression on/within 60 days of completion of last therapy

- Pomalidomide/carfilzomib/dexamethasone
- Pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone

After two prior therapies including lenalidomide and PI

- Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone

#### Useful In Certain Circumstances

- Bendamustine
- Bortezomib/dexamethasone (category 1)
- Carfilzomib/cyclophosphamide/thalidomide/dexamethasone
- Carfilzomib (weekly)/dexamethasone
- High-dose of fractionated cyclophosphamide
- Ixazomib/dexamethasone
- Lenalidomide/dexamethasone<sup>u</sup> (category 1)
- Selinexor/daratumumab/dexamethasone
- Venetoclax/dexamethasone for t(11;14) patients

After two prior therapies including bortezomib and an IMiD

- Panobinostat/carfilzomib
- Panobinostat/lenalidomide/dexamethasone

After two prior therapies including IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy

- Pomalidomide/dexamethasone (category 1)
- Selinexor/dexamethasone

For treatment of aggressive MM

- Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP)
- Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide /etoposide (DT-PACE)<sup>h</sup> ± bortezomib (VTD-PACE)

After at list three prior therapies including a PI and IMiD or are double-refractory to a PI and an IMiD

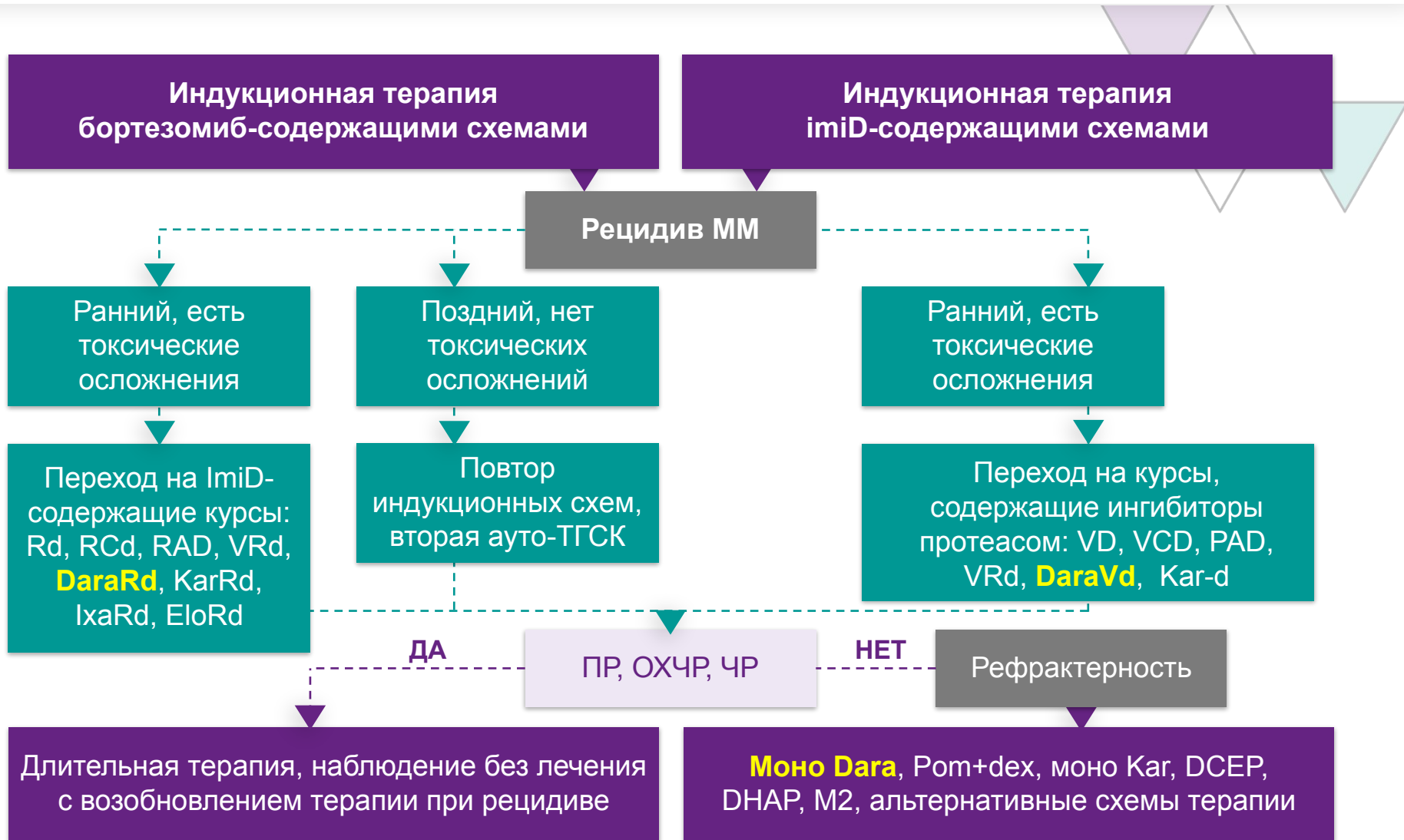
- **Daratumumab**

#### Therapies for patients with late relapses (>3 prior therapies)

After at least four prior therapies, including an anti-CD38 monoclonal antibody, a PI, and an IMiD

- Belantamab mafodotin-blmf
- Idecabtagene vicleucel
- Meftalalan flufenamide/dexamethasone

# АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ ММ



DaraRd – даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; DaraRd – даратумумаб + бортезомиб + дексаметазон; DCEP – дексаметазон + циклофосфамид + этопозид + платинол; DHAP – дексаметазон + высокодозный цитарабин + цисплатин; EloRd – иксазомиб + леналидомид + дексаметазон; ImiD – иммуномодуляторы; IxaRd – иксазомиб + леналидомид + дексаметазон; Kar-d – карфилзомиб + дексаметазон; KarRd – карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон; Pom+dex – помалидомид + дексаметазон; RAD – леналидомид + доксорубин + дексаметазон; RCd – леналидомид + циклофосфамид + дексаметазон; Rd – леналидомид + дексаметазон; VRd – бортезомиб + леналидомид + дексаметазон; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ММ – множественная миелома; ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия; ПР – полная ремиссия; ЧР – частичная ремиссия

Электронный ресурс: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/122>. Рубрикатор клинических рекомендаций «Множественная миелома. ID KP144/1, возрастная категория: взрослые» // Минздрав России, 2020, дата доступа 11.03.2020



# КРИТЕРИИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ММ

«Измеряемая» по М-протеину множественная миелома

М-протеин	Плазматические клетки	Кости	Плазмоцитомы	Гиперкальцемия
Увеличение М-протеина на <b>≥25%</b> от минимально достигнутого уровня: <ul style="list-style-type: none"><li>• в сыворотке – на 5 г/л,</li><li>• в моче – на 200 мг/сут</li></ul>	Количество плазматических клеток в костном мозге <b>≥10%</b>	Появление новых очагов в костях <u>или</u> увеличение ранее определяемых	Появление мягкотканых плазмоцитом <u>или</u> увеличение их размеров	Уровень кальция сыворотки <b>&gt;11,5 мг/дл</b> (или <b>&gt;2,65 ммоль/л</b> )

## Множественная миелома, измеряемая только по свободным легким цепям (СЛЦ)

Увеличение разницы уровня "вовлеченных" и "невовлеченных" СЛЦ на 100мг/л

Соотношение  
СЛЦ

# ПРИЗНАКИ КЛИНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВА

Отрицательная динамика М-протеина может и не наблюдаться

Плазмоцитомы	Гиперкальциемия	Гемоглобин	Креатинин
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Появление новых</b> мягкотканых плазмоцитом или очагов поражения в костях</li><li>• <b>Увеличение</b> размеров имеющихся плазмоцитом или очагов поражения в костях на 50% (не менее 1 см)</li></ul>	<p>Уровень коррегированного кальция сыворотки:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• более 11,5 мг/дл</li><li>• более 2,66 ммоль/л</li></ul>	<p>Снижение уровня гемоглобина на 2 г/л или больше</p>	<p>Повышение уровня креатинина сыворотки:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• до 2 мг/дл и более</li><li>• до 177 мкмоль/л и более</li></ul>

## Рецидивирующая миелома:

болезнь, по поводу которой проводилась ранее терапия, а затем наступило прогрессирование, но она не соответствует критериям первичной рефрактерности или рецидивирующей/рефрактерной ММ

## Рефрактерная миелома:

болезнь, не отвечающая как на первоначальную химиотерапию, так и на терапию “спасения” или прогрессирующая в течение 60 дней после последнего лечения

# DVd – 27 МЕСЯЦЕВ РЕМИССИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ<sup>1</sup>

## Дарзалекс + бортезомиб + дексаметазон (DVd)

Наиболее эффективный режим терапии для пациентов с рецидивом, получивших по крайней мере одну предшествующую терапию<sup>1</sup>

в **7,5 x**  
раз

Больше пациентов достигают МОБ-негативности vs. Vd\*<sup>1</sup>

**16,7 мес.**

мВБП vs. 7,1 месяца для Vd<sup>1</sup>

**10%**

Пациентов прекратили лечение по причине НЯ vs. 9% для Vd<sup>1</sup>

DVd — даратумумаб + бортезомиб + дексаметазон; Vd — бортезомиб + дексаметазон; мВБП — медиана выживаемости без прогрессирования; МОБ — минимальная остаточная болезнь; НЯ — нежелательные явления.  
\*При пороге чувствительности 105 по сравнению с одним Vd (14% vs 2%; p<0,000001).

1. Weisel KC, et al. Oral presentation at the 61st annual meeting of the American Society of Hematology (ASH). Orlando, FL. December 7-10, 2019. #3192.

# КАРФИЛЗОМИБ: КЛЮЧЕВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ, СОГЛАСНО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ ENDEAVOR

	ENDEAVOR <sup>1,2</sup>		ENDEAVOR 1PL <sup>3</sup>	
	Kd	Vd	Kd	Vd
Медиана наблюдения, мес.	11,9	11,1	11,9	11,1
мВБП, мес.	18,7	9,4	22,2	10,1
ВБП ОР (95 ДИ) p-value	0,53 (0,44-0,65) P<0,0001		0,45 (0,33-0,61) P<0,0001	
ЧОО	77	63	82	66
≥ОХЧО	54	29	62	31
≥ПО	13	6	12	8
МОБ-негативность (10 <sup>-5</sup> ), %	NA	NA	NA	NA
мОВ, мес.	47,6	40,0	NA	NA
ОВ ОР (95 ДИ) p-value	0,79 (0,65-0,96) P=0,010		NA	

В составе комбинированной терапии рецидивирующей множественной миеломы у пациентов, получивших мин 1 линию предшествующей терапии, в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном.

Монотерапия рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы у пациентов, получивших минимум 2 предыдущие линии терапии, включая бортезомиб и ИМ

DRd — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; Rd — леналидомид + дексаметазон; NA – не измерялась; ВБП — выживаемость без прогрессирования; мВБП — медиана выживаемости без прогрессирования; МОБ — минимальная остаточная болезнь; ОВ – общая выживаемость; ОХЧО — очень хороший частичный ответ; ПО — полный ответ.

# CASTOR: ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ<sup>1,2</sup>

Исследование III фазы по сравнению режимов терапии DVd и Vd у пациентов с ММ, получивших одну или более линий терапии (N=498)<sup>1,2</sup>

Циклы 1-8: 4-недельные  
(21-дневные) циклы

Циклы 9+: 4-недельные  
(28-дневные) циклы

## Критерии включения

- Получающие бортезомиб
- Не менее 1й предшествующей терапии
- ECOG 0-2

## Стратификация

- Предшествующая терапия (1 vs. 2 или 3 vs. >3)
- ISS стадия (I vs. II vs. III)
- Ранее получавшие бортезомиб (нет vs да)

## DVd (n = 251)

- Даратумумаб 16 мг/кг – в/в  
Циклы 1–3 – еженедельно  
Циклы 4–8 – каждые 3 недели
- Бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup>  
2 раза в неделю 1  
или 2 недели 1–8 циклов
- Дексаметазон 20 мг – п/о или  
в/в на 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12  
день 1–8 циклов

## Даратумумаб

- 16 мг/кг – в/в каждые  
4 недели до ПО

## Первичная конечная точка:

- ВБП

## Вторичные конечные точки:

- ВДП
- ОО, ОХЧО, ПО
- Время до ответа
- Длительность ответа
- МОБ (NGS: 10<sup>-4</sup>, 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-6</sup>)
- ОВ

## Vd (n = 247)

- Бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup>  
2 раза в неделю 1 или  
2 недели 1–8 циклов
- Дексаметазон 20 мг – п/о  
или в/в на 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11  
и 12 день 1–8 циклов

1:1

Рандомизация

DVd — даратумумаб + бортезомиб + дексаметазон; Vd — бортезомиб + дексаметазон; в/в — внутривенно; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ВДП — время до прогрессии; ММ — множественная миелома; МОБ — минимальная остаточная болезнь; НЯ — нежелательные явления; ОВ — общая выживаемость; ОХЧО — очень хороший частичный ответ; п/о — перорально; ПО — полный ответ.

1. Mateos M.V. et al. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in first relapse patients: two-year update of CASTOR. Poster presented at the 60th annual meeting of the American Society of Hematology (ASH), San Diego, CA, December 1-4, 2018. #3270. 2. Palumbo A. et al. Daratumumab, bortezomib and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016; 375: 754-766.

# ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ И ЗАБОЛЕВАНИЙ БЫЛИ РАСПРЕДЕЛЕНЫ МЕЖДУ ГРУППАМИ ЛЕЧЕНИЯ В РАВНОЙ СТЕПЕНИ<sup>1,2</sup>

Пациенты имели в среднем около 2 линий предшествующей терапии<sup>1,2</sup>

Выборка пациентов и характеристики заболевания <sup>1,2</sup>					
Характеристики пациентов	DVd (n=251)	Vd (n=247)	Характеристики пациентов	DVd (n=251)	Vd (n=247)
<b>Возраст</b>			<b>Цитогенетический профиль*</b>		
Среднее количество лет	<b>64 (30–88)</b>	64 (33–85)	Количество пациентов, n	<b>232</b>	229
<b>Распределение</b>			Стандартный риск, n (%)	<b>165 (71)</b>	165 (72)
<65 лет	<b>132 (52,6)</b>	125 (50,6)	Высокий риск, n (%)	<b>67 (29)</b>	64 (28)
65-74 года	<b>96 (38,2)</b>	87 (35,2)	Среднее количество предшествующих линий терапии (диапазон)	<b>2 (1–9)</b>	2 (1–10)
≥75 лет	<b>23 (9,2)</b>	35 (14,2)	Ранее получающие бортезомиб, n (%)	<b>162 (65)</b>	164 (66)
<b>Показатели заболевания</b>			Ранее получающие леналидомид, n (%)	<b>89 (36)</b>	120 (49)
IgG	<b>125 (49,8)</b>	138 (55,9)	Ранее получающие ИП+ИМД, n (%)	<b>112 (45)</b>	129 (52)
IgA	<b>56 (22,3)</b>	54 (21,9)	Высокий риск, n (%)	<b>60 (24)</b>	81 (33)
Другое	<b>5 (2,0)</b>	4 (1,6)			

DVd — даратумумаб + бортезомиб + дексаметазон; Vd — бортезомиб + дексаметазон; ИМД — иммуномодуляторы; ИП — ингибиторы протеасом; IgG — иммуноглобулин класса G; IgA — иммуноглобулин класса A.

\*Оценивается секвенированием следующего поколения и флуоресцентной гибридизацией / кариотипированием in situ (комбинированный анализ).

Пациенты с высоким риском были определены как пациенты с цитогенетическими аномалиями t(4; 14), t(14; 16) и/или del17p.

1. Mateos M.V. et al. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in first relapse patients: two-year update of CASTOR. Poster presented at the 60th annual meeting of the American Society of Hematology (ASH), San Diego, CA, December 1-4, 2018, #3270.

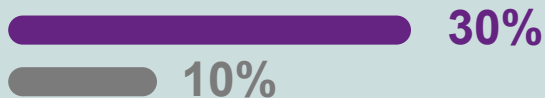
2. Palumbo A. et al. Daratumumab, bortezomib and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016; 375: 754-766;

# ДАРЗАЛЕКС ОБЛАДАЕТ ПРЕИМУЩЕСТВОМ ПО СРАВНЕНИЮ СО СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИЕЙ В ТЕЧЕНИЕ ВСЕГО ПЕРИОДА ЛЕЧЕНИЯ

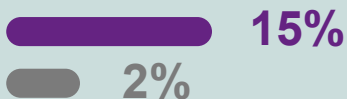
Пациенты с рецидивом, которые получали не менее 1 линии терапии<sup>1</sup>:

ДАРЗАЛЕКС + Vd vs. только Vd

Значение  $\geq$ ПО (p < 0,0001)



МОБ-негативность (p < 0,000001)



ВБП ОР: 0,31  
(95% ДИ: 0,35–0,55; p < 0,0001)

мВБП

16,7

месяца

vs. 7,1 месяца  
на Vd

▼ 69%

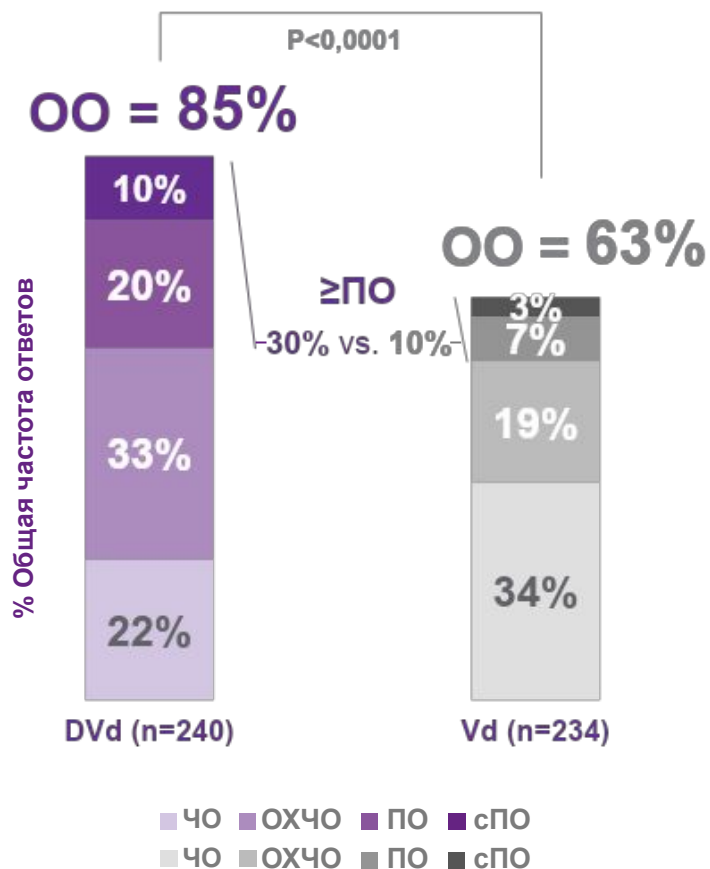
Снижение риска  
прогрессирования  
заболевания или  
смерти

DVd — даратумумаб + бортезомиб + дексаметазон; Vd — бортезомиб + дексаметазон; ДИ — доверительный интервал; мВБП — медиана выживаемости без прогрессирования; МОБ — минимальная остаточная болезнь; НЯ — нежелательные явления; ОБ — общая выживаемость; ОР — отношение рисков; ПО — полный ответ.

1. Weisel KC, et al. Oral presentation at the 61st annual meeting of the American Society of Hematology (ASH). Orlando, FL. December 7-10, 2019. #3192.

# ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ ПРЕИМУЩЕСТВО DVd ПЕРЕД Vd

## Более глубокий ответ



в **3** раза  
 выше  
 уровень **≥ПО**

## Быстрый и стойкий ответ

**0,9 месяца**

медиана времени  
до ответа на DVd<sup>2</sup>

**18,9 месяца**

медиана  
продолжительности  
ответа на DVd

vs. 7,6 месяца на Vd<sup>\*3</sup>

Уровень полного ответа у пациентов, получавших DVd, почти в 3 раза выше по сравнению с Vd<sup>1</sup>

DVd — даратумумаб + бортезомиб + дексаметазон, Vd — бортезомиб + дексаметазон; ДИ — доверительный интервал; мББП — медиана выживаемости без прогрессирования; ММ — множественная миелома; МОБ — минимальная остаточная болезнь; НЯ — нежелательные явления; ОБ — общая выживаемость; ОО — общий ответ; ОР — отношение рисков; ОХЧО — очень хороший частичный ответ; ПО — полный ответ; сПО — строгий полный ответ; ЧО — частичный ответ.

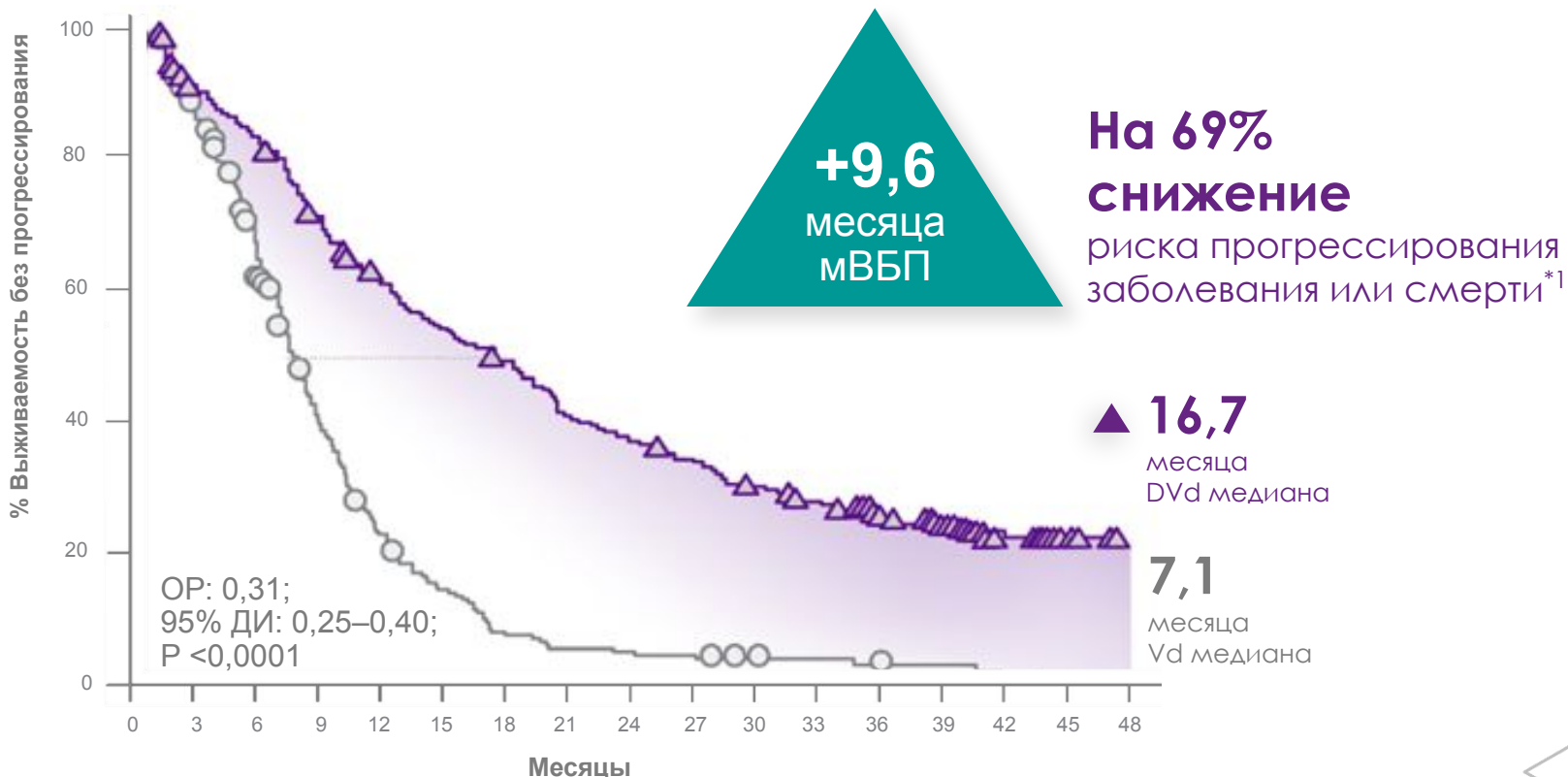
\* Согласно последним сообщениям об этом параметре.  
 1. Mateos M.V. et al. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in first relapse patients: two-year update of CASTOR. Poster presented at the 60th annual meeting of the American Society of Hematology (ASH), San Diego, CA, December 1-4, 2018. #3270. 2. Palumbo A. et al. Daratumumab, bortezomib and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016; 375: 754-766. 3. Lentzsch S. et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (Dvd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): efficacy and safety update (CASTOR). Poster presented at the annual meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), Chicago, IL, June 2-6, 2017. #8036;



# ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ ПРЕИМУЩЕСТВО DVd ПЕРЕД Vd

## Больше выживаемость без прогрессирования

Более чем в 2 раза выше медиана ВБП у пациентов на DVd по сравнению с Vd<sup>1</sup>



Без риска																	
Vd	247	182	129	74	39	27	15	11	9	8	6	5	4	3	1	0	0
DVd	251	215	198	161	138	123	109	92	85	76	66	58	46	30	12	4	0

DVd — даратумумаб + бортезомиб + дексаметазон, Vd — бортезомиб + дексаметазон; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ДИ — доверительный интервал; мВБП — медиана выживаемости без прогрессирования.

\* По сравнению только с Vd.

1. Mateos M.V. et al. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in first relapse patients: two-year update of CASTOR. Poster presented at the 60th annual meeting of the American Society of Hematology (ASH), San Diego, CA. December 1-4, 2018. #3270;

# ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ ПРЕИМУЩЕСТВО DVd ПЕРЕД Vd

Назначение DVd значительно увеличивает ВБП2 по сравнению с Vd<sup>1</sup>



Без риска																				
Vd	247	215	192	170	154	133	114	96	84	68	54	45	39	33	23	23	15	1	0	0
DVd	251	231	222	206	198	187	175	164	156	138	128	117	102	96	90	77	35	11	1	0

DVd — даратумумаб + бортезомиб + дексаметазон, Vd — бортезомиб + дексаметазон; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ДИ — доверительный интервал; ОР — отношение рисков.  
1. Weisel KC, et al. Oral presentation at the 61st annual meeting of the American Society of Hematology (ASH). Orlando, FL. December 7-10, 2019. #3192.

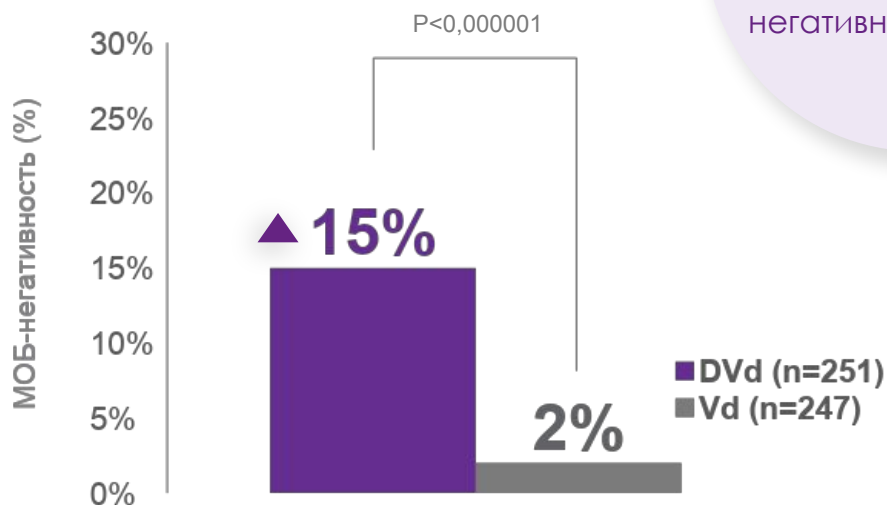
# ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ ПРЕИМУЩЕСТВО DVd ПЕРЕД Vd

Больше пациентов с МОБ-негативностью

**7,5<sup>x</sup>**

кратное увеличение  
количества МОБ-  
негативных пациентов

**В 7,5 раз больше**  
пациентов достигают  
МОБ-негативности\*  
по сравнению с Vd<sup>1</sup>



DVd — даратумумаб + бортезомиб + дексаметазон, Vd — бортезомиб + дексаметазон; ВБП — выживаемость без прогрессирования; МОБ — минимальная остаточная болезнь.

