

# Значення даратумумабу у підтримці якості життя пацієнтів з множинною мієломою

**Розроблення та впровадження нових методів лікування множинної мієломи (ММ), зокрема застосування моноклональних антитіл (даратумумабу), істотно підвищили виживаність пацієнтів, що підтверджують результати рандомізованих досліджень. Однак у розрізі сучасних тенденцій в медицині вплив лікарського засобу чи іншого методу лікування на якість життя хворого є новим критерієм оцінювання ефективності лікування. За останні роки збільшилася кількість досліджень, у яких вчені аналізують динаміку зміни якості життя пацієнтів на тлі терапії різних нозологій, базуючись на результатах спеціально розроблених опитувальників для пацієнтів. Цей тренд торкнувся і ММ, у діагностиці та лікуванні якої за дуже короткий період відбувся значний прогрес.**



Л.В. Михальська

Незважаючи на досягнення у лікуванні, ММ залишається невиліковним захворюванням, що чинить значний негативний вплив на якість життя, пов'язану зі здоров'ям (Health-related Quality of Life, HRQoL). Пацієнтам з рецидивуючою/рефрактерною ММ (ррММ) для зменшення тягаря захворювання багаторазово призначають лікування. Однак саме лікування також може асоціюватися з проблемами, які негативно впливають на якість життя, включаючи соціальне функціонування, емоційний і фізичний комфорт та фінансове навантаження. Результати, повідомлені пацієнтами (Patient-reported Outcomes, PROs), дають більш повне уявлення про HRQoL, тому при оцінюванні здатності нових схем лікування зменшити страждання пацієнтів з ММ разом із класичними критеріями ефективності та безпеки слід враховувати PROs (M.R. LeBlanc et al., 2019).

Пацієнти з уперше діагностованою ММ, як правило, мають симптоми, асоційовані з поганим показником HRQoL, тому у них покращення HRQoL є важливою метою терапії (R. Vaz et al., 2015). На протидію цьому пацієнти з ррММ перебувають під ретельним контролем, щоб виявити рецидив на ранньому етапі та втрутитися до того, як хвороба стане симптомною. У цієї категорії пацієнтів оптимальним є таке лікування, яке забезпечить нову ремісію без негативного впливу на HRQoL (P. Sonneveld, 2017).

ММ – це насамперед захворювання літніх людей, для яких вибір лікування може бути ускладнений наявністю супутньої патології (цукровий діабет, серцево-судинні захворювання). У цьому аспекті PROs дають цінну інформацію, яка доповнює основні клінічні кінцеві точки та має значення у прийнятті клінічних рішень (C. Ramsenthaler et al., 2012; 2016; M.R. LeBlanc et al., 2020; M. de Weers et al., 2011).

Даратумумаб – анти-CD38 моноклональне антитіло з прямою протипухлинною та імуномодулюючою дією. CD38 – трансмембранний глікопротеїн 2 типу, який виконує численні внутрішньоклітинні та позаклітинні функції. Низький рівень експресії CD38 характерний для нормальної лімфоїдної та мієлоїдних клітинних ліній. Білок CD38 експресується на високому рівні на поверхні пухлинних клітин ММ. Даратумумаб знищує клітини мієломи різними шляхами: через комплементзалежну цитотоксичність (Complement Dependent Cytotoxicity, CDC), антитілозалежну клітинну цитотоксичність (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity, ADCC), антитілозалежний клітинний фагоцитоз (Antibody Dependent Cellular Phagocytosis, ADCP), прямий апоптоз та імуномодулюючу дію (A. Vapatla et al.,

2021). В Україні даратумумаб застосовується для лікування пацієнтів з уперше діагностованою ММ у комбінації з бортезомібом, мелфаланом і преднізолоном, у хворих на ррММ – у монорежимі або комбінації з леналідомідом чи бортезомібом та дексаметазоном.

Перевага комбінацій з даратумумабом у лікуванні хворих на ММ продемонстрована у низці досліджень:

- рандомізоване дослідження III фази POLLUX показало перевагу схеми даратумумаб + леналідомід + преднізолон (D-Rd) за показниками виживаності, глибини відповіді та часткою MRD-негативного статусу порівняно зі схемою без даратумумабу (леналідомід + преднізолон, Rd) у пацієнтів з ррММ;
- рандомізоване дослідження III фази CASTOR продемонструвало перевагу схеми даратумумаб + бортезоміб + дексаметазон (D-Vd) над схемою без даратумумабу (Vd) за показниками виживаності, глибини відповіді та часткою MRD-негативного статусу у хворих на ррММ;
- у рандомізованому дослідженні III фази ALCYONE комбінована терапія з даратумумабом (даратумумаб + бортезоміб + мелфалан + преднізолон, D-VMP) була ефективнішою за схему без даратумумабу (бортезоміб + мелфалан + преднізолон, VMP) за показниками виживаності, глибини відповіді та часткою MRD-негативного статусу у пацієнтів з уперше діагностованою ММ, які не були кандидатами на проведення аутологічної трансплантації стовбурових клітин (ATСК).

