

ДАРАТУМУМАБ В ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Применение в клинической практике препаратов из класса ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов в последние десятилетия способствовало значительному повышению выживаемости пациентов с множественной миеломой. Вместе с тем сохраняется потребность во внедрении новых классов препаратов в клиническую практику вследствие рецидивирующего течения заболевания. В 2015 г. FDA (США) были одобрены к применению у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой два препарата из класса моноклональных антител, и за короткий период иммунотерапия стала неотъемлемым компонентом лечения таких больных.

В статье представлен анализ данных научных публикаций относительно механизма действия, безопасности применения и клинической эффективности даратумумаба, препарата из класса моноклональных антител, специфичных по отношению к опухолевому белку CD38, при лечении пациентов с множественной миеломой.

В России даратумумаб зарегистрирован (РУ ЛП-004367 от 07.07.2017) и показан в качестве монотерапии у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, предшествующее лечение которых включало ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты.

Даратумумаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности. На фоне применения даратумумаба основные нежелательные явления включали умеренно выраженные реакции, связанные с инфузионным введением препарата, развивавшиеся преимущественно во время первой инфузии.

В настоящее время активно проводится оценка эффективности применения комбинированных схем терапии с включением даратумумаба у пациентов с рецидивирующей и вновь диагностированной миеломой.

Ключевые слова: множественная миелома, даратумумаб, белок CD38, моноклональные антитела.

V.V. RYZHKO, PhD in medicine, M.L. KANAeva

National Medical Research Centre of Haematology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

DARATUMUMAB FOR THE TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA

The use of proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs in the clinical practice has contributed to the significant improvement in survival for patients with multiple myeloma over the past decades. Alongside this, due to the recurrent course of the disease, there is a need to introduce new classes of drugs to clinical practice. In 2015, the FDA (USA) approved two monoclonal antibodies for use in patients with relapsed multiple myeloma, and immunotherapy has rapidly become indispensable in the management of such patients. The article presents an analysis of the published data regarding the mechanism of action, safety and clinical efficacy of daratumumab, a human monoclonal antibody that targets CD38 tumor protein, for the treatment of patients with multiple myeloma. In Russia, daratumumab is registered (RU LP-004367 of 07.07.2017) and is indicated as monotherapy for patients with relapsed or refractory multiple myeloma, who have received prior therapies, including proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs. Daratumumab demonstrated an excellent safety profile. In the context of daratumumab therapy, the moderate-grade infusion-related reactions occurring mostly during the first infusion are the main adverse events. Daratumumab-based combination therapies are currently under active evaluation in patients with relapsed and newly diagnosed myeloma.

Keywords: multiple myeloma, daratumumab, CD38 protein, monoclonal antibodies.

ВВЕДЕНИЕ

Показатель выживаемости пациентов с множественной миеломой (ММ) в последние десятилетия вырос почти в два раза [1]. Существенный прогресс в данном направлении обусловлен главным образом созданием новых классов препаратов – ингибиторов протеасом (бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба) и иммуномодуляторов (талидомида, леналидомида, помалидомида), которые стали краеугольным камнем в лечении миеломы [2]. Однако исходы терапии у пациентов с рецидивирующей

миеломой при утрате клинического ответа на терапию с применением ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов остаются неудовлетворительными, что делает необходимым разработку новых классов препаратов [3]. В последние годы моноклональные антитела с таргетным воздействием на антигены, расположенные на поверхности плазматических клеток, продемонстрировали высокую клиническую эффективность и стали незаменимым классом препаратов в лечении пациентов с миеломой. До настоящего времени для лечения пациентов с рецидивирующей ММ одобрены два препарата

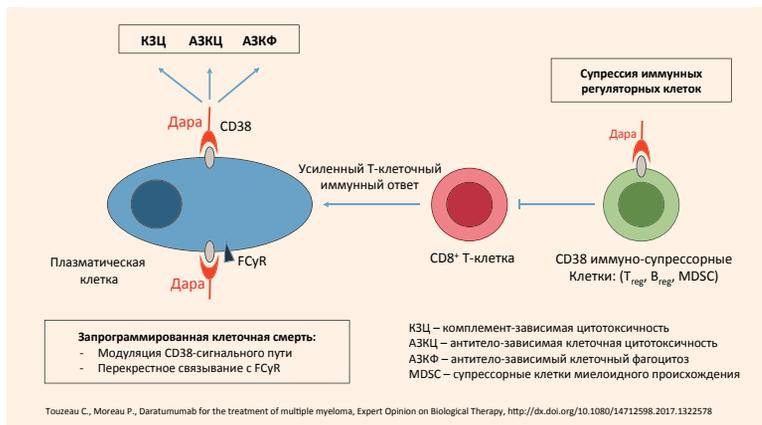
из класса моноклональных антител – элутузумаб [4–8] и даратумумаб.

Даратумумаб является первым моноклональным антителом, применение которого одобрено у пациентов с множественной миеломой. В данном обзоре особое внимание уделяется механизму его действия, профилю безопасности и клинической эффективности.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ДАРАТУМУМАБА