\* Исследование МОБ было выполнено на фиксированном костном мозге, аспирированном с помощью клоноSEQ анализа V2.0 (Адаптивные Биотехнологии, Seattle, WA), при пороге чувствительности  $10^{-5}$  (одна раковая клетка на 100 000 нуклеированных клеток) во время ожидаемого развития ПО (группа контроля) и через 6 и 12 месяцев после первой дозы лечения. Дополнительная оценка МОБ требовалась каждые 12 месяцев после ПО.

1. Weisel KC, et al. Oral presentation at the 61st annual meeting of the American Society of Hematology (ASH), Orlando, FL, December 7-10, 2019. #3192.

# ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ ПРЕИМУЩЕСТВО DVd ПЕРЕД Vd

Больше пациентов с МОБ-негативностью

**DVd значительно увеличивает**

долю пациентов, достигших МОБ-негативности более одного года, по сравнению с пациентами на Vd<sup>1,2</sup>



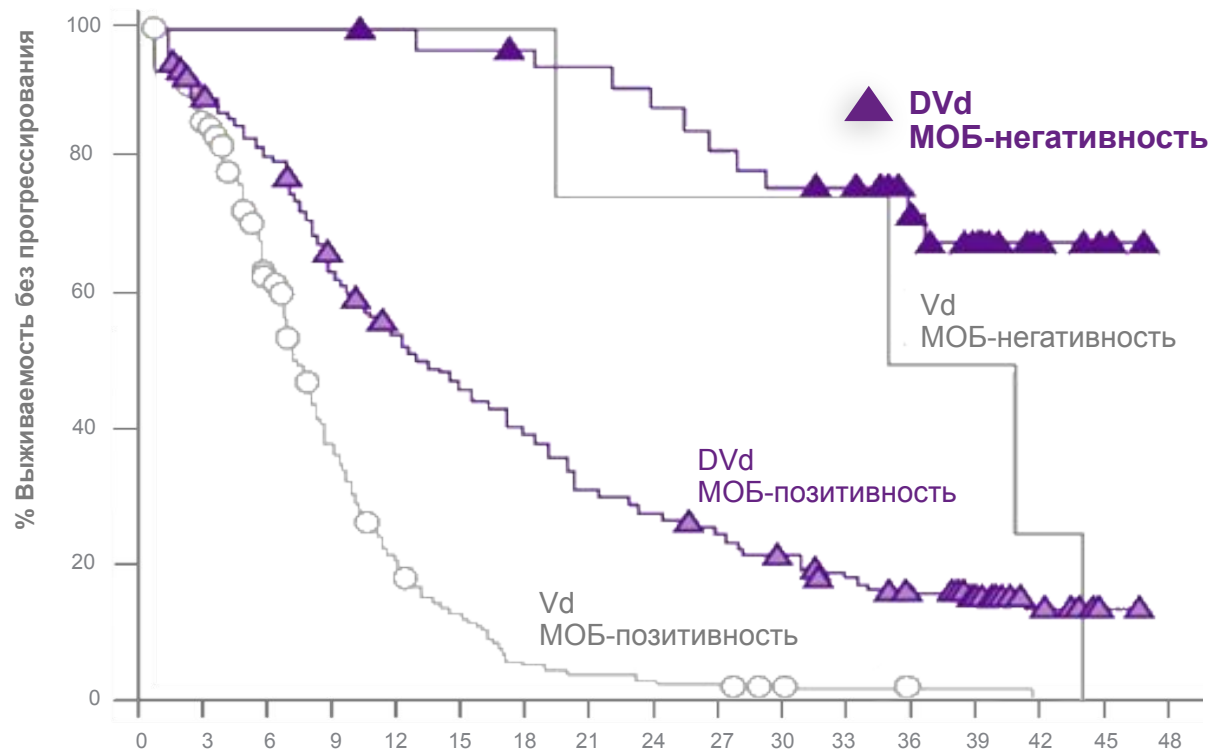
DVd — даратумумаб + бортезомиб + дексаметазон, Vd — бортезомиб + дексаметазон; МОБ — минимальная остаточная болезнь.

\* Исследование МОБ было выполнено на фиксированном костном мозге, аспирированном с помощью клон-SEQ анализа V2.0 (Адаптивные Биотехнологии, Seattle, WA), при пороге чувствительности  $10^{-5}$  (одна раковая клетка на 100 000 нуклеированных клеток) во время ожидаемого развития ПО (группа контроля) и через 6 и 12 месяцев после первой дозы лечения. Дополнительная оценка МОБ требовалась каждые 12 месяцев после ПО.

1. Mateos M.V. et al. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in first relapse patients: two-year update of CASTOR. Poster presented at the 60th annual meeting of the American Society of Hematology (ASH), San Diego, CA, December 1-4, 2018. #3270. 2. Avet-Loiseau H. et al. Evaluation of sustained minimal residual disease (MRD) negativity in relapsed/refractory multiple myeloma (MM) patients (Pts) treated with daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone (D-Rd) or bortezomib plus dexamethasone (D-Vd): analysis of POLLUX and CASTOR. Poster presented at the 60th annual meeting of the American Society of Hematology (ASH), San Diego, CA, December 1-4, 2018. #3272.

# ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ ПРЕИМУЩЕСТВО DVd ПЕРЕД Vd

Пациенты, достигнувшие МОБ-негативности, имели более длительную ремиссию<sup>1</sup>



Снижение риска прогрессирования заболевания или смерти

**Значительно более низкий риск прогрессирования заболевания или смерти пациентов, достигнувших МОБ-негативности<sup>1</sup>**

Без риска	0-3	3-6	6-9	9-12	12-15	15-18	18-21	21-24	24-27	27-30	30-33	33-36	36-39	39-42	42-45	45-48	
Vd МОБ-негативность	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	2	2	1	0	0
DVd МОБ-негативность	35	35	35	35	34	33	31	31	29	27	25	24	18	12	5	3	0
Vd МОБ-позитивность	243	178	125	70	35	23	11	8	6	5	3	2	2	1	0	0	0
DVd МОБ-позитивность	216	180	163	126	104	90	78	61	56	49	41	34	28	18	7	1	0

DVd — даратумумаб + бортезомиб + дексаметазон, Vd — бортезомиб + дексаметазон; МОБ — минимальная остаточная болезнь.  
 1. Avet-Loiseau H. et al. Evaluation of sustained minimal residual disease (MRD) negativity in relapsed/refractory multiple myeloma (MM) patients (Pts) treated with daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone (D-Rd) or bortezomib plus dexamethasone (D-Vd): analysis of POLLUX and CASTOR. Poster presented at the 60th annual meeting of the American Society of Hematology (ASH), San Diego, CA, December 1-4, 2018. #3272.

# ДАРЗАЛЕКС ОБЛАДАЕТ БЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ<sup>1-4</sup>

Профиль безопасности DVd, назначенного после рецидива, оставался неизменным с учётом переносимости стандартной терапии и с учетом минимальной степени токсичности по сравнению с пациентами только на Vd<sup>5-8</sup>

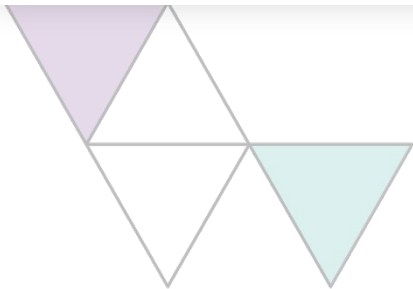


Равное количество пациентов на DVd и Vd прекратили лечение из-за НЯ<sup>5</sup>

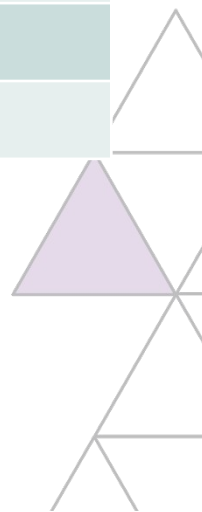
DVd — даратумумаб + бортезомиб + дексаметазон; Vd — бортезомиб + дексаметазон; НЯ — нежелательные явления.

1. Mateos MV et al. Oral presentation at: 59th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition; December 9-12 2017; Atlanta, GA, USA; Abstract LBA-4. 2. Mateos MV, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med. 2018;378:518-528. 3. Dimopoulos MA et al. Oral presentation at: 59th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition; December 9-12 2017; Abstract 739. 4. Spencer A et al. Poster presentation at: 59th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition; December 9-12 2017; Abstract 3145. 5. Mateos MV, et al. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in first relapse patients: two-year update of CASTOR. Poster presented at the 60th annual meeting of the American Society of Hematology (ASH), San Diego, CA December 1-4, 2018. #3270. 6. Palumbo A, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016; 375: 754-766. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дарзалекс, ЛП-004367, дата последнего обновления 16.06.2021. 8. Weisel KC, et al. Oral presentation at the 61st annual meeting of the American Society of Hematology (ASH), Orlando, FL, December 7-10, 2019. #3192.

# ПРИЧИНЫ ПРЕКРАЩЕНИЯ ТЕРАПИИ<sup>1</sup>



Пациенты, получающие назначенное лечение	DVd (n=243)	Vd (n=237)
Прекращение терапии:	<b>74</b>	104
- Прогрессирование заболевания	<b>47</b>	60-
- Нежелательные явления	<b>19</b>	23
- Несоблюдение режима приёма	<b>3</b>	8
- По решению пациента	<b>1</b>	9
- Смерть	<b>4</b>	4



DVd — даратумумаб + бортезомиб + дексаметазон; Vd — бортезомиб + дексаметазон.

1. Palumbo A, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:754-66. Supplementary appendix.

# ОБНОВЛЕННЫЕ ДАННЫЕ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ CASTOR

Наиболее частые НЯ любой степени ( $\geq 20\%$ ) и степени 3/4 ( $\geq 5\%$ ) <sup>a</sup>				
НЯ, n (%)	DVd (n = 243)		Vd (n = 237)	
	Любая степень	Степень 3/4	Любая степень	Степень 3/4
<b>Гематологические</b>				
Тромбоцитопения	145 (60)	112 (46)	105 (44)	78 (33)
Анемия	72 (30)	38 (16)	75 (32)	38 (16)
Нейтропения	48 (20)	33 (14)	23 (10)	11 (5)
Лимфопения	33 (14)	25 (10)	9 (4)	6 (3)
<b>Негематологические</b>				
Периферическая сенсорная нейропатия	122 (50)	11 (5)	90 (38)	16 (7)
Инфекция верхних дыхательных путей	88 (36)	6 (3)	43 (18)	1 (<1)
Диарея	86 (35)	9 (4)	53 (22)	3 (1)
Кашель	71 (29)	0	30 (13)	0
Утомляемость	56 (23)	12 (5)	58 (25)	8 (3)
Запор	54 (22)	0	38 (16)	2 (1)
Боль в спине	53 (22)	6 (3)	24 (10)	3 (1)
Пневмония	39 (16)	25 (10)	31 (13)	24 (10)
Артериальная гипертензия	27 (11)	18 (7)	8 (3)	2 (1)

DVd – даратумумаб+бортезомиб+дексаметазон, Vd – бортезомиб+дексаметазон, НЯ – нежелательные явления

<sup>a</sup>Популяция для оценки безопасности: все пациенты, получившие исследуемую терапию один или более раз.

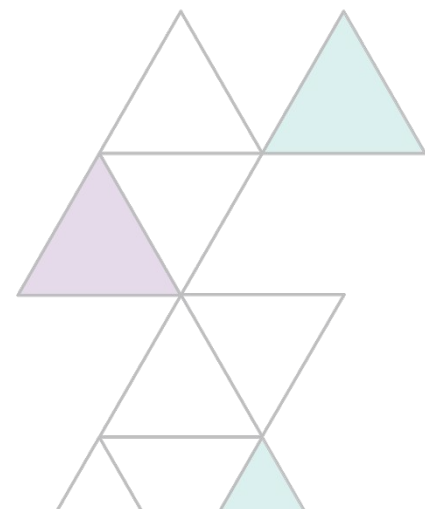
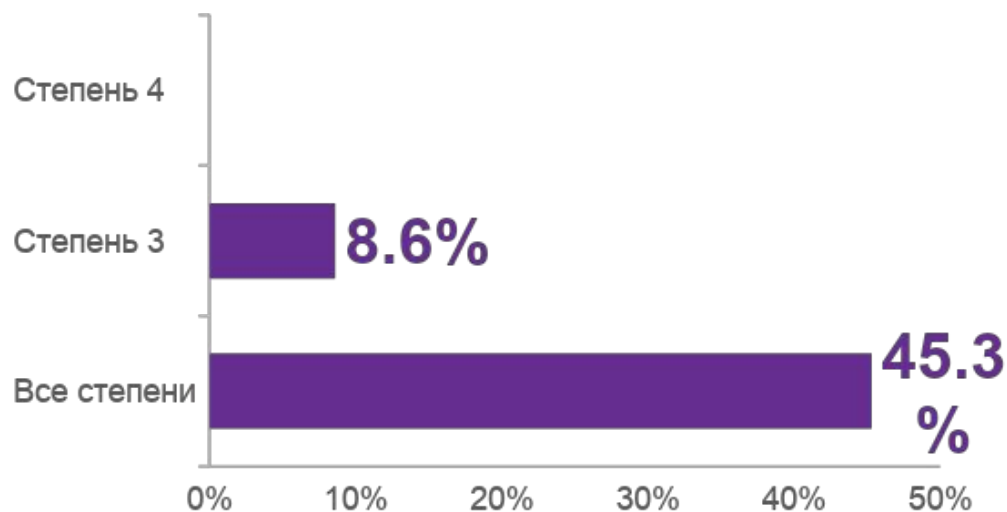
Weisel KC, et al. Oral presentation at the 61st annual meeting of the American Society of Hematology (ASH). Orlando, FL. December 7-10, 2019. #3192.



