

1. LÆGEMIDLETS NAVN

DARZALEX 1 800 mg injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas med 15 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 1 800 mg daratumumab (120 mg daratumumab pr. ml).

Daratumumab er et humant monoklonalt IgG1 κ -antistof mod CD38-antigen, fremstillet i pattedyrsceller (ovarieceller fra kinesiske hamstere) med rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas med 15 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 735,1 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Opløsningen er klar til opaliserende, farveløs til gul.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Myelomatose

DARZALEX er indiceret:

- i kombination med lenalidomid og dexamethason eller med bortezomib, melphalan og prednison til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation.
- i kombination med bortezomib, thalidomid og dexamethason til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er kandidater til autolog stamcelletransplantation.
- i kombination med lenalidomid og dexamethason eller bortezomib og dexamethason til behandling af voksne patienter med myelomatose, som tidligere har fået mindst én behandling.
- i kombination med pomalidomid og dexamethason til behandling af voksne patienter med myelomatose, som tidligere har fået én behandling med en proteasomhæmmer og lenalidomid og var refraktære over for lenalidomid, eller som tidligere har fået mindst to behandlinger, som inkluderede lenalidomid og en proteasomhæmmer, og som har udvist sygdomsprogression under eller efter den seneste behandling (se pkt. 5.1).
- som monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som tidligere har fået behandling med en proteasomhæmmer og et immunmodulerende middel, og som har vist sygdomsprogression under den sidste behandling.

Letkæde (AL) amyloidose

DARZALEX er indiceret i kombination med cyclophosphamid, bortezomib og dexamethason til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret systemisk AL amyloidose.

4.2 Dosering og administration

Den subkutane formulering af DARZALEX er ikke beregnet til intravenøs administration og må kun gives som subkutan injektion under anvendelse af de angivne doser.

DARZALEX skal administreres af en sundhedsperson, og den første dosis skal administreres på et sted, hvor der er adgang til genoplivningsudstyr.

Det er vigtigt at kontrollere hætteglasetiketterne for at sikre, at den rigtige formulering (intravenøs eller subkutan formulering) anvendes, og at dosen gives til patienten som ordineret.

Hos patienter, som er i behandling med den intravenøse formulering, kan DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion anvendes som et alternativ til den intravenøse formulering af daratumumab fra og med den næste planlagte dosis.

Der skal administreres lægemidler før og efter injektion for at reducere risikoen for infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er) med daratumumab. Se "Lægemidler, der anbefales til samtidig indgivelse" nedenfor samt pkt. 4.4.

Dosering

Myelomatose

Skema for dosering i kombination med lenalidomid og dexamethason eller pomalidomid og dexamethason (regime med 4-ugers serier) og for monoterapi

Den anbefalede dosis er 1 800 mg DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion administreret over cirka 3-5 minutter i henhold til doseringsskemaet i tabel 1.

Tabel 1: Skema for dosering af DARZALEX i kombination med lenalidomid og dexamethason (Rd), pomalidomid og dexamethason (Pd) (doseringsregime med 4-ugers serier) og monoterapi

Uger	Skema
Uge 1 til 8	ugentligt (i alt 8 doser)
Uge 9 til 24 ^a	hver anden uge (i alt 8 doser)
Uge 25 og frem, indtil sygdomsprogression ^b	hver fjerde uge

^a Første dosis i doseringsskemaet for hver 2. uge gives i uge 9.

^b Første dosis i doseringsskemaet for hver 4. uge gives i uge 25.

Dexamethason skal administreres med 40 mg/uge (eller en reduceret dosis på 20 mg/uge hos patienter > 75 år).

For oplysninger om dosis og doseringsskema for lægemidler, som administreres sammen med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion, henvises til pkt. 5.1 og det relevante produktresumé.

Skema for dosering i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (regime med 6-ugers serier)

Den anbefalede dosis er 1 800 mg DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion administreret over cirka 3-5 minutter i henhold til doseringsskemaet i tabel 2.