Даратумумаб – полностью человеческое IgG-моноклональное антитело, специфичное к CD38, трансмембранному гликопротеиду, широко экспрессируемому плазматическими клетками. Экспрессия белка CD38 не ограничивается только плазматическими клетками и наблюдается также на более низких уровнях в других тканях гемопоэтического (в частности, в Т-клетках, В-клетках, миелоидных клетках, клетках-предшественниках костного мозга) и негемопоэтического (в тканях мозга, поджелудочной железы, мышечной ткани) профиля [9]. В качестве трансмембранного рецептора, а также посредством связывания с белком CD31+ белок CD38 участвует в адгезии, активации и пролиферации лейкоцитов [10]. Кроме указанных рецепторных функций, CD38 действует как экзофермент. Белок CD38 представляет собой циклическую АДФ-рибозогидралазу, которая регулирует внутриклеточное поступление ионов Ca^{2+} , способствуя активации ряда сигнальных путей [10]. Для миеломных клеток характерным является постоянный высокий уровень экспрессии белка CD38, который, таким образом, представляет собой цель для терапевтического воздействия [11]. Даратумумаб специфично связывается с белком CD38 с высокой степенью аффинности и индуцирует гибель миеломных клеток по механизму комплемент-зависимой цитотоксичности (КЗЦ), антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКЦ) и антителозависимого клеточного фагоцитоза (АЗКФ) [12, 13]. Более того, связывание даратумумаба активирует прямой апоптоз миеломных клеток путем модулирования ферментных функций белка CD38. Активация запрограммированной клеточной гибели миеломных клеток обусловлена перекрестным связыванием даратумумаба с Fc γ -фрагментом рецептора [14]. Даратумумаб также обеспечивает индукцию непрямого противоопухолевой активности путем элиминации CD38-позитивных иммуносупрессорных клеток (Т-регуляторные лимфоциты, В-регуляторные лимфоциты и супрессорные клетки миелоидного роста), способствуя проявлению функции CD8+-эффекторных Т-клеток [15]. Указанные ключевые механизмы действия даратумумаба в обобщенном виде представлены на рисунке 1. Кроме того, данные доклинических исследований на линиях клеток и ксенотрансплантатных моделях *in vivo* продемонстрировали, что леналидомид и даратумумаб проявляют синергетическое действие в отношении индукции гибели миеломных клеток [17].

Рисунок 1. Даратумумаб: механизм действия



ДАРАТУМУМАБ В ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛО ПРЕДЛЕЧЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ/РЕФРАКТЕРНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 1-Й И 2-Й ФАЗЫ

Данные клинических исследований 1–2-й фазы, в которых оценивали применение даратумумаба у пациентов с рецидивирующей миеломой, в обобщенном виде представлены в таблице 1. В рамках первого исследования, GEN-501, оценивали эффективность даратумумаба у тяжело предлеченных пациентов с множественной миеломой [18]. Максимально переносимая доза (МПД) не была достигнута в когортах пациентов с эскалацией дозы, и в период исследования 2-й фазы применяли дозу 16 мг/кг. В целом 42 пациента получали терапию с применением дозы 16 мг/кг (внутривенно [в/в] 1 раз в неделю в течение 2 циклов (28 дней), затем 1 раз в 2 недели в течение 4 циклов, далее 1 раз в цикл до появления признаков прогрессии). Медиана

Существенный прогресс в лечении пациентов с множественной миеломой связан с созданием новых классов препаратов – ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов, которые стали краеугольным камнем в лечении миеломы

количества предшествующих линий терапии составила 4, при этом большая часть пациентов была рефрактерна к терапии бортезомибом и леналидомидом. Общий показатель достижения клинического ответа (ОО) составил 36%, включая 5% – с достижением полного ответа (ПО). Медиана показателя ВБП составила 5,6 месяца, общий показатель 12-месячной выживаемости (ОВ) составил 77%.

Основным проявлением токсичности, обусловленной терапией, были инфузионные реакции (ИР), которые наблюдались у 74% пациентов. Инфузионные реакции возникали в большинстве случаев во время первой инфузии, тяжесть их проявлений преимущественно соответствовала степени 1 или 2.

Описанные результаты были подтверждены данными клинического исследования SIRIUS 2-й фазы [19]. В данном исследовании 106 пациентов с рецидивирующей миеломой получали монотерапию даратумумабом в дозе 16 мг/кг в/в (1 раз в неделю в течение 2 циклов, затем – 1 раз в 2 недели в течение 4 циклов, после чего препарат вводили 1 раз в цикл до появления признаков прогрессии). Медиана количества предшествующих линий терапии составила 5, практически у всех (95%) пациентов имела место двойная рефрактерность (к иммуномодуляторам и ингибиторам протеасом). Следует отметить, что 63 и 48% пациентов были также рефрактерны к терапии помалидомидом и карфилзомибом соответственно. В данном исследовании у тяжело предлеченных пациентов с множественной миеломой ОО составил 29,2% (включая три случая строгого полного ответа [сПО]), медиана ВБП составила 3,7 месяца. Медиана продолжительности ответа составила 7,4 месяца. У 42% пациентов наблюдались инфузионные реакции, которые развивались главным образом во время проведения первой

инфузии и соответствовали 1-й или 2-й степени тяжести. Среди других частых нежелательных явлений регистрировали повышенную утомляемость и анемию. Важно отметить, что ни в одном из случаев развития нежелательных явлений не потребовалось прекращения терапии.

Даратумумаб является первым моноклональным антителом, применение которого одобрено у пациентов с множественной миеломой

Согласно обобщенным данным клинических исследований GEN501 и SIRIUS (n = 148), у пациентов, которые получали лечение даратумумабом в дозе 16 мг/кг, подтвержденный показатель ОО составил 31,3%, медиана показателей ВБП и ОВ составила 4 и 20 месяцев соответственно [21]. Важно отметить, что у пациентов с достижением лишь стабилизации заболевания или минимального клинического ответа отмечено значимое

Таблица 1. Даратумумаб в лечении пациентов с рецидивирующей миеломой: опубликованные данные клинических исследований 1-й и 2-й фазы

Клиническое исследование	Схема терапии	Фаза исследования		Кол-во пациентов (n)	Исходные характеристики пациентов	Ключевые данные	
GEN501 (Lokhorst et al. [18])	Dara – моно	1–2	Часть 1 (с эскалацией дозы)	32	–	МПД не достигнута (когорта с наивысшей дозой = 24 мг/кг)	
			Часть 2 (8 мг/кг или 16 мг/кг)	42	4 – медиана предшествующих линий терапии	ОО = 36% (ПО = 5%)	
						рефрактерность к бортезомибу = 71%	Медиана ВБП = 5,6 месяца
						рефрактерность к леналидомиду = 74%	12-месячная ОВ = 74%
					рефрактерность к помалидомиду = 36%	ИР = 74%	
SIRIUS (Lonial et al. [19])	Dara – моно	2	8 мг/кг или 16 мг/кг	106	4 – медиана предшествующих линий терапии	ОО = 29% (ПО = 3%) Медиана продолжительности ответа = 7,4 месяца	
					рефрактерность к бортезомибу = 88%		
					рефрактерность к леналидомиду = 90%	Медиана ВБП = 3,7 месяца	
					рефрактерность к помалидомиду = 63%	12-месячная ОВ = 64,8% ИР = 42%	
GEN503 (Plesner et al. [20])	Dara – Len – Dex	1–2	Часть 1 (эскалация дозы)	13	–	МПД не достигнута	
			Часть 2: стандартная схема Len-Dex плюс Dara 16 мг/кг	32	2 – медиана предшествующих линий терапии	ОО = 81% (ПО/сПО = 34%)	
							рефрактерность к бортезомибу = 15%
					рефрактерность к леналидомиду = 3%	18-месячная ОВ = 90% ИР = 56%	

Результаты представлены для пациентов, получавших лечение в дозовом режиме 16 мг/кг.