# БОЛЬШИНСТВО ИНФУЗИОННЫХ РЕАКЦИЙ БЫЛИ ЛЁГКОЙ И УМЕРЕННОЙ СТЕПЕНИ<sup>2</sup>

Степень проявления инфузионных реакций была обычно 1–2, и большинство реакций проявлялось при первой инфузии<sup>2</sup>

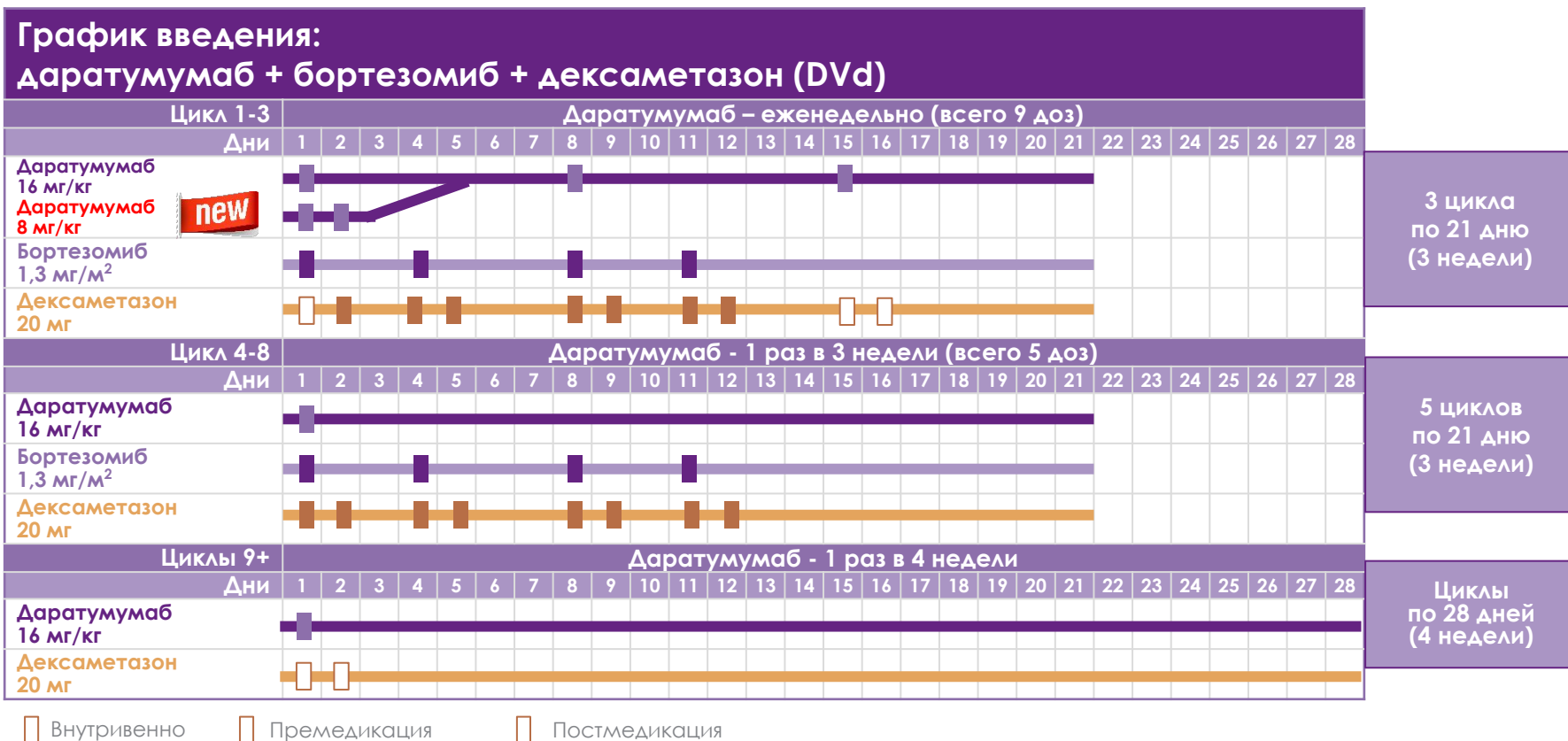
Количество инфузионных реакций было одинаковым и в 3-й фазе исследований **ДАРЗАЛЕКС**<sup>1-4</sup>



DVd — даратумумаб + бортезомиб + дексаметазон; Vd — бортезомиб + дексаметазон; НЯ — нежелательные явления.

1. Mateos MV, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med. 2018;378:518-528;
2. Palumbo A. et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016; 375: 754-766;
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дарзалекс, ЛП-004367, дата последнего обновления 16.06.2021;
4. Dimopoulos MA, et al. Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:1319-1331.

# DVd – ГРАФИК ВВЕДЕНИЯ, 3-НЕДЕЛЬНЫЕ ЦИКЛЫ



# ДАРЗАЛЕКС + Vd – 27 МЕСЯЦЕВ РЕМИССИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРИ ПЕРВОМ РЕЦИДИВЕ<sup>1</sup>



▶ **в 7,5 раз**

больше пациентов достигают  
**МОБ-негативности vs. Vd<sup>\*1</sup>**

▶ **16,7 мес.**

**мВБП vs. 7,1 месяца на Vd<sup>1</sup>**

▶ **Только 10%**

пациентов прекратили лечение  
из-за возникновения НЯ vs. 9% на Vd<sup>1</sup>

DVd — даратумумаб + бортезомиб + дексаметазон; Vd — бортезомиб + дексаметазон; мВБП — медиана выживаемости без прогрессирования; МОБ — минимальная остаточная болезнь; НЯ — нежелательные явления.

\* При пороге чувствительности  $10^{-5}$  по сравнению с одним Vd (14% vs. 2%;  $p < 0,000001$ ).

1. Weisel KC, et al. Oral presentation at the 61st annual meeting of the American Society of Hematology (ASH). Orlando, FL. December 7-10, 2019. #3192.

Скачать ИМП  
препарата  
Дарзалекс



# ДАРЗАЛЕКС ОБЛАДАЕТ БЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ<sup>1-4</sup>

## Влияние даратумумаба на фармакокинетику в зависимости от функционального состояния почек<sup>5</sup>



Между пациентами с нарушением функции почек и с нормальной функцией клинически значимых различий концентрации даратумумаба не выявлено<sup>1</sup>

КК — клиренс креатинина.

1. Mateos MV et al. Oral presentation at: 59th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition; December 9-12 2017; Atlanta, GA, USA: Abstract LBA-4;
2. Mateos MV et al. N Engl J Med 2018 Feb 8;378(6):518-528;
3. Dimopoulos MA et al. Oral presentation at: 59th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition; December 9-12 2017; Abstract 739;
4. Spencer A et al. Poster presentation at: 59th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition; December 9-12 2017; Abstract 3145;
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дарзалекс, ЛП-004367, дата последнего обновления 16.06.2021.

# DRd – 4 ГОДА РЕМИССИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ<sup>1</sup>

## Дарзалекс + леналидомид + дексаметазон (DRd)

Наиболее эффективный режим терапии для пациентов, получивших не менее одной линии терапии, не кандидатов на трансплантацию<sup>1</sup>

в **4,7** раз

Больше пациентов достигают **МОБ-негативности** vs. Rd\*<sup>1</sup>

**45,0** мес.

**ВБП** vs. 17,5 месяца с Rd<sup>1</sup>

**17%**

Пациентов прекратили лечение по причине НЯ<sup>1</sup>

DRd — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; Rd — леналидомид + дексаметазон; ВБП — выживаемость без прогрессирования; МВБП — медиана выживаемости без прогрессирования; МОБ — минимальная остаточная болезнь.

\* При пороге чувствительности 10<sup>-5</sup> по сравнению с Rd (30% vs. 5%; p<0.000001).

1. Kaufman JL. et al. ASH 2019. Poster Presentation. Abstract 1866;

# ИКСАЗОМИБ: КЛЮЧЕВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ, СОГЛАСНО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ TOURMALINE-MM1

Иксазомиб - оральный ингибитор протеасомы, зарегистрированный в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (IxaRd) для лечения пациентов с ММ, которые получили как минимум 1 линию предшествующей терапии<sup>1</sup>

	TOURMALINE-MM1 <sup>2</sup> (n=722)	
	IxaRd (n=360)	Rd (n=362)
мВПБ, мес.	20,6	14,7
ЧОО, %	78,3	71,5
≥ОХЧО, %	48	39
≥ПО, %	15	7
МОБ (10 <sup>-5</sup> ), негативность %	-	-
ОВ мес.	NR	NR

IxaRd — иксазомиб + леналидомид + дексаметазон; Rd — леналидомид + дексаметазон; ВВП — выживаемость без прогрессирования; мВПБ — медиана выживаемости без прогрессирования; МОБ — минимальная остаточная болезнь; ОВ – общая выживаемость; ОХЧО — очень хороший частичный ответ; ПО — полный ответ.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Нинларо  
2. Moreau P, et al. N Engl J Med.2016;374(17):1621-1634.

# КАРФИЛЗОМИБ: КЛЮЧЕВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ, СОГЛАСНО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ ASPIRE

Карфилзомиб - ингибитор протеасомы, зарегистрированный в составе комбинированной терапии рецидивирующей множественной миеломы у пациентов, получивших как минимум 1 линию предшествующей терапии, в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном.

Монотерапия РРММ у пациентов, получивших минимум 2 предыдущие линии терапии, включая бортезомиб и ИМ<sup>1</sup>

	ASPIRE <sup>2</sup> (n=792)	
	KRd (n=360)	Rd (n=362)
мВБП, мес.	26,3	17,6
ЧОО, %	87	67
ОХЧО, %	70	40
ПО, %	32	9
МОБ(10-5) Негативность %	-	-
ОВ, мес.	48,3	40,4

KRd — карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон; Rd — леналидомид + дексаметазон; ВБП — выживаемость без прогрессирования; мВБП — медиана выживаемости без прогрессирования; МОБ — минимальная остаточная болезнь; ОВ – общая выживаемость; ОХЧО — очень хороший частичный ответ; ПО — полный ответ.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кипролис.

2. Dimopoulos MA. Br J Haematol. 2017 May;177(3):404-413. doi: 10.1111/bjh.14549.

# ЭЛОТУЗУМАБ: КЛЮЧЕВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ, СОГЛАСНО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ

Элотузумаб - человеческое иммуностимулирующее моноклональное IgG1 антитело, которые специфически связывается с белком SLAMF7

Показан в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для лечения пациентов с множественной миеломой, получивших один или несколько предшествующих курсов терапии<sup>1</sup>

	EIOQUENT-2 <sup>2</sup> (n=646)	
	EloRd (n = 321)	Rd (n = 325)
мВБП, мес.	19,4	14,9
ЧОО, %	79	66
ОХЧО, %	28	21
ПО, %	4	7
МОБ(10-5) Негативность %	-	-
ОВ, мес.	48	40

EloRd — элотузумаб + леналидомид + дексаметазон; Rd — леналидомид + дексаметазон; ВБП — выживаемость без прогрессирования; мВБП — медиана выживаемости без прогрессирования; МОБ — минимальная остаточная болезнь; ОВ – общая выживаемость; ОХЧО — очень хороший частичный ответ; ПО — полный ответ.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эмплисити.

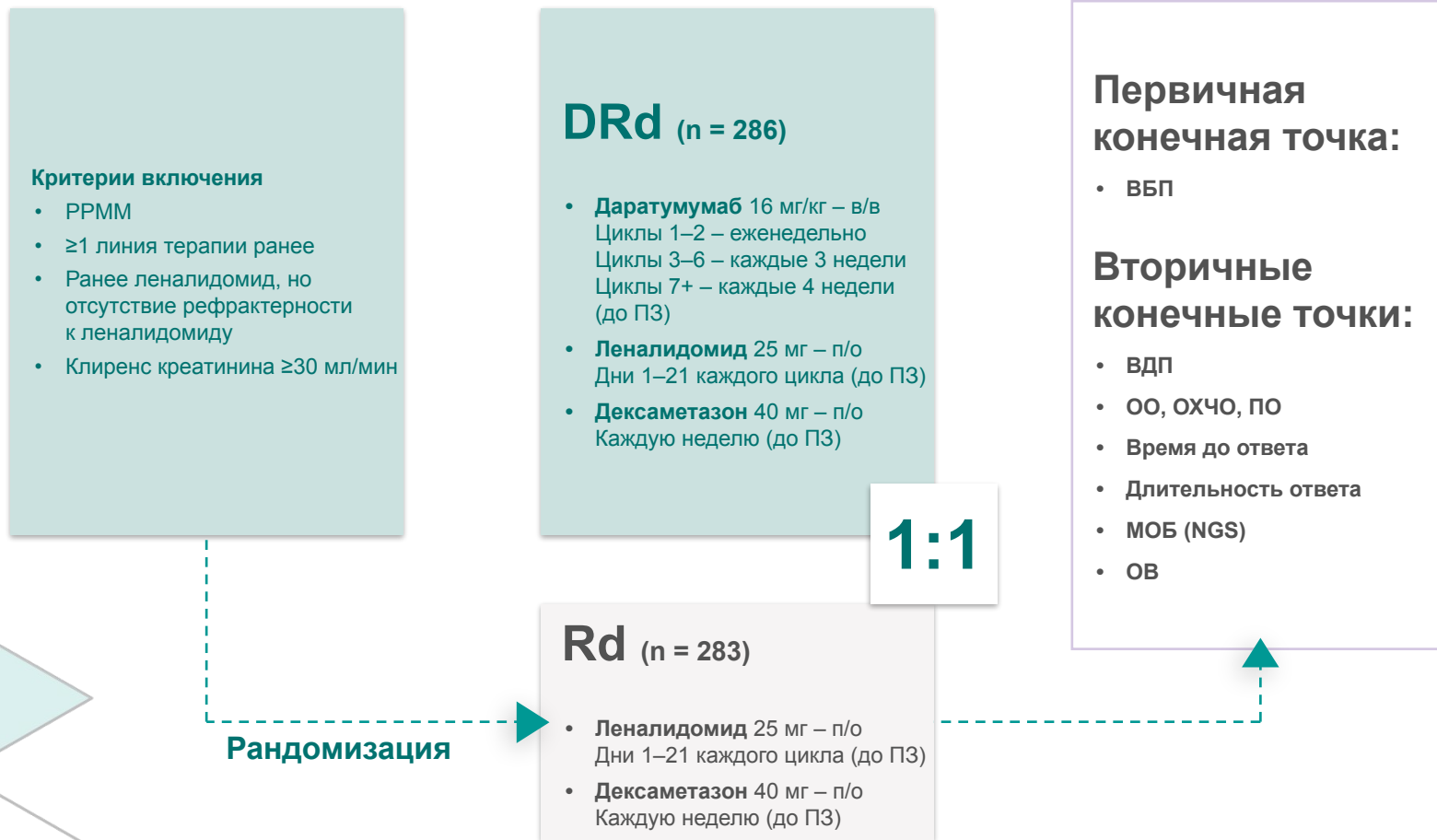
2. Sagar Lonial, Meletios Dimopoulos, Antonio Palumbo et al, N Engl J Med. 2015;373:621-631