Крім основних кінцевих точок досліджень POLLUX, CASTOR та ALCYONE, був проведений аналіз впливу різних схем лікування (з/без даратумумабу) на якість життя хворих. PROs були оцінені як вторинні кінцеві точки та зібрані за допомогою затвердженої Європейською організацією з вивчення і лікування онкологічних захворювань анкети якості життя (EORTC QLQ-C30) та анкети EuroQoL (EQ-5D-5L).

EORTC QLQ-C30 – це специфічний для онкологічних пацієнтів інструмент оцінювання якості життя, який складається із 30 пунктів, що включають 5 функціональних шкал (фізичну, рольову, емоційну, когнітивну та соціальну), 1 шкалу загального стану здоров'я (GHS), 3 шкали симптомів (втома, нудота, блювання та біль) і 6 окремих характеристик (задишка, безсоння, втрата апетиту, запор, діарея та фінансові труднощі). Пацієнти задували про свій досвід попереднього тижня, і оцінки відображалися на шкалі від 0 до 100.

EQ-5D-5L – це оцінка загального стану здоров'я за 5 показниками: мобільність, здатність до самообслуговування, щоденна активність, наявність болю/дискомфорту та тривоги/депресії, а також дані візуальної аналогової шкали (VAS). Пацієнти

заповнювали анкети перед лікуванням та в 1-й день кожного циклу лікування (у дослідженнях POLLUX та CASTOR).

## HRQoL пацієнтів з ррММ у дослідженні POLLUX

Базові характеристики двох груп були добре збалансовані. Середній вік учасників становив 65 років, 11,2% пацієнтів були старшими 75 років, 44,6% осіб мали початковий рівень за ECOG 1.

**Вплив лікування на показники EORTC QLQ-C30.** Середній час до значного покращення GHS у групах D-Rd та Rd склав 6,6 та 6,5 міс відповідно (відношення ризиків – BP – 1,02; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,81-1,29; P=0,8376), а медіана часу до значного зниження бала GHS – 4,7 міс в обох групах (BP 0,92; 95% ДІ 0,74-1,14; P=0,4250). У більшості моментів оцінювання болю за EORTC QLQ-C30 зміна середнього значення від початкового рівня, обчислена за методом найменших квадратів (Least Squares, LS), була більшою у групі D-Rd, ніж Rd. У кількох часових точках оцінювання болю між циклами 13 та 40 відмічалася значна різниця між групами на користь D-Rd, але більшість змін від початкового рівня були меншими за 5 балів. У всіх точках оцінювання частка пацієнтів, які зазнали значних змін за шкалою GHS порівняно з початковим рівнем, була більшою у групі D-Rd, ніж Rd (різниця була статистично значущою у циклах 10, 11 та 13). Частка пацієнтів з групи D-Rd, які відмітили значні зміни показників когнітивної функції у 5-му циклі лікування, була більшою, ніж у групі Rd. Частка пацієнтів зі значним поліпшенням показників болю у циклі 3, діареї у циклах 3-6 та 11 була більшою при застосуванні D-Rd, ніж Rd. Найбільше пацієнтів відмітили істотні зміни за шкалою болю: 32,6-43,1% пацієнтів у групі D-Rd та 26,8-38,7% хворих у групі Rd спостерігали поліпшення  $\geq 10$  балів.

**Вплив лікування на показники EQ-5D-5L VAS.** Середній час до значного покращення EQ-5D-5L VAS у групах D-Rd та Rd склав 6,9 та 9,3 міс відповідно (BP 1,16; 95% ДІ 0,91-1,47; P=0,2349), а середній час до значного зниження показника – 4,9 та 4,7 міс відповідно (BP 0,94; 95% ДІ 0,76-1,17; P=0,5849). Слід зазначити, що величина зміни від початкового рівня не перевищувала 5 балів. Перевага схеми D-Rd над Rd відмічена в усіх часових точках у циклах 4-40. Зміни показників VAS були значними на користь групи D-Rd проти Rd у циклах 11, 13, 14, 15, 34, 40.