Dara – даратумумаб; bort – бортезомиб; Len – леналидомид; Poma – помалидомид; Dex – дексаметазон; ОО – общий ответ; ПО – полный ответ; сПО – строгий полный ответ; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; ИР – инфузионные реакции; МПД – максимально переносимая доза.

Таблица 2. Применение даратумумаба у пациентов с рецидивирующей миеломой: опубликованные данные клинических исследований 3-й фазы

Клиническое исследование	Фаза исследования	Кол-во пациентов (n)	Дизайн исследования	Исходные характеристики пациентов	Ключевые данные
CASTOR (Palumbo et al. [26])	3	498	Bort-Dex (Vd) против Dara-Bort-Dex (DVd)	2 – медиана предшествующих линий терапии	DVd против Vd
				Предшествующая терапия IMiD: 48%, рефрактерность к IMiDs: 34%	OO = 83% против 63%
				Предшествующая терапия Bort: 76%, рефрактерность к бортезомибу: нет	ПО/сПО: 19% против 9%
				Пациентов с высоким цитогенетическим риском: 22%	12-месячный показатель ВБП: 61% против 27% ИР в группе DVd = 45%
POLLUX (Dimopoulos et al. [24])	3	569	Len-Dex (Rd) против Dara-Len-Dex (DRd)	1 – медиана предшествующих линий терапии	DRd против Rd
				Предшествующая терапия IMiD: 55%, рефрактерность к IMiDs: 3,5%	OO: 93% против 76%
				Предшествующая терапия PI 85%, рефрактерность к PI: 18%	ПО/сПО: 43% против 19%
				Пациентов с высоким цитогенетическим риском: 16%	12-месячный показатель ВБП: 83% против 60% ИР в группе DRd = 48%

Dara – даратумумаб; Bort – бортезомиб; Len – леналидомид; PI – ингибиторы протеасом; IMiD – иммуномодуляторы; Dex – дексаметазон; OO – общий ответ; ПО – полный ответ; сПО – строгий полный ответ; ВБП – выживаемость без прогрессирования; OB – общая выживаемость; ИР – инфузионные реакции.

повышение показателя OB до 18,5 месяца, что в данной популяции пациентов с запущенными формами заболевания было малоожидаемым. У пациентов, получавших даратумумаб в виде монотерапии, наблюдали зависимость выраженности клинического ответа от интенсивности экспрессии белка CD38 миеломными клетками [22].

Даратумумаб специфично связывается с белком CD38 с высокой степенью аффинности и индуцирует гибель миеломных клеток по механизму комплемент-зависимой цитотоксичности, антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности и антителозависимого клеточного фагоцитоза

В клиническом исследовании 2-й фазы, проведенном группой IFM, оценивали комбинированное применение даратумумаба (стандартная схема) с дексаметазоном (40 мг 1 раз в неделю) у пациентов с рецидивирующей миеломой, рефрактерной к терапии леналидомидом, бортезомибом и помалидомидом [23]. Медиана количества предшествующих линий терапии у пациентов, включенных в исследование (n = 64), составила 6. Согласно полученным предварительным данным, показатель OO составил 25%, сочетаясь с благоприятным профилем

клинической безопасности в данной популяции с продвинутыми стадиями множественной миеломы. В 2015 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов FDA (США) было одобрено применение даратумумаба для лечения пациентов с рецидивирующей миеломой, получивших по меньшей мере три линии терапии с применением ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов.

В настоящее время в Российской Федерации даратумумаб (РУ ЛП-004367 от 07.07.2017) показан в качестве монотерапии у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, предшествующее лечение которых включало ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты.

ПРИМЕНЕНИЕ ДАРАТУМУМАБА В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 3-Й ФАЗЫ

Результаты опубликованных данных клинических исследований 3-й фазы, в которых оценивали применение даратумумаба у пациентов с рецидивирующей миеломой, обобщены в *таблице 2*. Эффективность даратумумаба исследовали в популяции пациентов, получивших как минимум 1 линию терапии, в комбинированных схемах с бортезомибом или леналидомидом в сочетании

с дексаметазоном, являющихся двумя стандартными схемами терапии при рецидивирующем течении заболевания. Данные исследования 1–2-й фазы подтвердили безопасность применения даратумумаба (в дозе 16 мг/кг) в комбинации со стандартной схемой len/dex [20]. В период исследования 2-й фазы 32 пациента получали даратумумаб в дополнение к схеме len/dex. Медиана количества предшествующих линий терапии составила 2. Показатель ОО составил 81%, в том числе 34% – с достижением полного клинического ответа/строгого полного клинического ответа (ПО/сПО). Полученные результаты обеспечили проведение рандомизированного клинического исследования 3-й фазы POLLUX, в котором 569 пациентов были распределены в группы терапии по схеме только len/dex либо в комбинации с даратумумабом [24]. У большинства пациентов был первый рецидив, 18% получали леналидомид ранее. У пациентов в группе DRd был достигнут достоверно более выраженный клинический ответ с показателем ОО, равным 93% (в том числе 43% ПО/сПО). Для сравнения: в контрольной группе Rd показатель ОО составил 63,2% (в том числе 21% ПО/сПО). Показатель 12-месячной ВБП в группе DRd был достигнут у 83% пациентов в сравнении с 60,1% в контрольной группе. Обновленные данные исследования подтвердили достижение высокого показателя ВБП даже у пациентов, ранее не получавших леналидомид, а также у больных, рефрактерных к терапии бортезомибом, и у пациентов в группе высокого цитогенетического риска [25]. Результаты рандомизированного клинического исследования 3-й фазы CASTOR также подтвердили значимое преимущество добавления даратумумаба к схеме бортезомиб/дексаметазон у 498 пациентов с рецидивирующей миеломой [26]. Применение указанной тройной комбинации демонстрирует достоверно более высокий уровень эффективности с показателем ОО, равным 82,9%, в том числе 19,2% ПО/сПО. Показатель 12-месячной ВБП