# POLLUX: ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ<sup>1,2</sup>

Многоцентровое, рандомизированное (1:1), открытое, контролируемое исследование III фазы

4-недельные  
(28-дневные) циклы



DRd — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; Rd — леналидомид + дексаметазон; АТСК — аутологичная трансплантация стволовых клеток; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ВБП2 — выживаемость без прогрессирования 2; ВДП — время до прогрессирования; в/в — внутривенно; ДИ — доверительный интервал; ИМД — иммуномодуляторы; ИП — ингибиторы протеасом; мВБП — медиана выживаемости без прогрессирования; МОБ — минимальная остаточная болезнь; ОВ — общая выживаемость; ОО — общий ответ; ОР — отношение рисков; ОХЧО — очень хороший частичный ответ; ПЗ — прогрессирование заболевания; ПО — полный ответ; п/о — перорально; РРММ — рецидивирующая/рефрактерная множественная миелома; сПО — строгий полный ответ.

1. Bahls N J. et al. Three-year follow up of the phase 3 POLLUX study of daratumumab plus lenalidomide and (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). Poster presented at the 60th annual meeting of the American Society of Hematology (ASH), San Diego, CA, December 1-4, 2018. #1996/ 2. Avet-Loiseau H. et al. Evaluation of sustained minimal residual disease (MRD) negativity in relapsed/refractory multiple myeloma (MM) patients (Pts) treated with daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone (D-Rd) or bortezomib plus dexamethasone (D-Vd): Analysis of POLLUX and CASTOR. Poster presented at the 60th annual meeting of the American Society of Hematology (ASH), San Diego, CA, December 1-4, 2018. #3272.

# ROLLUX: ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ<sup>1,3</sup>

Выборка пациентов и характеристики заболевания<sup>1,2</sup>

Показатель	DRd (n=286)	Rd (n=283)	Показатель	DRd (n=286)	Rd (n=283)
<b>Возраст</b>			<b>Клиренс креатинина, мл/мин</b>		
Медиана (диапазон), лет	<b>65 (34–89)</b>	65 (42–87)	N	<b>279</b>	281
≥75 лет	<b>29 (10%)</b>	35 (12%)	>30-60	<b>77 (28%)</b>	64 (23%)
<b>Стадия по ISS, %</b>			>60	<b>199 (71%)</b>	216 (77%)
I стадия	<b>137 (48%)</b>	140 (50%)	<b>АТСК в анамнезе</b>	<b>180 (63%)</b>	180 (64%)
II стадия	<b>93 (33%)</b>	86 (30%)	<b>Предшествующая терапия ИП</b>	<b>245 (86%)</b>	242 (86%)
III стадия	<b>56 (20%)</b>	57 (20%)	Предшествующая терапия бортезомибом	<b>241 (84%)</b>	238 (84%)
<b>Медиана (диапазон) времени с момента постановки диагноза, лет</b>	<b>3,48 (0,4–27,0)</b>	3,95 (0,4–21,7)	<b>Предшествующая терапия ИМД</b>	<b>158 (55%)</b>	156 (55%)
<b>Предшествующие линии терапии, %</b>			Предшествующая терапия леналидомидом	<b>50 (18%)</b>	50 (18%)
Медиана (диапазон)	<b>1 (1–11)</b>	1 (1–8)	<b>Предшествующая терапия ИП+ИМД</b>	<b>125 (44%)</b>	125 (44%)
1	<b>149 (52%)</b>	146 (52%)	<b>Рефрактерность к бортезомибу</b>	<b>59 (21%)</b>	58 (21%)
2	<b>85 (30%)</b>	80 (28%)	<b>Рефрактерность к последней линии терапии</b>	<b>80 (28%)</b>	76 (27%)
3	<b>38 (13%)</b>	38 (13%)			
>3	<b>14 (5%)</b>	19 (7%)			

DRd — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; Rd — леналидомид + дексаметазон; ISS — международная система стадирования; АТСК — аутологичная трансплантация стволовых клеток; ИМД — иммуномодуляторы; ИП — ингибиторы протеасом.

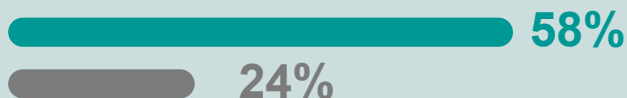
1. Bahis N J, et al. Three-year follow up of the phase 3 POLLUX study of daratumumab plus lenalidomide and (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). Poster presented at the 60th annual meeting of the American Society of Hematology (ASH), San Diego, CA, December 1-4, 2018. #1996. 2. Dimopoulos MA, et al. Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:1319-1331. 3. Avet-Loiseau H, et al. Evaluation of sustained minimal residual disease (MRD) negativity in relapsed/refractory multiple myeloma (MM) patients (Pts) treated with daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone (D-Rd) or bortezomib plus dexamethasone (D-Vd): Analysis of POLLUX and CASTOR. Poster presented at the 60th annual meeting of the American Society of Hematology (ASH), San Diego, CA, December 1-4, 2018. #3272.

# ДАРЗАЛЕКС ОБЛАДАЕТ ПРЕИМУЩЕСТВОМ ПО СРАВНЕНИЮ СО СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИЕЙ В ТЕЧЕНИЕ ВСЕГО ПЕРИОДА ЛЕЧЕНИЯ

Пациенты с рецидивом, которые получали не менее 1 линии терапии<sup>1,2</sup>:

## ДАРЗАЛЕКС + Rd vs. только Rd

Значение  $\geq$ ПО ( $p < 0,0001$ )



МОБ-негативность ( $p < 0,000001$ )



ВБП ОР: 0,44  
(95% ДИ: 0,35–0,54;  $p < 0,0001$ )

мВБП  
**45,0**  
месяца

vs. 17,5 месяца  
на Rd

▼ **56%**

Снижение риска  
прогрессирования  
заболевания или  
смерти

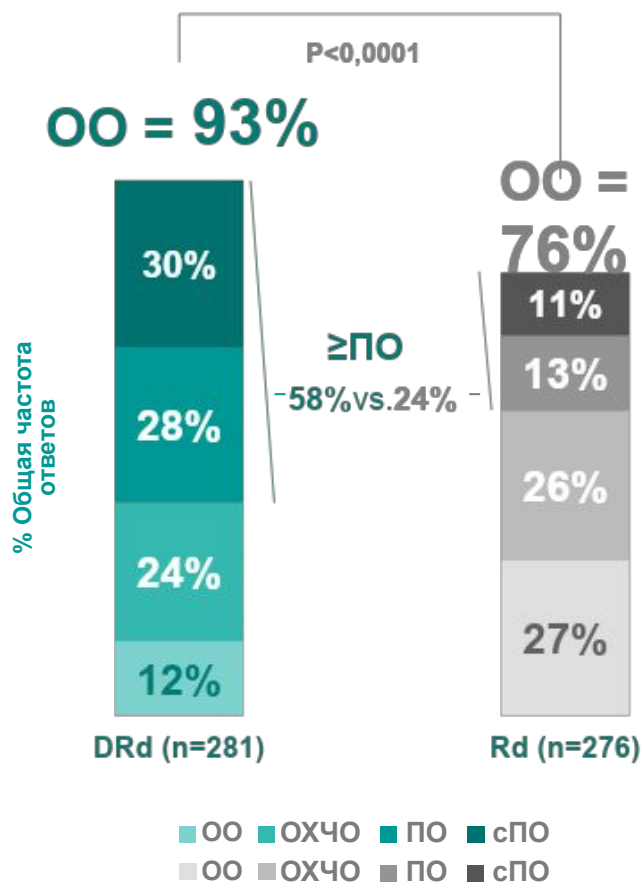
Drd — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; Rd — леналидомид + дексаметазон; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ДИ — доверительный интервал; мВБП — медиана выживаемости без прогрессирования; МОБ — минимальная остаточная болезнь; ОР — отношение рисков; ПО — полный ответ.

1. Kaufman JL. et al. ASH 2019. Poster Presentation. Abstract 1866;

2. Bahlis N J. et al. Three-year follow up of the phase 3 POLLUX study of daratumumab plus lenalidomide and (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). Poster presented at the 60th annual meeting of the American Society of Hematology (ASH). San Diego, CA. December 1-4, 2018. #1996;

# ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ ПРЕИМУЩЕСТВО DRd перед Rd

Более глубокий ответ<sup>1</sup>



в **2** раза  
выше  
уровень ПО

**Быстрый  
и стойкий ответ  
1 месяц**

среднее время ответа  
пациентов на DRd<sup>2</sup>

Медиана  
продолжительности  
ответа ещё **не  
достигнута** на DRd  
vs. 26 месяцев на Rd<sup>\*3</sup>

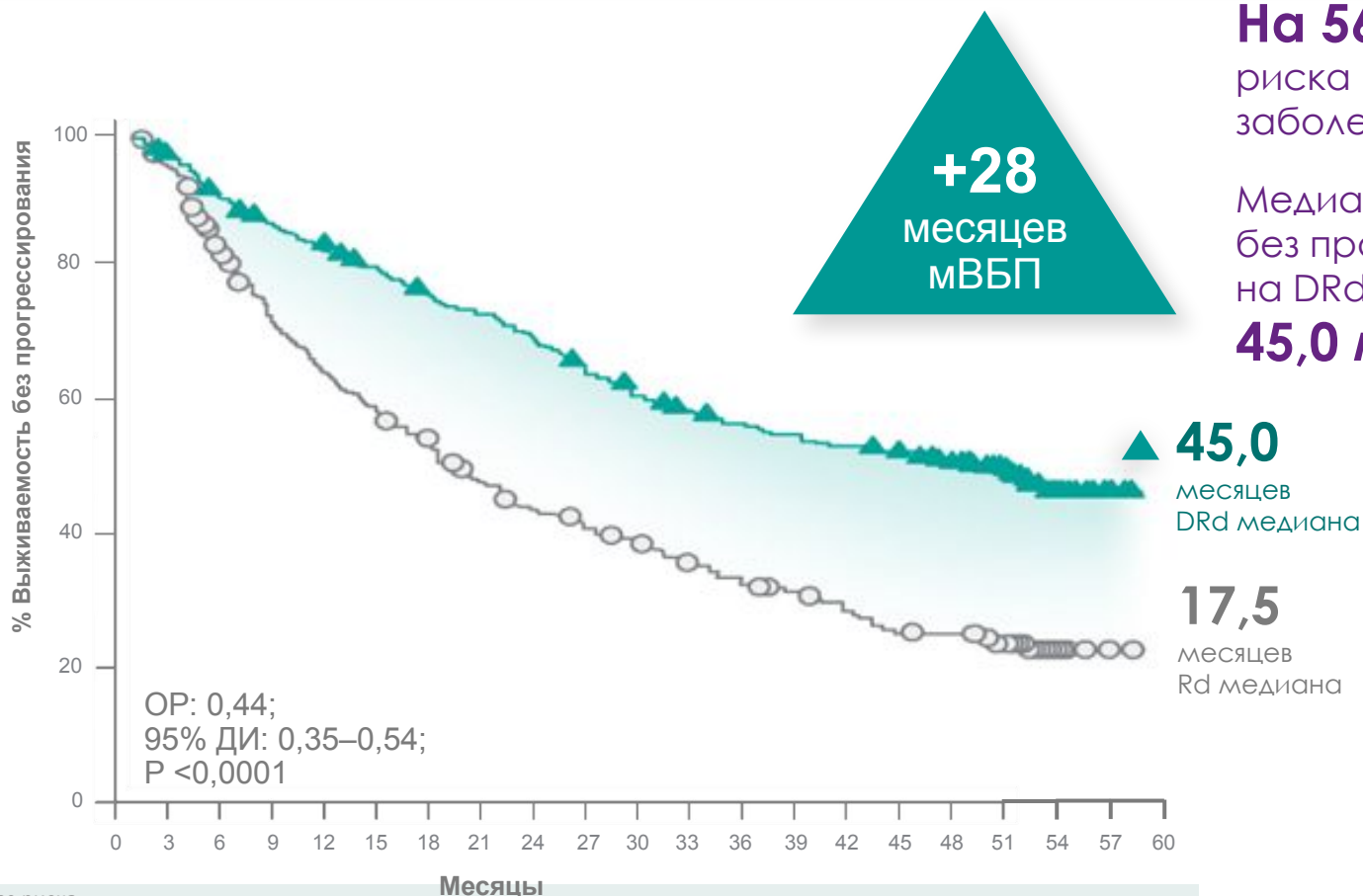
На DRd пациенты достигают уровня полного ответа в **2 раза выше** vs. Rd<sup>1</sup>

DRd — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; Rd — леналидомид + дексаметазон; ОО — общий ответ; ОХЧО — очень хороший частичный ответ; ПО — полный ответ; сПО — строгий полный ответ.