**Загалом істотного покращення HRQoL порівняно з базовими показниками не спостерігалося. У деяких точках оцінювання виявлено значні відмінності між групами базових показників за EORTC QLQ-C30 GHS, функціональних показників, оцінок симптомів**

**та EQ-5D-5L VAS.** При тривалому лікуванні за схемою D-Rd підтримувалися базові показники HRQoL. Ці результати доповнюють дані про стійке і значне поліпшення виживаності без прогресування, що спостерігається при лікуванні за схемою D-Rd, та підтримують її застосування у пацієнтів з ррММ (T. Plesner et al., 2021).

## HRQoL пацієнтів з ррММ у дослідженні CASTOR

Базові характеристики учасників були добре збалансованими. Середній вік хворих – 64 роки. 48,9% пацієнтів мали статус за ECOG 1.

У всіх пацієнтів PROs оцінювали у 1-й день кожного циклу лікування до 8-го циклу для визначення показників HRQoL протягом попередніх 3 тижнів; після циклу 8 оцінювання проводилося лише для пацієнтів групи D-Vd, які продовжували монотерапію даратумумабом.

**Вплив лікування на показники EORTC QLQ-C30.** Медіана часу до значної зміни GHS у групах D-Vd та Vd становила 5,0 та 5,1 міс відповідно (BP 0,99; 95% ДІ 0,76-1,29; P=0,9163); медіана часу до значного погіршення – 3,5 та 3,7 міс відповідно (BP 0,93; 95% ДІ 0,73-1,20; P=0,5811). Зміни середнього значення LS (95% ДІ) від початкового рівня показників були такими: GHS – 2,2 бала (від -0,5 до 5,0) у групі D-Vd та -0,9 бала (від -4,6 до 2,8) – групі Vd (цикл 8). У циклі 5 зміна середнього значення LS (95% ДІ) від початкового рівня показників була значно вищою у групі Vd порівняно з D-Vd (-4,7 (від -8,5 до 1,0) та 0,9 (від -2,6 до 4,5); P=0,0213 відповідно). На циклі 8, останньому, коли вводили бортезоміб, середня зміна LS від початкового рівня оцінки болю становила -4,7 (від -8,3 до -1,1) у разі використання D-Vd та -1,4 (від -6,3 до 3,6) – Vd. Зміни за функціональною шкалою та шкалою симптомів неістотно відрізнялися між групами в будь-який момент оцінювання, поки пацієнти перебували на лікуванні, а точкові оцінки свідчили на користь схеми D-Vd. Середні зміни від початкового рівня жодного разу не досягали клінічно значущого порога (10 балів) для будь-якої групи. Цикл 8 передбачає відсутність змін стану здоров'я порівняно з базовим. Незважаючи на те що в цілому середні зміни показників під час лікування не досягли клінічно значущого порога, частки окремих пацієнтів зі змінами показників GHS на  $\geq 10$  балів від початкового рівня коливалися від 21,2 до 32,0% у групі D-Vd та від 28,1 до 29,4% у групі Vd; відмінності між групами не були статистично значущими.

**Вплив лікування на показники EQ-5D-5L VAS.** Медіана часу до значної зміни показника EQ-5D-5L VAS становила 5 міс в обох групах (BP 1,03; 95% ДІ 0,79-1,35;

$P=0,8072$ ), до значного погіршення – 3,7 міс в обох групах (BP 0,97; 95% ДІ 0,75-1,25;  $P=0,8054$ ). Динаміка показників EQ-5D-5L VAS змінювалася аналогічно до показників EORTC QLQ-C30 зі зміною середнього значення LS від початкового рівня на 1,4 (від -1,0 до 3,7) у групі D-Vd та -2,5 (від -5,6 до 0,7) у групі Vd ( $P=0,0427$ ) у циклі 8. Різниця показників між групами в інші моменти оцінювання не були значними.

**HRQoL після 8-го циклу терапії.** Пацієнти з групи D-Vd, які продовжили лікування даратумумабом, повідомили про покращення HRQoL порівняно з початковим рівнем з тенденцією до збільшення середніх значень GHS, болю та показників VAS у наступних циклах лікування. Покращення показників відмічалось на усіх етапах оцінювання у циклах 9-48.