До настоящего времени не зарегистрировано ни одного случая тяжелых осложнений при проведении гемотрансфузий у пациентов, получавших лечение даратумумабом

составил 60,7% в группе DVd в сравнении с 26,9% в контрольной группе. Обновленные данные указанного исследования подтвердили значимые преимущества показателя ВБП для пациентов в группе даратумумаба, в особенности для пациентов с первым рецидивом (12-месячный показатель ВБП: 77,3% против 24,7%, $p < 10^{-4}$). Как и ранее, применение даратумумаба сопровождалось значительным улучшением медианы ВБП у пациентов с высоким цитогенетическим риском (медиана ВБП – 11,2 месяца против 7,2 месяца) [27]. Следует отметить, что показатель минимальной остаточной болезни (МОБ) у пациентов в исследованиях CASTOR и POLLUX оценивали с помощью метода секвенирования следующего поколения. В ходе данного

исследования выявили большую долю пациентов с МОБ-негативным статусом заболевания. У 32% (против 9%) и у 18% (против 4%) пациентов был достигнут показатель 10^{-4} МОБ-негативного статуса заболевания в группах с включением даратумумаба (в сравнении с контролем) в исследованиях POLLUX и CASTOR соответственно [28]. Полученные результаты имеют высокую значимость, поскольку аккумулярованные данные подтверждают ценность показателя МОБ-негативного статуса как маркера исхода заболевания [29].

Применение даратумумаба сопровождалось значительным улучшением медианы ВБП у пациентов с высоким цитогенетическим риском – 11,2 месяца против 7,2 месяца

Следствием полученных результатов стало одобрение Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) (ноябрь 2016 г.) и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) (февраль 2017 г.) применения даратумумаба в комбинации с леналидомидом или бортезомибом в сочетании с дексаметазоном у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой, которые получили по меньшей мере одну линию предшествующей терапии.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДАРАТУМУМАБА

5.1. Инфузионные реакции (ИР)

Даратумумаб обладает хорошей переносимостью. Клинически значимым нежелательным явлением, связанным с терапией даратумумабом, является развитие ИР. В составе моно- либо комбинированной терапии даратумумаб индуцирует развитие ИР приблизительно у 45% пациентов [19, 24, 26]. Выраженность ИР была преимущественно 1 и 2 степени тяжести и характеризовалась такими проявлениями, как ринит, фарингит, кашель, лихорадка, рвота и бронхоспазм. Важно отметить, что в большинстве случаев реакции возникали во время первой инфузии. В исследовании SIRIUS ни один из участников не прервал терапию даратумумабом вследствие развития ИР [19]. С целью предупреждения или минимизации развития ИР рекомендовано проведение премедикации с применением глюкокортикоидов, антигистаминных препаратов и парацетамола. Рекомендовано применение блокаторов лейкотриеновых рецепторов, в особенности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в анамнезе.

5.2. Влияние на результаты проб на совместимость крови

Поскольку белок CD38 экспрессируется эритроцитами человека, даратумумаб (как и другие CD38-специфичные моноклональные антитела) влияет на результаты пробы на совместимость крови, выполнение

ОТКРОЙТЕ НОВОЕ ИЗМЕРЕНИЕ В ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

20 месяцев

медiana OВ у тяжело
предлеченных пациентов²

НОВАЯ НАДЕЖДА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

87%

пациентов в исследовании
рефрактерны к ИП и ИМД²

31%

частота общего ответа²

83%

пациентов, как минимум,
стабилизация заболевания²

0%

пациентов прекратили терапию
вследствие инфузионных реакций²

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ДАРЗАЛЕКС

Регистрационный номер: ЛП-004367 от 07.07.2017

Торговое название препарата: Дарзалекс

или даратумумаб

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Фармакотерапевтическая группа: моноклональные антитела

Показания к применению: Препарат Дарзалекс показан в качестве монотерапии у пациентов с рецидивировавшей или рефрактерной множественной миеломой, преимущественное лечение которых включало ингибиторы протеасомы и иммуномодулирующие препараты

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата
- средняя и тяжелая степень нарушения функции печени
- ферменты в период грудного вскармливания
- детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности)

Применение при беременности и кормлении грудью:

Беременность: Препарат Дарзалекс не следует применять во время беременности. Для предотвращения воздействия на плод, способным к детордации, женщинам должны использоваться эффективные методы контрацепции во время терапии препаратом Дарзалекс и до истечения 3 месяцев после ее отмены. В настоящее время отсутствуют данные из исследований у человека или у животных о присутствии препарата Дарзалекс в слюне. Риск, связанный с воздействием препарата Дарзалекс через слюну считается минимальным.
Период грудного вскармливания: В настоящее время неизвестно, проникает ли дескрипция препарата даратумумаб в грудное молоко человека или животных, и выводит ли грудное молоко на секреторную функцию. Риск препарата для младенцев, связанное с его проглатыванием с молоком неизвестны, необходимо принять решение об отмене грудного вскармливания или отмене препарата.

Способ и путь введения: Препарат Дарзалекс вводится в виде внутривенной инфузии.

Дозы:

Рекоменуемая доза препарата Дарзалекс составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенной инфузии на следующей неделе: неделя 1-8 – еженедельно, неделя 9-24 – каждые 2 недели, неделя 25 и далее до прогрессирования заболевания – каждые 4 недели.