\* При пороге чувствительности 10<sup>-5</sup> по сравнению с Rd (30% vs. 5%; p < 0.000001).

1. Kaufman JL, et al. ASH 2019. Poster Presentation, Abstract 1866. 2. Dimopoulos MA, et al. Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:1319-1331. 3. Avet-Loiseau H, et al. Evaluation of sustained minimal residual disease (MRD) negativity in relapsed/refractory multiple myeloma (MM) patients (Pts) treated with daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone (D-Rd) or bortezomib plus dexamethasone (D-Vd): Analysis of POLLUX and CASTOR. Poster presented at the 60th annual meeting of the American Society of Hematology (ASH), San Diego, CA, December 1-4, 2018. #3272.

# БОЛЬШЕ МЕДИАНА ВЫЖИВАЕМОСТИ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ<sup>1</sup>



На **56%** снижение  
риска прогрессирования  
заболевания или смерти<sup>\*1</sup>

Медиана выживаемости  
без прогрессирования  
на DRd составляет  
**45,0 мес.<sup>1</sup>**

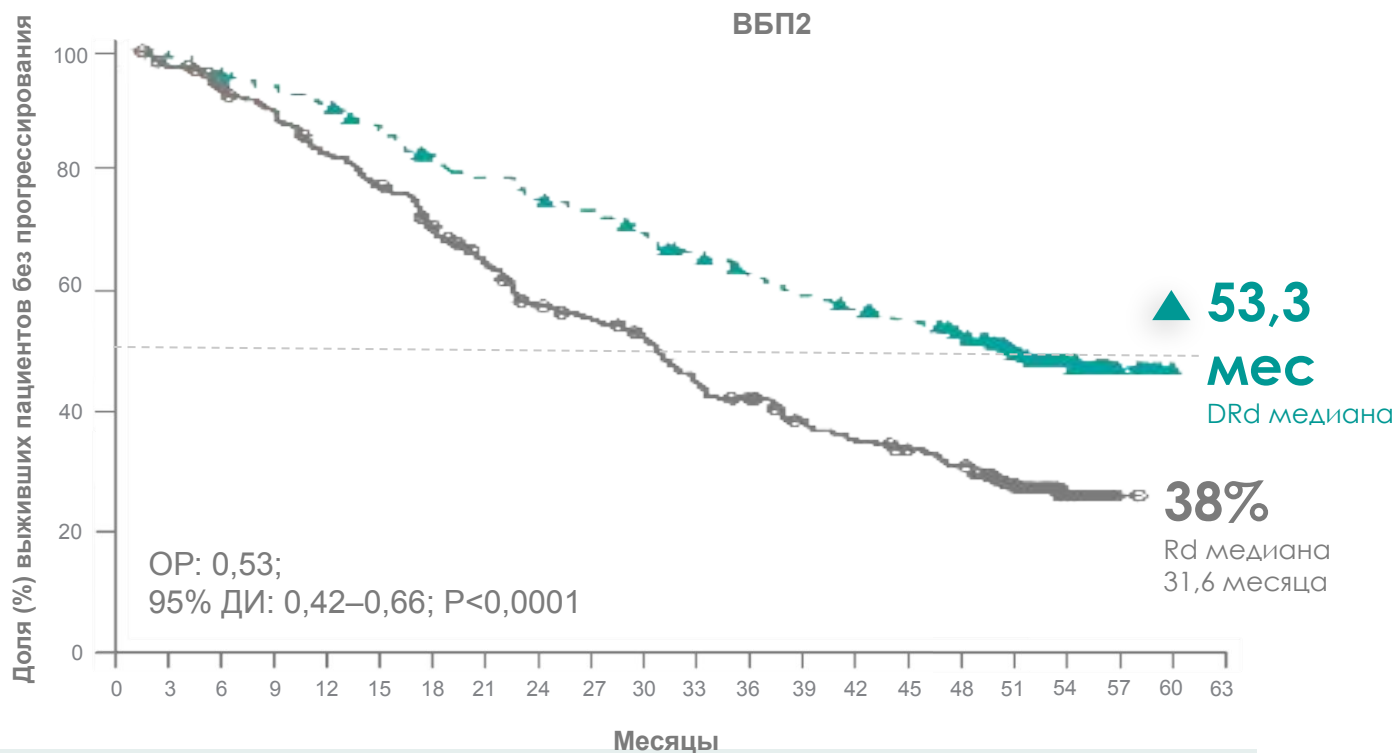
Без риска	Месяцы																				
Rd	283	249	206	181	160	144	127	112	101	91	83	75	67	64	54	48	45	28	8	1	0
DRd	286	266	249	238	229	215	204	195	184	168	156	151	143	136	134	130	120	86	20	4	0

DRd — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; Rd — леналидомид + дексаметазон; ДИ — доверительный интервал; мВБП — медиана выживаемости без прогрессирования; ОР — отношение рисков.

\* По последним данным об этом параметре.

1. Kaufman JL. et al. ASH 2019. Poster Presentation. Abstract 1866;

# НАЗНАЧЕНИЕ DRd ЗНАЧИТЕЛЬНО УВЕЛИЧИВАЕТ ВБП2 ПО СРАВНЕНИЮ С Rd<sup>1</sup>



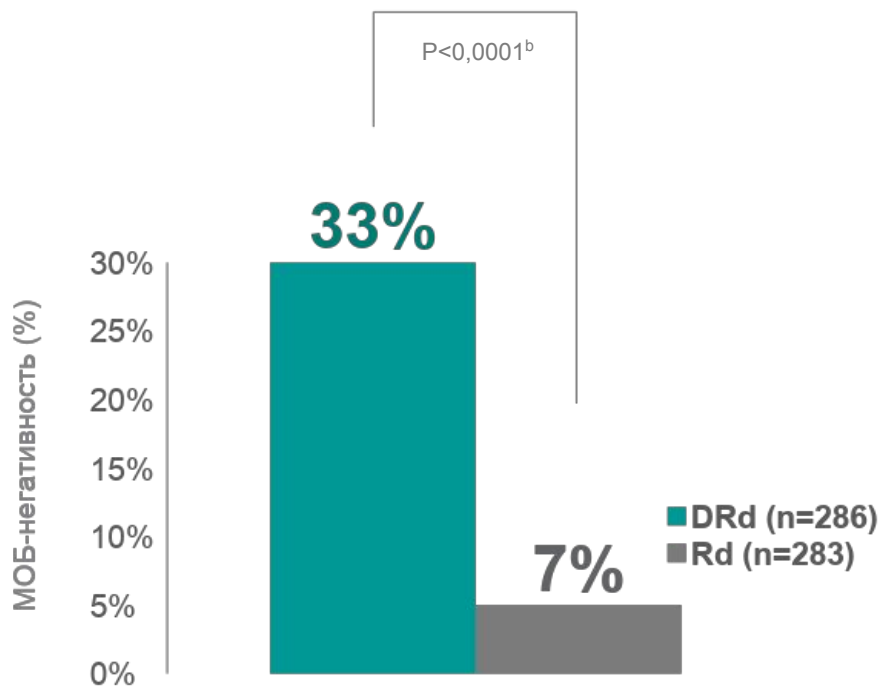
Число пациентов в группе риска

Rd	283	271	253	241	225	210	188	170	152	145	137	120	109	98	91	87	79	68	46	8	1	0
DRd	286	277	269	262	252	239	224	220	210	204	193	181	174	162	157	150	145	131	88	21	5	0

DRd — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; Rd — леналидомид + дексаметазон; ВБП2 — выживаемость без прогрессирования 2; ДИ — доверительный интервал; ОР — отношение рисков.

1. Kaufman JL. et al. ASH 2019. Poster Presentation. Abstract 1866

# БОЛЬШЕ ПАЦИЕНТОВ С МОБ-НЕГАТИВНОСТЬЮ<sup>a1</sup>



**4,7<sup>x</sup>**  
кратное увеличение  
количества МОБ-  
негативных пациентов

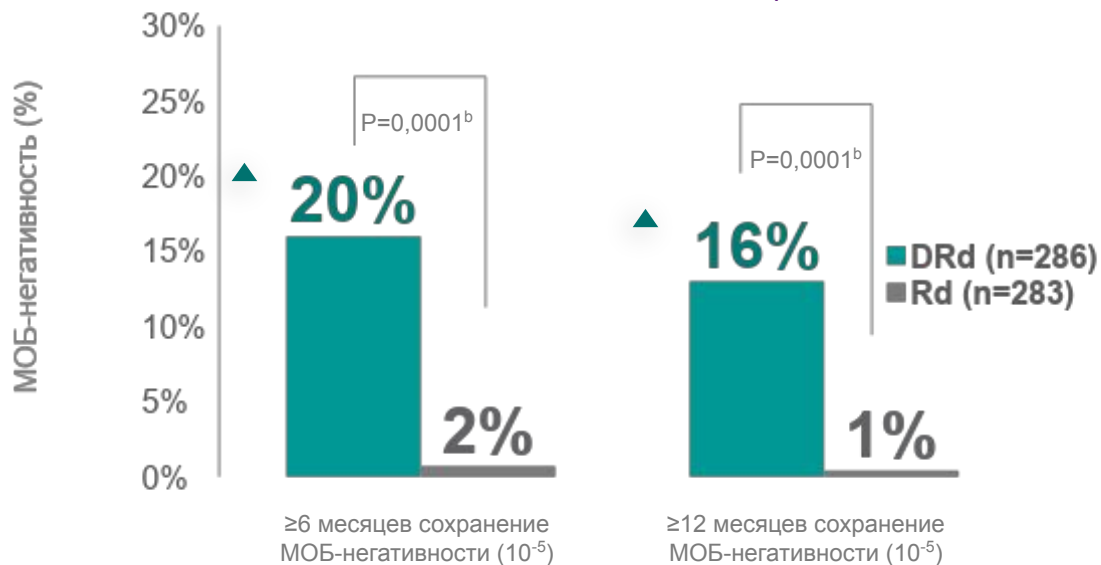
**В 4,7 раз больше**  
пациентов достигают  
**МОБ-негативности**  
по сравнению с Rd<sup>1</sup>

<sup>a</sup>На основании данных ИТТ популяции. <sup>b</sup>P-значение рассчитывали с помощью точного критерия Фишера  
DRd- даратумумаб+леналидомид+дексаметазон, Rd -леналидомид+дексаметазон, МОБ – минимальная остаточная болезнь

# БОЛЬШЕ ПАЦИЕНТОВ С МОБ-НЕГАТИВНОСТЬЮ<sup>a1</sup>

## DRd значительно увеличивает

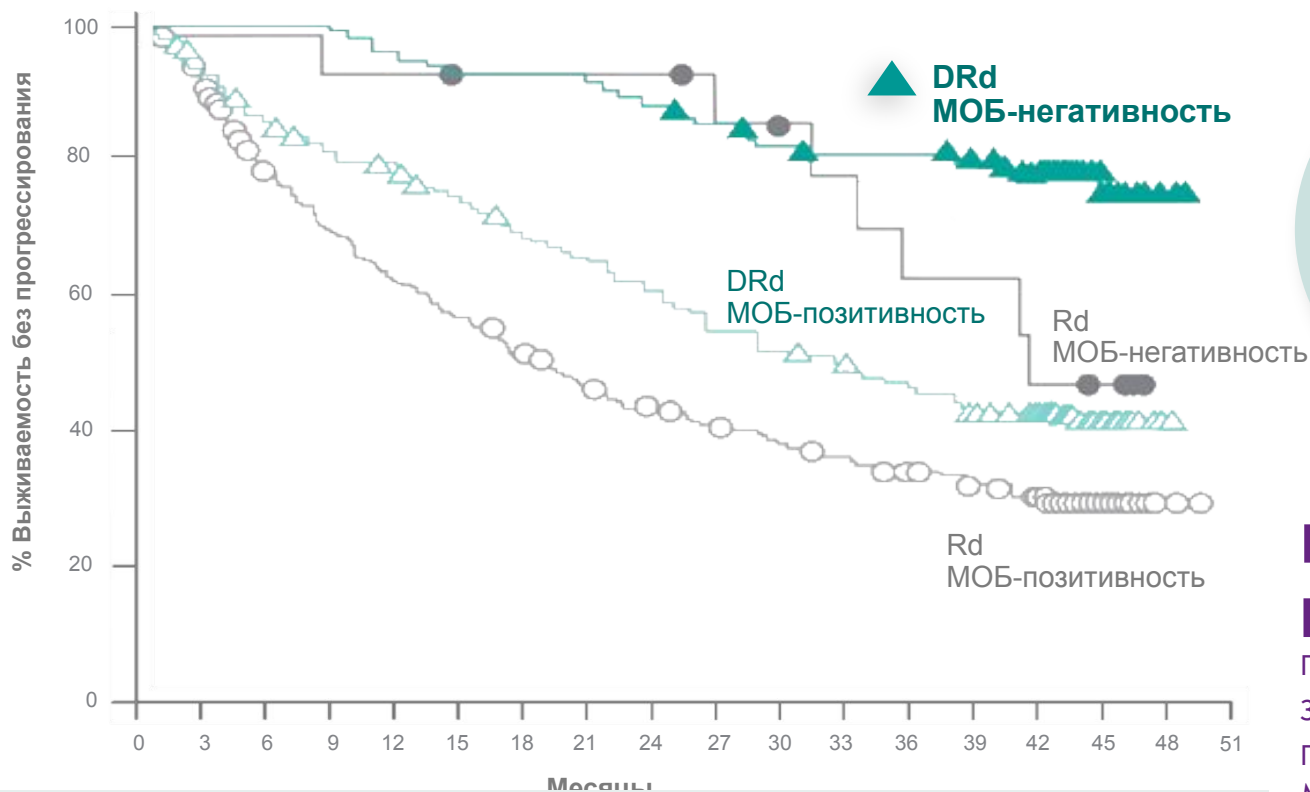
долю пациентов, достигших **МОБ**-негативности более одного года, по сравнению с пациентами на Rd<sup>1</sup>



<sup>a</sup>На основании данных ИТТ популяции. <sup>b</sup>P-значение рассчитывали с помощью точного критерия Фишера  
DRd- даратумумаб+леналидомид+дексаметазон, Rd -леналидомид+дексаметазон, МОБ – минимальная остаточная болезнь



# ПАЦИЕНТЫ, ДОСТИГНУВШИЕ МОБ-НЕГАТИВНОСТИ, ИМЕЛИ БОЛЕЕ ДЛИТЕЛЬНУЮ РЕМИССИЮ<sup>1</sup>



Снижение риска прогрессирования заболевания или смерти

**Более низкий риск** прогрессирования заболевания или смерти пациентов, достигнувших МОБ-негативности<sup>1</sup>

Без риска	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Rd MOB-негативность	15	15	15	14	14	13	13	13	13	11	10	9	7	7	5	4	0
DRd MOB-негативность	87	87	87	86	83	80	80	80	77	72	68	66	66	64	59	27	6
Rd MOB-позитивность	268	234	191	167	146	131	114	99	89	80	73	66	59	56	48	16	4
DRd MOB-позитивность	199	179	162	152	146	135	124	115	107	96	88	85	77	71	64	27	5

DRd — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; Rd — леналидомид + дексаметазон; МОБ — минимальная остаточная болезнь.