Tabel 2: Skema for dosering af DARZALEX i kombination med bortezomib, melphalan og prednison ([VMP]; doseringsregime med 6-ugers serier)

Uger	Skema
Uge 1 til 6	ugentligt (i alt 6 doser)
Uge 7 til 54 ^a	hver tredje uge (i alt 16 doser)
Uge 55 og frem, indtil sygdomsprogression ^b	hver fjerde uge

^a Første dosis i doseringsskemaet for hver 3. uge gives i uge 7.

^b Første dosis i doseringsskemaet for hver 4. uge gives i uge 55.

Bortezomib gives to gange om ugen i uge 1, 2, 4 og 5 i den første 6-ugers serie, efterfulgt af en gang om ugen i uge 1, 2, 4 og 5 i yderligere otte 6-ugers serier. For oplysninger om dosis og doseringsskema for VMP ved administration sammen med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion henvises til pkt. 5.1.

Skema for dosering i kombination med bortezomib, thalidomid og dexamethason (regime med 4-ugers serier) til behandling af nydiagnosticerede patienter, som er kandidater til autolog stamcelletransplantation (ASCT)

Den anbefalede dosis er 1 800 mg DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion administreret over cirka 3-5 minutter i henhold til doseringsskemaet i tabel 3.

Tabel 3: Skema for dosering af DARZALEX i kombination med bortezomib, thalidomid og dexamethason ([VTd]; doseringsregime med 4-ugers serier)

Behandlingsfase	Uger	Skema
Induktion	Uge 1 til 8	ugentligt (i alt 8 doser)
	Uge 9 til 16 ^a	hver anden uge (i alt 4 doser)
Stop for højdosiskemoterapi og ASCT		
Konsolidering	Uge 1 til 8 ^b	hver anden uge (i alt 4 doser)

^a Første dosis i doseringsskemaet for hver 2. uge gives i uge 9.

^b Første dosis i doseringsskemaet for hver 2. uge gives i uge 1 efter genopstart af behandlingen efter ASCT.

Dexamethason skal administreres med 40 mg på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 i serie 1 og 2, og med 40 mg på dag 1-2 og 20 mg på efterfølgende doseringsdage (dag 8, 9, 15 og 16) i serie 3-4. Dexamethason 20 mg skal administreres på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i serie 5 og 6.

For oplysninger om dosis og doseringsskema for lægemidler, der administreres sammen med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion, henvises til pkt. 5.1 og det relevante produktresumé.

Skema for dosering i kombination med bortezomib og dexamethason (regime med 3-ugers serier)

Den anbefalede dosis er 1 800 mg DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion administreret over cirka 3-5 minutter i henhold til doseringsskemaet i tabel 4.

Tabel 4: Skema for dosering af DARZALEX i kombination med bortezomib og dexamethason (Vd) (doseringsregime med 3-ugers serier)

Uger	Skema
Uge 1 til 9	ugentligt (i alt 9 doser)
Uge 10 til 24 ^a	hver tredje uge (i alt 5 doser)
Uge 25 og frem, indtil sygdomsprogression ^b	hver fjerde uge

^a Første dosis i doseringsskemaet for hver 3. uge gives i uge 10.

^b Første dosis i doseringsskemaet for hver 4. uge gives i uge 25.

Dexamethason skal administreres med 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i de første 8 behandlingsserier med bortezomib, eller med en reduceret dosis på 20 mg/uge hos patienter > 75 år, undervægtige patienter (BMI < 18,5), patienter med dårligt kontrolleret diabetes mellitus eller patienter med tidligere intolerans over for steroidterapi.

For oplysninger om dosis og doseringsskema for lægemidler, der administreres sammen med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion, henvises til pkt. 5.1 og det relevante produktresumé.

AL amyloidose

Skema for dosering i kombination med bortezomib, cyclophosphamid og dexamethason (regime med 4-ugers serier)

Den anbefalede dosis er 1 800 mg DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion administreret over cirka 3-5 minutter i henhold til doseringsskemaet i tabel 5.

Tabel 5: AL amyloidose: skema for dosering af DARZALEX i kombination med bortezomib, cyclophosphamid og dexamethason (VCd); doseringsregime med 4-ugers serier)^a

Uger	Skema
Uge 1 til 8	ugentligt (i alt 8 doser)
Uge 9 til 24 ^b	hver anden uge (i alt 8 doser)
Uge 25 og frem, indtil sygdomsprogression ^c	hver fjerde uge

^a I det kliniske studie blev DARZALEX givet indtil sygdomsprogression eller maksimalt 24 serier (~ 2 år) fra den første dosis af forsøgslægemidlet.