Полозы дозы:

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

Препараты, применяемые до инфузии:

- С целью снижения риска возникновения инфузионных реакций все пациенты должны получить комбинацию следующих препаратов примерно за 1 час до каждой инфузии препарата Дарзалекс: кортикостероид внутривенно (метилпреднизолон 100 мг или эквивалентная доза другого кортикостероида со схожим или лучшим фармакологическим действием)
- нестероидный жаропонижающий препарат (парацетамол в дозе 650 - 1000 мг)
- пероральный или внутривенный антигистаминный препарат (дифенгидрамин в дозе 25 - 50 мг или эквивалентный препарат)

После второй инфузии по усмотрению врача допускается снижение дозы кортикостероида (60 мг метилпреднизолон внутривенно). Препараты, применяемые после инфузии: Для профилактики отсроченных инфузионных реакций всем пациентам следует принимать кортикостероид на первом (20 мг метилпреднизолон или эквивалентная доза другого кортикостероида) и второй день после каждой инфузии. Кроме того, пациентам с obstructивными заболеваниями легких в анамнезе следует рассмотреть необходимость применения после каждой инфузии короткодействующих и длительнодействующих бронходилататоров, либо ингаляционных кортикостероидов. Если после первых четырех инфузий у пациента не отмечаются никаких серьезных инфузионных реакций, то препараты, применяемые после инфузии, могут быть отменены по усмотрению врача.

Особые группы пациентов

Пациенты:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дарзалекс (даратумумаб) в РФ, ЛП-004367 от 07.07.2017
2. Usmani S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016. May 23. Epub ahead of print.
3. Usmani et al., Analysis of real-world data on overall survival in multiple myeloma patients With 2-3 prior lines of therapy including a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory drug (IMiD), or double refractory to a PI and an IMiD. *The Oncologist*, 2016, 21:1-7

На правах рекламы,
PHU/DAR/0917/0004

janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson

Дети (17 лет и младше): безопасность и эффективность препарата Дарзалекс у детей не подтверждена.

Пожилые пациенты (65 лет и старше): между пожилыми и более молодыми пациентами не выявлено каких-либо различий с точки зрения безопасности и эффективности препарата. Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек: исследования даратумумаба у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. На основании популяционного анализа фармакокинетики установлено, что коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени:

Исследования даратумумаба у пациентов с нарушением функции печени не проводилось. Изменения функции печени с высокой вероятностью не позволят незначительно даратумумаба, поскольку молекула IgG1, такие как даратумумаб, не метаболизируются в печени. На основании данных популяционного анализа фармакокинетики не требуется коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (коэффициент обмена билирубина составляет 1,5 верхней границы нормы или отклонения от нормального трансферрина выше верхней границы нормы). Терапия даратумумабом не изучалась у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени (концентрация общего билирубина более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы и/или активность аспартатаминотрансферазы).

Способ применения:

Препарат Дарзалекс вводится в виде внутривенной инфузии после разведения 0,9 % раствором натрия хлорида. После разведения препарат Дарзалекс необходимо немедленно выполнять инфузию в надлежащей периферической сосудистой (см. табл.). Постепенное увеличение скорости инфузии следует рассматривать только в том случае, если хорошо переносится предыдущая инфузия даратумумаба (см. табл.).

Таблица: Скорость инфузии препарата Дарзалекс

Объем разведения	Начальная скорость инфузии (каждый час)	Увеличение скорости инфузии	Максимальная скорость инфузии
Первая инфузия	1000 мл 50 мл/час	50 мл/час каждый час	200 мл/час
Вторая инфузия*	500 мл 50 мл/час	50 мл/час каждый час	200 мл/час
Последующие инфузии**	500 мл 100 мл/час	50 мл/час каждый час	200 мл/час

* Изменение скорости инфузии допускается только в случае хорошей переносимости первой инфузии препарата Дарзалекс, что определяется как отсутствие инфузионных реакций степени ≥1 на протяжении первых трех часов.
** Скорость инфузии следует менять только в случае хорошей переносимости первой инфузии препарата Дарзалекс, что определяется как отсутствие инфузионных реакций степени ≥1 при второй скорости инфузии 200 мл/час.

Побочные действия: Нежелательные реакции, зарегистрированные с частотой ≥ 10%: инфекции верхних дыхательных путей, изжога/рефлюкс, пневмония**, anemia, нейтринения, тромбоцитопения, лимфопения, снижение аппетита, головная боль, повышение артериального давления, кожная сыпь, заложенность носа, сыпь, тошнота, диарея, запор, рвота, боль в спине, артрит/миалгия, боль в конечностях, скелетно-мышечная боль в грудной клетке, усталость, алкоголь, инфузионные реакции***.

Наиболее частые нежелательные реакции (≥ 20%) включали инфузионные реакции, усталость, тошнота, боль в спине, anemia, нейтринения и тромбоцитопения. У 4% пациентов препарат Дарзалекс был отменен вследствие возникновения нежелательных явлений, ни одно из которых не было рассмотрено как связанное с действием препарата.

** Пневмония также включот такие термины как стрептококковая пневмония и двудольная пневмония.
*** Инфузионные реакции включот, в том числе (список не является исчерпывающим) следующие термины нежелательных реакций: заложенность носа, кашель, озноб, аллергический ринит,

раздражение глотки, одышка, тошнота (все 2%), бронхоспазм (2,6%), гипертензия (1,9%) и гипоксия (1,3%).

Предупреждения:

Случаи предрасположенности в клинических исследованиях не зарегистрированы. В настоящее время отсутствует известный специфический антител для препарата Дарзалекс. В случае возникновения передозировки на пациентом следует наблюдать с целью выявления любых жалоб или симптомов. В случае их выявления требуется немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию.