1. Avet-Loiseau H, et al. Evaluation of sustained minimal residual disease (MRD) negativity in relapsed/refractory multiple myeloma (MM) patients (Pts) treated with daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone (D-Rd) or bortezomib plus dexamethasone (D-Vd): Analysis of POLLUX and CASTOR. Poster presented at the 60th annual meeting of the American Society of Hematology (ASH), San Diego, CA, December 1-4, 2018. #3272.

# ДАРЗАЛЕКС ОБЛАДАЕТ БЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ<sup>1-10</sup>

Профиль безопасности DRd, назначенного после рецидива, оставался неизменным с учётом переносимости стандартной терапии и с учетом минимальной степени токсичности по сравнению с пациентами только на Rd<sup>5-8</sup>



Равное количество пациентов на DRd и Rd прекратили лечение из-за НЯ<sup>5</sup>

DRd — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; Rd — леналидомид + дексаметазон; НЯ — нежелательные явления.

\* Нежелательные явления разной степени, которые отмечались не менее чем у 20% пациентов, и нежелательные явления 3 или 4 степени, которые отмечались не менее чем у 5% пациентов.

1. Mateos MV et al. Oral presentation at: 59th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition; December 9-12 2017; Atlanta, GA, USA; Abstract LBA-4;

2. Mateos MV et al. N Engl J Med 2018 Feb 8;378(6): 518-528;

3. Dimopoulos MA et al. Oral presentation at: 59th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition; December 9-12 2017; Abstract 739;

4. Spencer A et al. Poster presentation at: 59th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition; December 9-12 2017; Abstract 3145;

5. Bahlis NJ, et al. Three-year follow up of the phase 3 POLLUX study of daratumumab plus lenalidomide and (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). Poster presented at the 60th annual meeting of the American Society of Hematology (ASH), San Diego, CA, December 1-4, 2018. #1996;

6. Dimopoulos MA, et al. Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:1319-1331;

7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дарзалекс. ЛП-004367, дата последнего обновления 16.06.2021;

8. Dimopoulos MA, et al. Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:1319-1331. Supplementary appendix;

9. Palumbo A, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:754-766.

10. Kaufman A et al, ASH 2019 Poster 1866

# ПРИЧИНЫ ПРЕКРАЩЕНИЯ ТЕРАПИИ<sup>1</sup>

Пациенты, получающие назначенное лечение	DRd (n=286)	Rd (n=283)
Полный отказ	66	132
Прогрессирование заболевания	40	96
Нежелательные явления	19	23
Несоблюдение режима приёма	1	5
По решению пациента	1	5
По решению врача	3	2
Снято с учёта	1	1
Смерть	1	1

DRd — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; Rd — леналидомид + дексаметазон.

1. Dimopoulos MA, et al. Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:1319-1331. Supplementary appendix.

# ОБНОВЛЕННЫЕ ДАННЫЕ ПО БЕЗОПАСНОСТИ В ИССЛЕДОВАНИИ POLLUX

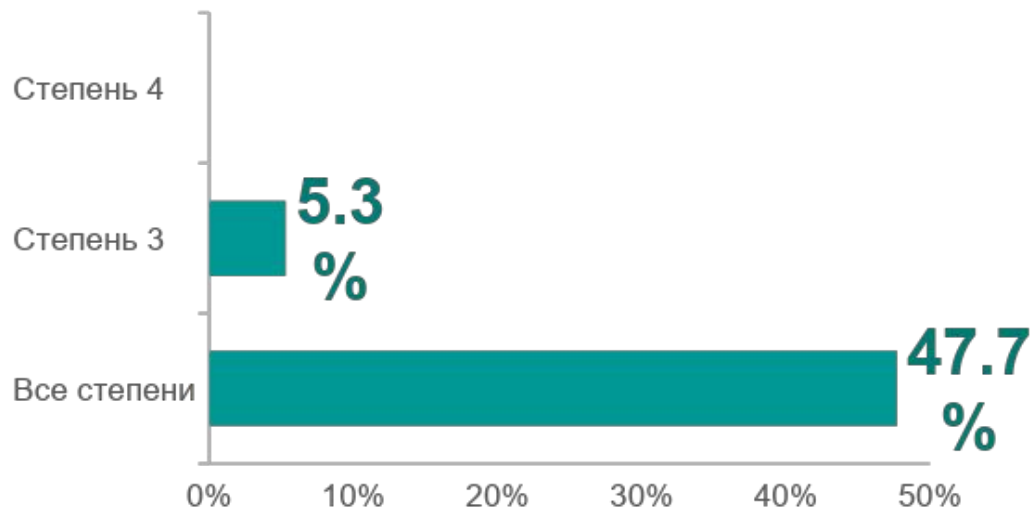
Наиболее частые НЯ любой степени ( $\geq 25\%$ ) и степени 3-4 ( $\geq 10\%$ )				
НЯ, n (%)	DRd (n = 283)		Rd (n = 281)	
	Любая степень	Степень 3/4	Любая степень	Степени 3 или 4
<b>Гематологические</b>				
Нейтропения	183 (65)	161 (57)	135 (48)	117 (42)
Анемия	114 (40)	53 (19)	115 (41)	61 (22)
Тромбоцитопения	89 (31)	43 (15)	89 (32)	44 (16)
<b>Негематологические</b>				
Диарея	167 (59)	28 (10)	107 (38)	11 (4)
Инфекция верхних дыхательных путей	124 (44)	5 (2)	79 (28)	5 (2)
Утомляемость	113 (40)	19 (7)	87 (31)	12 (4)
Кашель	104 (37)	1 (<1)	43 (15)	0
Назофарингит	97 (34)	0	60 (21)	0
Запор	95 (34)	3 (1)	76 (27)	2 (1)
Тошнота	86 (30)	6 (2)	52 (19)	2 (1)
Мышечные спазмы	84 (30)	3 (1)	61 (22)	5 (2)
Бессонница	78 (28)	6 (2)	64 (23)	6 (2)
Лихорадка	74 (26)	9 (3)	40 (14)	7 (3)
Боль в спине	72 (25)	9 (3)	58 (21)	5 (2)
Пневмония	72 (25)	44 (16)	47 (17)	29 (10)

- Частота отмены терапии в связи с НЯ была сопоставима в группах терапии DRd (17 %) и Rd (15%)
- Частота инвазивных вторых первичных новообразований составила 6 % (16 пациентов) в группе терапии DRd и 6 % (18 пациентов) в группе терапии Rd

# БОЛЬШИНСТВО ИНФУЗИОННЫХ РЕАКЦИЙ БЫЛИ ЛЁГКОЙ И УМЕРЕННОЙ СТЕПЕНИ<sup>1</sup>

Степень проявления инфузионных реакций была обычно 1–2, и большинство реакций проявлялось при первой инфузии<sup>1</sup>

Частота инфузионных реакций была сопоставима с результатами других клинических исследований III фазы<sup>1-3</sup>

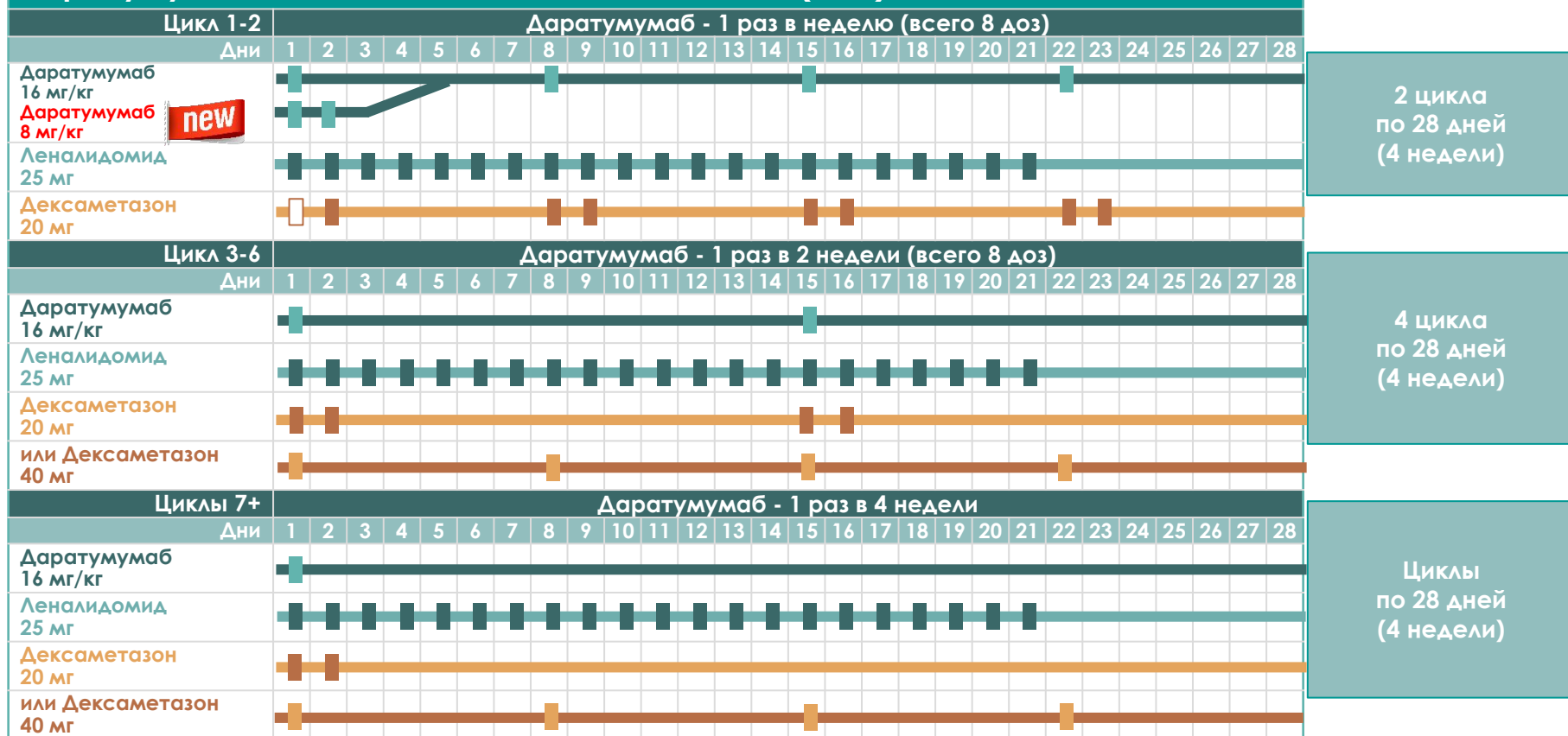


DRd — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; Rd — леналидомид + дексаметазон.

1. Dimopoulos MA, et al. Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:1319-1331;
2. Mateos MV, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med. 2018;378:518-528;
3. Palumbo A, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:754-766.

# DRd – ГРАФИК ВВЕДЕНИЯ, 4-НЕДЕЛЬНЫЕ ЦИКЛЫ

## График введения: даратумумаб + леналидомид + дексаметазон (DRd)



IV внутривенно

# DRd – 4 ГОДА РЕМИССИИ<sup>1</sup>



▶ **в 4,7 раз**

больше пациентов достигают МОБ-негативности vs. Rd<sup>\*1</sup>

▶ **45 мес.**

мВБП vs. 17,5 месяца с Rd<sup>1</sup>

▶ **Только 17%**

пациентов прекратили лечение из-за возникновения НЯ<sup>1</sup>

DRd — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; Rd — леналидомид + дексаметазон; мВБП — медиана выживаемости без прогрессирования; МОБ — минимальная остаточная болезнь; НЯ — нежелательные явления.

\* При пороге чувствительности  $10^{-5}$  по сравнению с Rd (30% vs. 5%;  $p < 0,000001$ ).  
1. Kaufman J.L. et al. ASH 2019. Poster Presentation. Abstract 1866.