^b Første dosis i doseringsskemaet for hver 2. uge gives i uge 9.

^c Første dosis i doseringsskemaet for hver 4. uge gives i uge 25.

For oplysninger om dosis og doseringsskema for lægemidler, der administreres sammen med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion, henvises til pkt. 5.1 og det relevante produktresumé.

Glemt dosis

Hvis en planlagt dosis af DARZALEX glemmes, skal den administreres snarest muligt, og doseringsskemaet skal justeres i henhold til dette, så behandlingsintervallet opretholdes.

Dosisjustering

Det frarådes at reducere dosis af DARZALEX. Det kan være nødvendigt at udsætte dosering for at give tid til gendannelse af blodlegemer i tilfælde af hæmatologisk toksicitet (se pkt. 4.4). For oplysninger om lægemidler, der gives i kombination med DARZALEX, henvises til de relevante produktresuméer.

I kliniske studier var der ikke behov for ændringer af hyppighed eller dosis af DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion for at håndtere IRR'er.

Lægemidler, der anbefales til samtidig indgivelse

Lægemidler før injektion

For at reducere risikoen for IRR'er skal alle patienter præmedicineres (oralt eller intravenøst) 1-3 timer før hver administration af DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion på følgende måde:

- Kortikosteroid (med lang eller mellemlang virkningsvarighed)
 - Monoterapi:
100 mg methylprednisolon eller ækvivalent. Efter den anden injektion kan dosis af kortikosteroid reduceres til 60 mg methylprednisolon.
 - Kombinationsbehandling:
20 mg dexamethason (eller ækvivalent) administreret før hver injektion af DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion. Når dexamethason er det specifikke kortikosteroid i baggrundsbehandlingen, fungerer behandlingsdosen af dexamethason i stedet som præmedicinering på dage med administration af DARZALEX (se pkt. 5.1). Der bør ikke tages andre specifikke kortikosteroider som en del af baggrundsbehandlingen (f.eks. prednison) på dage med administration af DARZALEX, hvis patienten har fået dexamethason (eller ækvivalent) som præmedicinering.
- Antipyretikum (paracetamol 650 til 1 000 mg).
- Antihistamin (diphenhydramin 25 til 50 mg oralt eller intravenøst eller ækvivalent hermed).

Lægemidler efter injektion

Der skal administreres lægemidler efter injektion for at reducere risikoen for forsinkede IRR'er på følgende måde:

- **Monoterapi:**
Der skal administreres oralt kortikosteroid (20 mg methylprednisolon eller en dosis ækvivalent hermed af et kortikosteroid med mellemlang eller lang virkningsvarighed i henhold til lokal standard) på hver af de to dage efter alle injektioner (startende dagen efter injektionen).
- **Kombinationsbehandling:**
Overvej at administrere en lav oral dosis af methylprednisolon (≤ 20 mg) eller ækvivalent hermed dagen efter injektion af DARZALEX. Hvis der som del af baggrundsbehandlingen administreres et kortikosteroid (f.eks. dexamethason, prednison) dagen efter injektion af DARZALEX, vil det dog muligvis ikke være nødvendigt med yderligere lægemidler efter injektionen (se pkt. 5.1).

Hvis patienten ikke oplever væsentlige IRR'er efter de første tre injektioner, kan kortikosteroider efter injektion (bortset fra en eventuel baggrundsbehandling med kortikosteroider) seponeres.

Desuden skal det overvejes at give patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom i anamnesen lægemidler efter injektionen som f.eks. bronkodilatorer med kort og lang virkningstid samt inhalationskortikosteroider. Hvis patienten ikke oplever væsentlige IRR'er, kan disse inhalationslægemidler efter injektion seponeres efter de første fire injektioner efter lægens skøn.