Особые указания:

Инфузионные реакции: Инфузионные реакции наблюдались примерно у половины пациентов, получавших препарат Дарзалекс. Для снижения риска инфузионных реакций перед применением препарата Дарзалекс следует провести премедикацию антигистаминными препаратами, жаропонижающими средствами и кортикостероидами. В случае возникновения инфузионных реакций любой степени тяжести необходимо прекратить инфузию препарата Дарзалекс. Кроме того, пациентам с obstructивными заболеваниями легких в анамнезе для терапии легочных осложнений в случае их развития следует дополнительно решить вопрос о применении препаратов после инфузии барбитур, ингаляционных кортикостероидов, короткодействующих и длительнодействующих бронходилататоров.

Влияние на результаты серологических исследований: Инфузионные реакции наблюдались примерно у половины пациентов, получавших препарат Даратумумаб, связанное с действием даратумумаба положительный результат непрямои пробы Кумбса может сохраниться на протяжении до 6 месяцев после запланированной инфузии данного препарата. В случае запланированной гематотрансфузии следует сообщить в отделение переливания крови об этом влиянии на результаты серологических анализов.

Влияние на результаты определения ответа на терапию: Даратумумаб – это моноклональное антитело IgGk, которое может быть определено методами электрофореза сыровяточных белков или методами иммунофлюоресценции. Оба метода используются также и для определения эндогенного M-протеина. Данное взаимодействие может влиять на результаты определения ответа на терапию и результаты определения прогрессии заболевания у пациентов с миеломой IgGk.

Каждая флакон с концентратом объемом 5 мл или 20 мл содержит 0,4 ммоль или 1,6 ммоль (8,3 мг или 32,3 мг) натрия соответственно. Данная информация должна учитываться пациентами, находящимися на диете с контролем содержания натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами: Препарат Дарзалекс не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами, либо его эффект пренебрежимо мал.

Условия хранения:

При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать. Не встряхивать. В случае замораживания раствор можно хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте не более 24 ч.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

По рецепту
Контактная информация:
ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121116, Москва, ул. Крылатская, 1/2
Контактные телефоны:
Тел.: (495) 755-83-57
Факс: (495) 755-83-58

ДАРЗАЛЕКС
даратумумаб
концентрат для приготовления раствора для инфузий

которых является обязательным перед проведением гемотрансфузий [30]. И если типирование по системе ABO/Rh не подвержено перекрестному воздействию, то при исследовании на совместимость с донорскими эритроцитами плазмы крови пациентов, получавших леченные даратумумабом, выявляют ложноположительный непрямой антиглобулиновый тест (НАТ). Данный феномен может сохраняться в течение 2–6 месяцев после

Важно отметить, что у пациентов с достижением лишь стабилизации заболевания или минимального клинического ответа отмечено значимое повышение показателя ОБ до 18,5 месяца, что в данной популяции пациентов с запущенными формами заболевания было малоожидаемым

последней инфузии даратумумаба. Аналогично наличие даратумумаба может маскировать выявление антител в плазме крови пациента и, таким образом, затруднять подбор адекватных продуктов крови [30, 31]. Важно отметить, что до настоящего времени не зарегистрировано ни одного случая тяжелых осложнений при проведении гемотрансфузий у пациентов, получавших лечение даратумумабом [10]. С целью предупреждения воздействия даратумумаба на результаты проб на совместимость крови разработаны различные методики. Одна из методик предусматривает денатурацию белка CD38, выявленного на поверхности эритроцитов, во время определения наличия антител с помощью дитиотреитола (ДТТ) [32]. Другие методики включают подавление связывания даратумумаба с белком CD38 с помощью мышиных антител к даратумумабу или рекомбинантного растворимого белка CD38 [10]. В настоящий момент проводится оценка указанных методик. В действующих рекомендациях предусмотрено широкое применение метода антиген-фенотипирования эритроцитов у всех пациентов до начала проведения терапии даратумумабом [33].

5.3. Влияние на оценку достижения клинического ответа

Даратумумаб – человеческое антитело класса IgGκ, которое обнаруживают как моноклональную полосу с помощью электрофореза белков сыворотки крови (SPEP) и иммунофиксации (IF) [34]. Согласно международным рекомендациям, определение полной ремиссии подразумевает негативную сывороточную реакцию в дополнение к показателю содержания плазматических клеток в костном мозге <5% [35]. Таким образом, оценка достижения полного ответа у пациентов, получавших лечение даратумумабом, может быть неадекватно заниженной. Кроме того, полоса IgG на хроматограмме образцов, полученных у пациентов, получавших терапию с применением даратумумаба, может быть интерпретирована как обнаружение антител к белку CD38 с соответствующей ложной трактовкой прогрессии

заболевания. С целью предупреждения указанного искажающего воздействия был разработан метод DIRA [34]. Данная методика основана на введении мышиных антител к даратумумабу, связывающих и сдвигающих даратумумаб за пределы зоны иммуноглобулина. Данные аспекты имеют немалую значимость в контексте оценки уровня М-протеина у пациентов с миеломой в рамках клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За несколько лет даратумумаб стал неотъемлемым компонентом фармакотерапии пациентов с ММ. Результаты, полученные в ходе клинических исследований GEN501 и SIRIUS, позволяют рассматривать даратумумаб в качестве стандартной терапии у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной миеломой и с утратой клинического ответа на терапию бортезомибом, леналидомидом и помалидомидом [18, 19]. У пациентов с менее предлеченными формами миеломы данные исследований CASTOR и POLLUX 3-й фазы продемонстрировали выраженный благоприятный эффект при добавлении даратумумаба к терапии бортезомибом или леналидомидом в сочетании с дексаметазоном [24, 26].