Скачать ИМП  
препарата  
Дарзалекс



# КОМБИНАЦИЯ DKd

эффективна для пациентов с ультравысоким риском, агрессивным течением MM, при рефрактерности бортезомиба и/или леналидомид

Профили пациентов, которым в первую очередь показана комбинация DKd

пациенты с  
рецидивом после  
VRD

пациенты с  
рефрактерностью  
(резистентностью)  
к леналидомиду

пациенты с высоким  
риском и ранним  
рецидивом

более молодые  
пациенты в хорошей  
физической форме,  
без сердечно-  
сосудистых  
осложнений



# ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ SANDOR

## Основные критерии включения:

- Рецидивирующая или рефрактерная множественная миелома
- 1–3 предшествующие линии терапии
- Частичный или более выраженный ответ на  $\geq 1$  линию терапии

N = 466  
Рандомизация  
2:1

## Первичная конечная точка: ВБП

### **DKd (n = 312)**

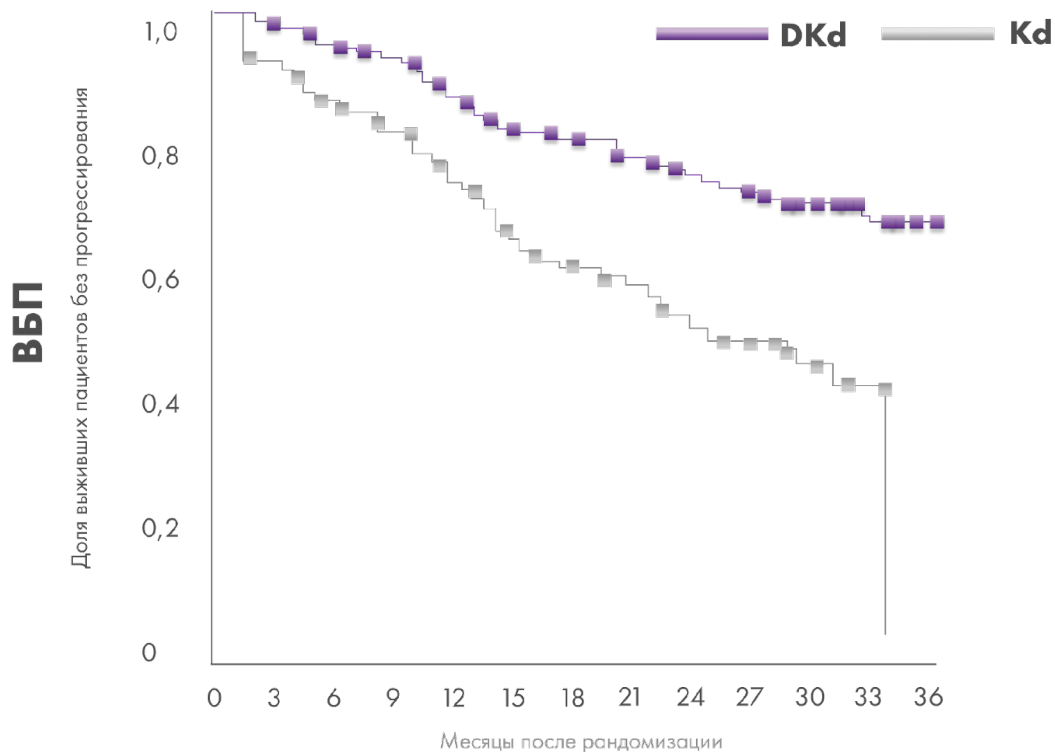
Карфилзомиб 56 мг/м<sup>2</sup> в/в (30 мин)  
Дни 1, 2, 8, 9, 15, 16 (20 мг/м<sup>2</sup> только в дни 1, 2 цикла 1)  
Дексаметазон 40 мг (20 мг у пациентов > 75 лет)  
внутри или в/в 1 р/нед  
Даратумумаб 8 мг/кг в/в в дни 1, 2 цикла 1;  
16 мг/кг 1 р/нед для оставшихся доз в циклах 1, 2, затем 1 р/2 нед (циклы 3–6), затем 1 р/4 нед

### **Kd (n = 154)**

Карфилзомиб 56 мг/м<sup>2</sup> в/в (30 мин)  
Дни 1, 2, 8, 9, 15, 16 (20 мг/м<sup>2</sup> только в дни 1, 2 цикла 1)  
Дексаметазон 40 мг (20 мг у пациентов > 75 лет) внутри или в/в 1 р/нед

**Вторичные конечные точки: ОВ, ЧОО, частота  $\geq$  ПО, безопасность**

# КОМБИНАЦИЯ DKd ПОКАЗАЛА ЛУЧШУЮ ВБП ПО СРАВНЕНИЮ С Kd



Количество пациентов в группе риска

DKd	312	279	235	210	189	178	159	146	136	105	30	6	0
Kd	154	120	99	83	69	57	47	44	39	28	4	1	0

Снижение риска прогрессирования или смерти на 41 % при применении DKd по сравнению с Kd

**28,6** месяца

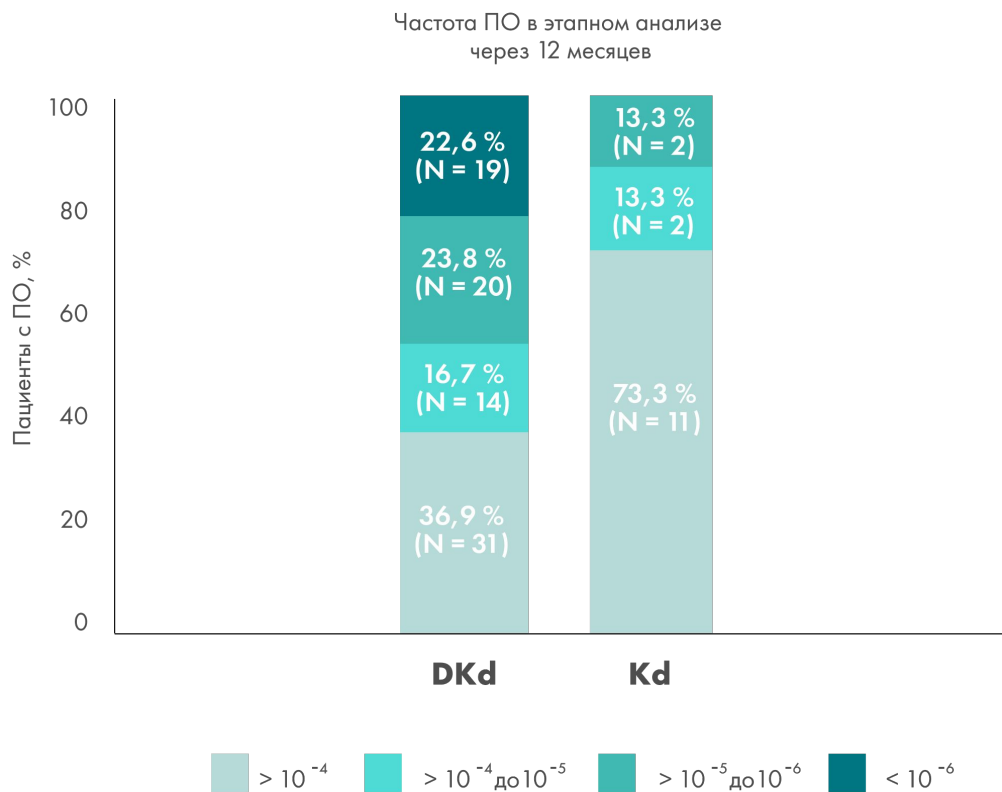
**DKd** мВПБ все пациенты

**15,2** месяца

**Kd** мВПБ все пациенты

Медиана ВБП у пациентов с устойчивостью леналидомиду: к 25 месяцев в группе DKd по сравнению с 9,3 месяца в группе Kd; ОР 0,11 (95 % ДИ 0,02–0,52)

# DKd ОБЕСПЕЧИВАЕТ БОЛЕЕ ВЫСОКУЮ ЧАСТОТУ ПО С ОТСУТСТВИЕМ МОБ ПО СРАВНЕНИЮ С Kd ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ



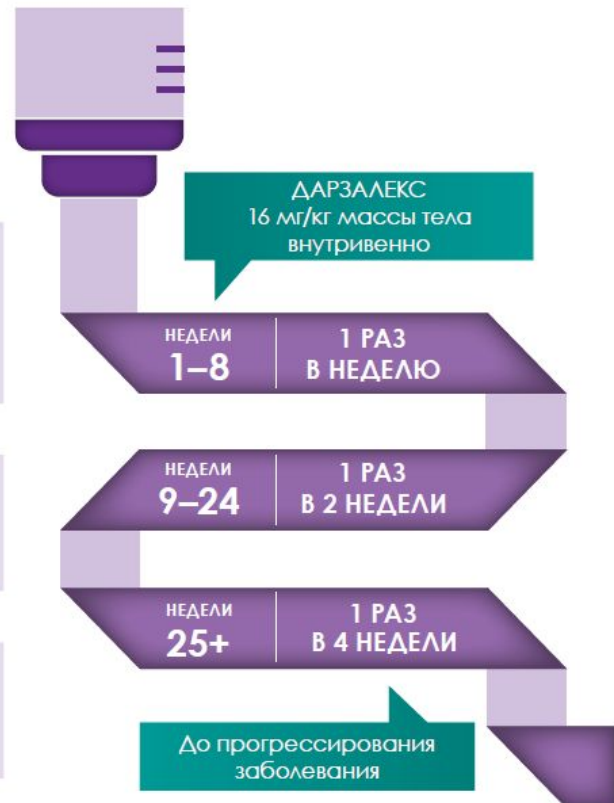
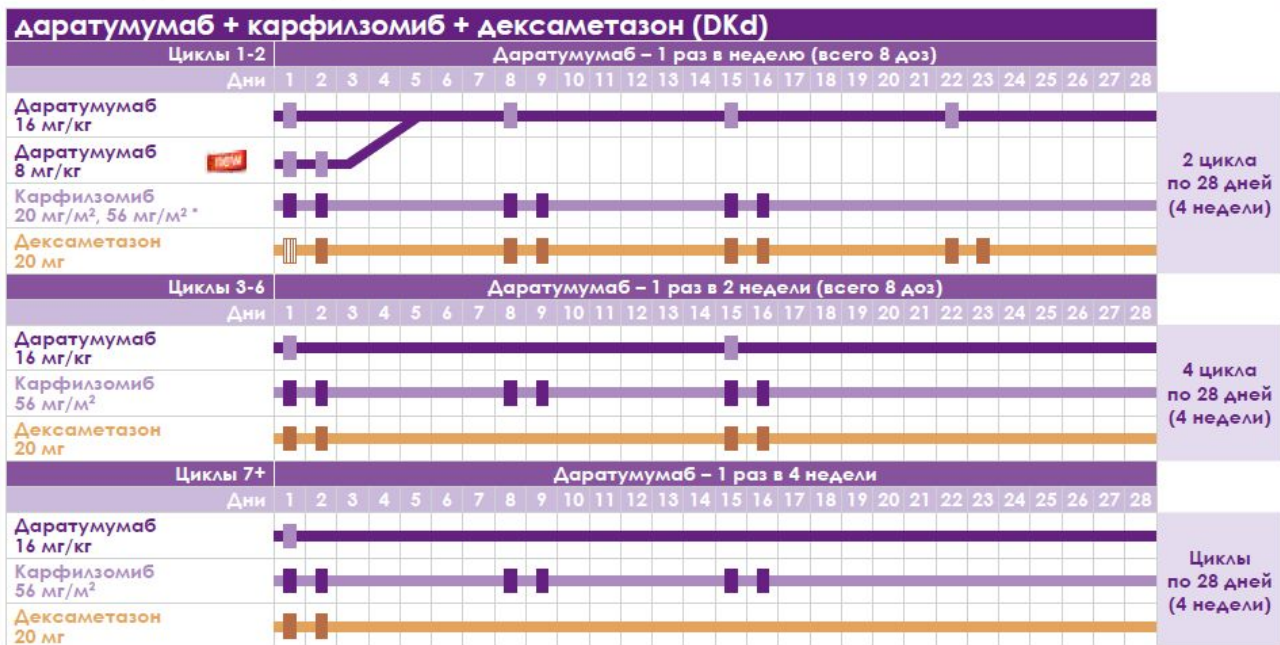
Пороговое значение: 1 опухолевая клетка / количество лейкоцитов

ЧОО на DKd достигла  
**84.3% vs.**  
74.7% на Kd

Пациенты, получавшие DKd, достигли значительно более высокой частоты ПО с МОБ[-] по сравнению с Kd через 12 месяцев

Среди пациентов с ПО с МОБ[-] ответ со стороны МОБ был глубже в группе DKd, чем в группе Kd

# DKd – ГРАФИК ВВЕДЕНИЯ, 4-НЕДЕЛЬНЫЕ ЦИКЛЫ



■ Внутривенно

Введение первой дозы при режиме дозирования 1 раз в 2 недели осуществляется на неделе 9.

Введение первой дозы при режиме дозирования 1 раз в 4 недели осуществляется на неделе 25.

\* Доза карфилзомиба составляет 20 мг/м<sup>2</sup> в Дни 1 и 2 Цикла 1 и 56 мг/м<sup>2</sup>, начиная со Дня 8 Цикла 1, и далее, или в виде внутривенной инфузии 1 раз в неделю в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> в День 1 Цикла 1 и с увеличением дозы до 70 мг/м<sup>2</sup> в Дни 8 и 15 Цикла 1, а также в Дни 1, 8 и 15 последующих циклов.

# ДАРЗАЛЕКС + Kd – НОВОЕ ПОКАЗАНИЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ММ ВО 2+ ЛИНИИ<sup>1</sup>

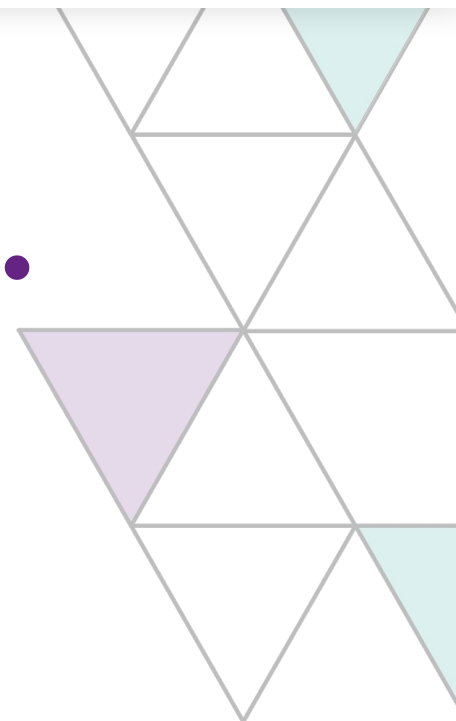


▶ **28,6 мес.**

мВБП vs 15,2 мес. на Kd\*<sup>2</sup>

▶ **84,3%**

ЧОО vs 74,7% на Kd<sup>3</sup>



Скачать ИМП  
препарата  
Дарзалекс

