



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

РУКОВОДИТЕЛЬ

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074

Телефон: (499) 578 02 30; (495) 698 15 74

26.12.2017 № ОИЧ - 3257 / 17

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственного препарата
Дарзалекс

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств письмо ООО «Джонсон & Джонсон» о новых данных по безопасности лекарственного препарата Дарзалекс (МНН: Даратумумаб).

Приложение: на 4 л. в 1 экз.

М.А. Мурашко



2195351

Субъекты обращения
лекарственных средств

Приложение 1

Декабрь 2017

Письмо для специалистов в сфере здравоохранения

Тема: проведение расширенного фенотипирования и подбора крови пациентам с множественной миеломой, нуждающимся в гемотрансфузии и получающих препарат Дарзалекс® концентрат для приготовления раствора для инфузий

Препарат Дарзалекс® (международное непатентованное название – даратумумаб) 07.07.2017 был зарегистрирован в Российской Федерации для применения в качестве монотерапии у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, предшествующее лечение которых включало ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты. Даратумумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело к белку CD38. Даратумумаб связывается с белком CD38, который в небольшом количестве присутствует на эритроцитах, что может привести к регистрации положительного результата непрямой пробы Кумбса и вызванной этим задержки в подборе компонентов крови для гемотрансфузии. Связанный с действием даратумумаба положительный результат непрямой пробы Кумбса может сохраняться на протяжении до 6 месяцев после заключительной инфузии Дарзалекса. В случае запланированной гемотрансфузии следует сообщить в отделение переливания крови об этом влиянии на результаты серологических анализов^{1,2,3}.

При проведении скрининга антиэритроцитарных антител с панелью тест-эритроцитов и проб на совместимость у пациентов, леченных антителами к CD38, возможно получение положительных результатов.

Агглютинация при наличии CD38 может происходить во всех средах (например, физиологическом растворе, растворе низкой ионной силы,

полиэтиленгликоле) и с использованием всех методик непрямого антиглобулинового теста (например, в геле, твердой фазе, в жидкой среде).

Реакции агглютинации при наличии CD38 обычно слабо выражены (1+), но могут встречаться и более выраженные реакции (до 4+) при твердофазном анализе.

Даратумумаб не влияет на определение групп крови ABO и Rh и на результаты пробы на совместимость на плоскости при комнатной температуре.

Другие наблюдения, связанные с влиянием антител к CD38 на серологические реакции:

- Антитела к CD38 могут приводить к снижению уровня гемоглобина (~1 g/dL), однако в литературе отсутствуют данные о клинически выраженном гемолизе у пациентов при терапии даратумумабом^{3,6}.
- Антитела к CD38 могут маскировать наличие клинически значимых аутоантител.
- Некоторые редкие Lu(a-b-) эритроциты не реагируют в присутствии антител к CD38, приводя к ложному выводу, что у пациента есть антитела к Lutheran^{4,5}.

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 2 апреля 2013 г. N 183н г. Москва "Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов" предусматривает фенотипирование и подбор крови по основным трансфузионно значимым антигенам (C, c, E, e, C*, K и k) для гематологических больных, нуждающихся в многократных трансфузиях.

Учитывая тот факт, что даратумумаб оказывает влияние на результаты скрининга антиэритроцитарных антител и последующего индивидуального подбора крови при трансфузии донорской крови и ее компонентов,

целесообразно проводить иммуногематологические исследования пациентам с множественной миеломой перед введением даратумумаба. При этом рекомендуется до начала приема даратумумаба пациентам определять не только АВО, резус-принадлежность и наличие антиэритроцитарных антител, но и поводить расширенное типирование по антигенам С, с, Е, е, К, Fya, Fyb, Jka, Jkb, S, s.

После назначения даратумумаба при проведении трансфузии в других странах, например, США, используется методика устранения влияния даратумумаба на серологические реакции дитиотреитолом (ДТТ)^{2,7}, который денатурирует расположенные на поверхности эритроцитов CD38. Это позволяет устранить ложноположительные реакции при проведении тестов на совместимость. В Российской Федерации в настоящее время методика с ДТТ для лабораторной диагностики не зарегистрирована.

В случае возникновения вопросов просим обращаться напрямую в ООО «Джонсон и Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2, контактный телефон: +7 (495) 755-83-57, факс: +7 (495) 755-83-58.

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дарзалекс: Регистрационный номер: ЛП-004367
2. Chapuy CI, Nicholson RT, Aguad MD, et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion* 2015;55(6pt2):1545-54.
3. Oostendorp M, Lammerts van Bueren JJ, Doshi P, et al. When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. *Transfusion* 2015;55(6pt2):1555-62.
4. Velliquette RW, Shakarian G, Jhang J, et al. Daratumumab-derived anti-CD38 can be easily Mistaken for clinically significant antibodies to Lutheran antigens or to Knops antigens (abstract). *Transfusion* 2015;55(3S):26A.

Johnson & Johnson LLC

121614, Moscow, Krylatskaya str., 17, building 2,
Tel.: (495) 726 55 55, fax:(495) 580 90 29

121614, Москва, ул. Крылатская, 17, стр. 2
Тел.: (495) 726 55 55, факс: (495) 580 90 29

5. Aye T, Arndt PA, Leger RM, et al. Myeloma patients receiving daratumumab (anti-CD38) can appear to have an antibody with Lutheran-related specificity (abstract). Transfusion 2015;55(3S):28A.
6. Chari A, Satta T, Tayal A, et al. (2015, December) Outcomes and management of red blood cell transfusions in multiple myeloma patients treated with daratumumab (oral and poster abstract presented Monday, December 7, 2015, 6:00 PM-8:00 PM at 57th Annual American Society of Hematology meeting). Blood 2015;26(Suppl): Abstract 3571.
7. 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 (oral and poster abstract presented Monday, December 7, 2015, 6:00 PM-8:00 PM at 57th Annual American Society of Hematology meeting). Blood 2015;126(Suppl): Abstract 3567.

С уважением,

Медицинский директор «Янссен»,
фармацевтического подразделения
ООО «Джонсон & Джонсон»



А.Н. Поляков