В скором времени результаты важнейших рандомизированных клинических исследований 3-й фазы смогут помочь определить место даратумумаба в схемах терапии пациентов с впервые диагностированной миеломой. В настоящее время оценку эффективности даратумумаба при включении препарата в стандартные схемы терапии первой линии проводят в рамках трех крупных клинических исследований 3-й фазы. У пациентов, являющихся кандидатами для проведения трансплантации костного мозга, в клиническом исследовании 3-й фазы CASSIOPEIA (IFM/Hovon) проспективно оценивают

В Российской Федерации даратумумаб одобрен в качестве монотерапии у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, предшествующее лечение которых включало ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты

эффективность включения даратумумаба в схему «бортезомиб – талидомид – дексаметазон», применяемую в качестве индукционной и консолидирующей терапии (NCT02541383). Благодаря хорошему профилю безопасности и эффективному воздействию на противомиеломный иммунологический контроль даратумумаб рассматривается в качестве оптимального агента как для поддерживающей терапии после пересадки костного мозга, так и для консолидирующей терапии. В клиническом исследовании CASSIOPEA целью вторичной рандомизации будет оценка эффективности поддерживающей терапии с применением даратумумаба. У пациентов, не являющихся кандидатами для выполнения аутологичной трансплантации костного мозга, в рамках рандомизиро-

Таблица 3. Применение даратумумаба у пациентов с миеломой, ранее не получавших специфическую терапию: информация о некоторых продолжающихся в настоящее время клинических исследованиях 3-й фазы

Клиническое исследование	Фаза исследования	Профиль пациентов	Дизайн исследования
CASSIOPEIA (IFM/NOVON)	3	Пациенты, являющиеся кандидатами на проведение трансплантации	Рандомизация 1: VTD ± индукционная терапия даратумумабом, ATCK, VTD ± консолидирующая терапия даратумумабом
(NCT02541383)			Рандомизация 2: поддерживающая терапия даратумумабом в сравнении с отсутствием поддерживающей терапии
MAIA (NCT02252172) ALCYONE	3 3	Пациенты, не являющиеся кандидатами на проведение трансплантации	Len--Dex в сравнении с Len--Dex плюс Dara VMP в сравнении с VMP плюс Dara
(NCT02195479) CENTAURUS (NCT02316106)	2	Пациенты с тлеющей миеломой (SMM)	Оценка трех дозовых режимов применения даратумумаба в качестве монотерапии

Dara – даратумумаб; VTD – бортезомиб, талидомид, дексаметазон; ATCK – аутологичная трансплантация стволовых клеток, Len – леналидомид; Dex – дексаметазон; SMM – вялотекущая множественная миелома; VMP – бортезомиб, мелфалан, дексаметазон.

ванного клинического исследования 3-й фазы MAIA оценивают эффективность включения даратумумаба в схему терапии «леналидомид – дексаметазон» (NCT02252172). В рамках другого клинического исследования 3-й фазы (ALCYONE) в настоящее время оценивают эффективность включения даратумумаба в схему лечения «бортезомиб– мелфалан – преднизолон» – другую стандартизованную схему терапии для пациентов с противопоказаниями к проведению трансплантации костного мозга (NCT02195479). Эффективность даратумумаба также оценивают у пациентов с вялотекущей множественной миеломой (рандомизированное клиническое исследование 2-й фазы CENTAURUS, NCT02316106). Объединенные данные некоторых клинических исследований, в рамках которых оценивалась эффективность даратумумаба у пациентов с впервые диагностированной миеломой представлены в *таблице 3*. Результаты данных исследований могут в дальнейшем стать основанием для утверждения даратумумаба в качестве терапии первой линии у пациентов с множественной миеломой.

Для рецидивирующего течения болезни будет подтверждена эффективность применения даратумумаба в комбинации с иммуномодуляторами последнего поколения (помалидомидом) или ингибиторами протеасом (карфилзомибом). Ретроспективный анализ серии клинических случаев, по данным клиники Мейо, продемонстрировал высокую клиническую эффективность применения тройной комбинированной схемы «даратумумаб – помалидомид – дексаметазон» у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной миеломой [36]. У больных, не получавших ранее терапию даратумумабом и помалидомидом (n = 19), показатель ОО составил 89%, в том числе 37% сПО. Интерес вызывает тот факт, что

у пациентов, рефрактерных как к даратумумабу, так и к помалидомиду (n = 12), показатель ОО составил 33%. В настоящее время клиническую эффективность и безопасность применения тройной комбинации «даратумумаб – карфилзомиб – дексаметазон» оценивают в рамках клинического исследования 1b фазы (NCT01998971).

К несомненно сильным сторонам даратумумаба относят благоприятный профиль безопасности. Как уже отмечалось ранее, большую часть нежелательных явлений, связанных с его применением, составляли умеренно выраженные инфузионные реакции, возникавшие в большинстве случаев в ходе первой инфузии. В настоящее время оценивают возможность подкожного применения даратумумаба с целью снижения частоты развития нежелательных явлений и сокращения продолжительности инфузии. Согласно предварительным данным исследования 1-й фазы PAVO, эффективность подкожного применения препарата в фиксированной дозе 1800 мг сопоставима с таковой при применении препарата в дозовом режиме 16 мг/кг с точки зрения фармакокинетических параметров [37]. Кроме того, частота развития ИР составила всего лишь 24%, преимущественно 1-й или 2-й степени тяжести.

Результаты рандомизированного клинического исследования 3-й фазы CASTOR также подтвердили значимое преимущество добавления даратумумаба к схеме бортезомиб/дексаметазон у 498 пациентов с рецидивирующей миеломой

Вместе с тем до настоящего времени остается невыясненным ряд вопросов. К примеру, важно было бы оценить эффективность повторной терапии

даратумумабом у пациентов, ранее получавших лечение препаратом. Иммунотерапию пациентов с лимфомой начали проводить около 20 лет назад с применением CD20-специфичного моноклонального антитела ритукси-

маба. В настоящее время принято считать, что у пациентов с В-клеточной лимфомой, получавших ранее лечение ритуксимабом, сохраняется эффективность препарата при повторной терапии в период рецидива заболевания. 