Середні зміни від початкового рівня показників загального стану здоров'я EORTC QLQ-C30, стану функціональності та симптомів, як правило, були подібними між групами і не перевищували 10 балів. У перші 8 циклів терапії якість життя пацієнтів не змінювалася. Після цього пацієнти, які продовжували терапію даратумумабом, повідомили про поліпшення показників GHS та болю. Ці результати доповнюють значні клінічні переваги D-Vd у пацієнтів з ррММ та свідчать на користь застосування схеми у цієї категорії хворих (V. Hungria et al., 2021).

#### HRQoL пацієнтів з уперше діагностованою ММ у дослідженні ALCYONE

Базові характеристики учасників в обох групах були подібними. Середній вік хворих – 71 рік. Приблизно половина пацієнтів мала статус за ECOG 1.

Анкетування пацієнтів за допомогою EORTC QLQ-C30 та EQ-5D-5L VAS проводилося перед лікуванням, через кожні 3 міс протягом 1-го року та кожні 6 міс після прогресування захворювання. Нижче представлені проміжні результати через 36 міс.

**Вплив лікування на показники EORTC QLQ-C30.** Через 3 міс зміна середнього значення LS від початкового рівня для GHS становила 7,3 в групі D-VMP та 3,9 в групі VMP. В інші моменти оцінювання різниця між групами не була значною, але точкові оцінки частіше свідчили на користь D-VMP, ніж VMP. Зміна середнього значення LS від початкового рівня була клінічно значущою (тобто  $\geq 10$  балів) на 9-му, 12, 18 та 30-му місяці для обох груп лікування, а також на 24-му місяці у групі VMP та 36-му місяці у групі D-VMP. Зміна середнього значення LS порівняно з початковим рівнем для функціональних шкал EORTC QLQ-C30 істотно не відрізнялася між групами лікування. Зміна середнього значення LS порівняно з початковим показником фізичного функціонування була частіше клінічно значущою у групі D-VMP, ніж у групі VMP (6 проти 2 моментів оцінювання). Між групами не було відмінностей у зміні середнього значення LS порівняно з початковими показниками болю, втоми, нудоти/блювання. Точкові оцінки симптомів зазвичай були на користь схеми D-VMP. Поліпшення показників болю було клінічно значущим в усіх точках оцінювання для обох груп лікування, але не було значущим щодо втоми, нудоти та блювання. Загалом частота застосування додаткових лікарських засобів в обох групах була подібною (97,7 та 96,9% пацієнтів у групах D-VMP та VMP відповідно), проте у групі D-VMP частіше, ніж VMP, використовували анагететики (70,8 проти 57,9%) та протизапальні засоби (25,7 проти 14,4%). Найбільша частина пацієнтів зазнала клінічно значущих змін

за шкалою болю, причому 75% пацієнтів у групі D-VMP та 71% пацієнтів у групі VMP повідомили про середню зміну  $\geq 10$  балів.

**Вплив лікування на показники EQ-5D-5L VAS.** На 3-му місяці лікування середня різниця LS порівняно з початковим показником EQ-5D-5L VAS у групах D-VMP та VMP становила 7,0 та 3,8 бала відповідно. В інші моменти оцінювання різниця між групами не була істотною. Точкові оцінки показали перевагу схеми D-VMP на 6-му, 9, 18 та 36-му місяці, а групи VMP – на 12-му, 24 та 30-му місяці. Зміна середнього значення LS була клінічно значущою в обох групах на 18-му місяці, у групі VMP на 24-му місяці та у групі D-VMP на 36-му місяці лікування. Частка пацієнтів з клінічно значущим

поліпшенням показників VAS була значно більшою у групі D-VMP на 3-му місяці (54,8 проти 41,3%); відмінності між групами не були значними в інші моменти.

В обох групах спостерігалось поліпшення відносно базового рівня за шкалою EORTC QLQ-C30 GHS, більшістю функціональних шкал, шкал симптомів і EQ-5D-5L VAS. Різниця між групами були значущими для GHS ( $p=0,0240$ ) та VAS ( $p=0,0160$ ) на 3-му місяці лікування. Поліпшення показників болю було клінічно значущим в обох групах у всі моменти оцінювання. Когнітивна функція знизилася в обох групах, але величина зниження не мала клінічного значення. Пацієнти з уперше діагностованою ММ, що не були кандидатами на АТСК, продемонстрували раннє та тривале поліпшення HRQoL, включаючи поліпшення


функціонування та симптомів, після лікування D-VMP або VMP (S. Knop et al., 2021).

#### Висновки

Якість життя є важливим критерієм оцінювання ефективності терапії. Цей показник рідко входить до кінцевих точок рандомізованих досліджень, проте протягом останніх років науковці почали детальніше вивчати вплив лікування на різні аспекти життя пацієнта. Оскільки ММ є невиліковним захворюванням, підтримка адекватної якості життя є важливим напрямом терапії. Даратумумаб показав свою ефективність у рандомізованих клінічних дослідженнях не лише за показниками виживаності, глибини відповіді, а й за PROs.

CP-264486





**ДАРЗАЛЕКС®**  
даратумумаб  
концентрат для приготування розчину для інфузій

# НОВИЙ ВИМІР ЕФЕКТИВНОСТІ У ТЕРАПІЇ МНОЖИНОЇ МІЄЛОМИ

зареєстрований  
**У ВСІХ**  
лінійх  
терапії<sup>1\*</sup>

ВБП  
**45,8**  
міс<sup>2\*\*</sup>

**СПРИЯТЛИВИЙ**  
профіль  
безпеки<sup>1,3</sup>

**Коротка інструкція для медичного застосування препарату ДАРЗАЛЕКС® (DARZALEX®)**

**Склад:** діюча речовина daratumumab; 1 мл концентрату містить 20 мг даратумумабу; допоміжні речовини: кислота оцтова льодяна; маніт (E 421); полісорбат 20; натрію ацетат, тригідрат; натрію хлорид; вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: розчин від безбарвного до жовтого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла. Даратумумаб. Код АТХ L01X C24.

**Клінічні характеристики. Показання.** Дарзалекс® призначають:

- у комбінації з бортезомібом, мелфаланом та преднізоном для лікування дорослих пацієнтів із вперше діагностованою множинною мієломою, які не є кандидатами для аутологічної трансплантації стовбурових клітин;
- як монотерапію для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою і рефрактерною множинною мієломою, попередня терапія яких включала інгібітор протеасом та імунomodulatory засіб та у яких було прогресування захворювання під час останньої терапії;
- у складі комбінованої терапії з леналідомідом та дексаметазоном або бортезомібом і дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів із множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії.

**Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин.

**Спосіб застосування та дози.** Дарзалекс® має вводити лікар в умовах доступу до засобів реанімації.

Схема застосування препарату Дарзалекс® як монотерапії або в комбінації з іншими препаратами вказана в інструкції для медичного застосування.

**Побічні реакції.** Найчастішими небажаними реакціями ( $\geq 20\%$ ) були інфузійні реакції, втоми, нудота, діарея, м'язові спазми, пірексія, кашель, нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, периферична сенсорна нейропатія та інфекція верхніх дихальних шляхів. Серйозні побічні реакції включали пневмонію, інфекції верхніх дихальних шляхів, набряк легень, грип, пірексію, діарею та фібриляцію передсердь.

**Термін придатності.** 2 роки. З огляду на можливе мікробіологічне забруднення, якщо тільки метод відкриття та розведення не виключає ризику мікробного забруднення, лікарський засіб слід застосувати негайно.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.**

Регістраційне посвідчення МОЗ України UA/18025/01/01, затверджено наказом МОЗ України № 824 від 09.04.2020.

Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 09.04.2020.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: 01010, м. Київ, вул. Московська, 32/2; тел. +38 (044) 498 08 88; факс +38 (044) 498 73 92.

Список літератури: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДАРЗАЛЕКС®, РП UA/18025/01/01, Наказ МОЗ України № 824 від 09.04.2020, зміни внесені Наказом МОЗ України № 1081 від 02.06.2021. 2. Kaufman J.L. et al. ASH 2019. Poster Presentation. Abstract 1866. 3. Usmani S. et al. Blood. 2016; 128(1): 37-44.

**ВБП – виживаність без прогресування. \*DVMP, DRd. 1 лінія. DRd, Dvd: 2+ лінія. Dara-mono: 3+ лінія. \*\*vs 17,5 міс на Rd при медіані follow-up 48,0 міс.**

CP-264486

МАТЕРІАЛ ПРИЗНАЧЕНО ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ СФЕРИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я. ПЕРЕД ПРИЗНАЧЕННЯМ СЛІД ОЗНАЙОМИТИСЯ З ПОВНОЮ ІНСТРУКЦІЄЮ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ.

**ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна» Україна**  
Київ, вул. Спаська 30а.  
Контактний номер телефону: +38 (044) 490 64 64,  
факс: +38 (044) 490 64 65

**janssen** | PHARMACEUTICAL COMPANY  
or Johnson & Johnson