ЛИТЕРАТУРА

- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, 2008, 111(5): 2516–2520.
- Moreau P, Touzeau C. Multiple myeloma: from front-line to relapsed therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Meet*, 2015: e504–511.
- Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*, 2012, 26(1): 149–157.
- Tai Y-T, Dillon M, Song W, et al. Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu. *Blood*, 2008, 112(4): 1329–1337.
- Van Rhee F, Szmania SM, Dillon M, et al. Combinatorial efficacy of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab (HuLuc63) and bortezomib against multiple myeloma. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(9): 2616–2624.
- Jakubowiak A, Offidani M, Pégourie B, et al. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood*, 2016, 127(23): 2833–2840.
- Richardson PG, Jagannath S, Moreau P, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: final phase 2 results from the randomised, open-label, phase 1b-2 dose-escalation study. *Lancet Haematol*, 2015, 2(12): e516–527.
- Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2015, 373(7): 621–631.
- Malavasi F, Deaglio S, Funaro A, et al. Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology. *Physiol Rev*, 2008, 88(3): 841–886.
- Van De Donk NWCJ, Janmaat ML, Mutis T, et al. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. *Immunol Rev*, 2016, 270(1): 95–112.
- Lin P, Owens R, Tricot G, et al. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. *Am J Clin Pathol*, 2004, 121(4): 482–488.
- De Weers M, Tai Y-T, van der Veer MS, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol Baltim Md 1950*, 2011, 186(5): 1840–1848.
- Overdijk MB, Verploegen S, Bögels M, et al. Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in lymphoma and multiple myeloma. *Mabs*, 2015, 7(2): 311–321.
- Overdijk MB, Jansen JHM, Nederend M, et al. The therapeutic CD38 monoclonal antibody daratumumab induces programmed cell death via fcy receptor-mediated cross-linking. *J Immunol Baltim Md 1950*, 2016, 197(3): 807–813.
- Krejci J, Casneuf T, Nijhof IS, et al. Daratumumab depletes CD38 immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood*, 2016, 128(3): 384–394.
- Feng X, Zhang L, Acharya C, et al. Targeting CD38 suppresses induction and function of T regulatory cells to mitigate immunosuppression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*, 2017.
- Nijhof IS, Groen RWJ, Noort WA, et al. Preclinical evidence for the therapeutic potential of CD38-targeted immuno-chemotherapy in multiple myeloma patients refractory to lenalidomide and bortezomib. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*, 2015, 21(12): 2802–2810.
- Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2015, 373(13): 1207–1219.
- Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl*, 2016, 387 (10027): 1551–1560.
- Plesner T, Arkenau H-T, Gimsing P, et al. Phase 1/2 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Blood*, 2016.
- Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*, 2016.
- Nijhof IS, Casneuf T, Van Velzen J, et al. CD38 expression and complement inhibitors affect response and resistance to daratumumab therapy in myeloma. *Blood*, 2016, 128(7): 959–970.
- Boyle EM, Pettillon M-O, Herbaux C, et al. Daratumumab in combination with dexamethasone in resistant or refractory multiple myeloma: primary results of the IFM2014-04 Trial. *Blood*, 2016, 128(22): 2138–2138.
- Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2016, 375(14): 1319–1331.
- Moreau P, Kaufman JL, Sutherland HJ, et al. Efficacy of daratumumab, lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone for relapsed or refractory multiple myeloma among patients with 1 to 3 prior lines of therapy based on previous treatment exposure: updated analysis of pollux. *Blood*, 2016, 128(22): 489–489.
- Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2016, 375(8): 754–766.
- Mateos M-V, Estell J, Barreto W, et al. Efficacy of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory myeloma based on prior lines of therapy: updated analysis of castor. *Blood*, 2016, 128 (22): 1150–1150.
- Avet-Loiseau H, Casneuf T, Chiu C, et al. Evaluation of Minimal Residual Disease (MRD) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) patients treated with daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone or bortezomib plus dexamethasone. *Blood*, 2016, 128(22): 246–246.
- Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2017, 3(1): 28–35.
- Oostendorp M, Lammerts Van Bueren JJ, Doshi P, et al. When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. *Transfusion (Paris)*, 2015, 55(6 Pt 2): 1555–1562.
- Chapuy CI, Nicholson RT, Aguad MD, et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion (Paris)*, 2015, 55(6 Pt 2): 1545–1554.
- Chapuy CI, Aguad MD, Nicholson RT, et al. International validation of a dithiothreitol (DTT)-based method to resolve the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion (Paris)*, 2016, 56(12): 2964–2972.
- Moreau P, Van De Donk NWCJ, San Miguel J, et al. Practical considerations for the use of daratumumab, a Novel CD38 monoclonal antibody, in Myeloma. *Drugs*, 2016, 76(8): 853–867.
- Van De Donk NWCJ, Otten HG, El Haddad O, et al. Interference of daratumumab in monitoring multiple myeloma patients using serum immunofixation electrophoresis can be abrogated using the daratumumab IFE reflex assay (DIRA). *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(6): 1105–1109.
- Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma working group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8): e328–346.
- Nooka AK, Joseph N, Boise LH, et al. Clinical efficacy of daratumumab, pomalidomide and dexamethasone in relapsed, refractory myeloma patients: utility of retreatment with daratumumab among refractory patients. *Blood*, 2016, 128(22): 492–492.
- Usmani SZ, Nahi H, Mateos M-V, et al. Open-label, multicenter, dose escalation Phase 1b исследование to assess the subcutaneous delivery of daratumumab in patients (pts) with relapsed or refractory multiple Myeloma (PAVO). *Blood*, 2016, 128(22): 1149–1149.
- Fernández De Larrea C, Kyle RA, Durie BGM, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the international Myeloma working group. *Leukemia*, 2013, 27(4): 780–791.
- Martin TG, Mannis GN, Chari A, et al. Phase 1b study of isatuximab and carfilzomib in relapse and refractory multiple Myeloma. *Blood*, 2016, 128(22): 2111–2111.
- Moreno L, Zabaleta A, Alignani D, et al. Critical Analysis on the Mechanism of Action (MoA) of the Anti-CD38 monoclonal antibody isatuximab in Multiple Myeloma (MM). *Blood*, 2016, 128(22): 2105–2105.
- Richardson PG, Mikhael J, Usmani SZ, et al. Preliminary results from Phase 1b Study of isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016, 128(22): 2123–2123.
- Raab MS, Chatterjee M, Goldschmidt H, et al. A Phase I/IIa study of the CD38 antibody MOR202 alone and in combination with pomalidomide or lenalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*, 2016, 128(22): 1152–1152.