Profylakse mod reaktivering af herpes zoster-virus

Antiviral profylakse skal overvejes for at forebygge reaktivering af herpes zoster-virus.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført formelle studier af daratumumab hos patienter med nedsat nyrefunktion. Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført formelle studier af daratumumab hos patienter med nedsat leverfunktion. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Ældre

Dosisjustering anses ikke for at være nødvendig (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

DARZALEX' sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Legemsvægt (> 120 kg)

Der er kun blevet undersøgt et begrænset antal patienter med en legemsvægt > 120 kg, der fik standarddosis (1 800 mg) DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion, og virkningen hos disse patienter er ikke fastlagt. Der kan aktuelt ikke anbefales nogen dosisjustering baseret på legemsvægt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

Den subkutane formulering af DARZALEX er ikke beregnet til intravenøs administration og må kun gives som subkutan injektion og i de angivne doser. For instruktioner om håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

For at undgå tilstopning af kanylen skal injektionskanylen eller det subkutane infusionsæt kobles til sprøjten umiddelbart før injektionen.

Injicer 15 ml DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion i det subkutane væv i abdomen cirka 7,5 cm til højre eller venstre for navlen over cirka 3-5 minutter.

DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion må ikke injiceres andre steder på kroppen, da der ikke foreligger nogen data.

Der skal skiftes mellem injektionsstederne fra den ene injektion til den anden.

DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion må aldrig injiceres på steder, hvor huden er rød, har blå mærker, er øm, hård eller i områder med arvæv.

Hold en pause under administrationen eller nedsæt hastigheden, hvis patienten oplever smerter. Hvis smerterne ikke lindres ved at nedsætte injektionshastigheden, kan den resterende dosis indgives på et andet injektionssted på den modsatte side af abdomen.

Under behandling med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion må der ikke administreres andre lægemidler til subkutan anvendelse på det samme sted som DARZALEX.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infusionsrelaterede reaktioner

DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion kan medføre svære og/eller alvorlige IRR'er, herunder anafylaktiske reaktioner. I kliniske studier oplevede cirka 9 % (74/832) af patienterne en IRR. De fleste af IRR'erne forekom efter den første injektion og var af grad 1-2. IRR'er, der forekom ved efterfølgende injektioner, sås hos 1 % af patienterne (se pkt. 4.8).

Mediantiden til indtræden af en IRR efter injektion med DARZALEX var 3,2 timer (interval 0,15 til 83 timer). Størstedelen af IRR'erne forekom på dagen for behandlingen. Forsinkede IRR'er er forekommet hos 1 % af patienterne.

Tegn og symptomer på IRR'er kan omfatte luftvejssymptomer som f.eks. tilstoppet næse, hoste, irritation i svælget, allergisk rhinitis, hvæsende vejrtrækning samt pyrexia, brystsmerter, pruritus, kulderystelser, opkastning, kvalme og hypotension. Der er forekommet svære reaktioner herunder bronkospasme, hypoxi, dyspnø, hypertension og takykardi (se pkt. 4.8).

Patienterne skal præmedicineres med antihistaminer, antipyretika og kortikosteroider, lige som de skal overvåges for og rådgives vedrørende IRR'er, særligt under og efter den første og anden injektion. Hvis der opstår en anafylaktisk reaktion eller en livstruende (grad 4) reaktion, skal der straks iværksættes passende akutbehandling. Behandlingen med DARZALEX skal seponeres straks og permanent (se pkt. 4.2 og 4.3).

For at reducere risikoen for forsinkede IRR'er skal alle patienter have orale kortikosteroider efter injektion af DARZALEX (se pkt. 4.2). Patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom i anamnesen kan have behov for yderligere lægemidler efter injektionen for at håndtere respiratoriske komplikationer. Anvendelsen af lægemidler efter injektionen (f.eks. bronkodilatorer med kort og lang

virkningsstid og inhalationskortikosteroider) skal overvejes hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (se pkt. 4.2).

Neutropeni/trombocytopeni

DARZALEX kan potensere neutropeni og trombocytopeni induceret af baggrundsbehandlingen (se pkt. 4.8).

Komplette blodtal skal monitoreres regelmæssigt under behandlingen i henhold til producenternes ordinationsoplysninger for baggrundsterapierne. Patienter med neutropeni skal overvåges for tegn på infektion. Det kan være nødvendigt at udskyde DARZALEX for at give mulighed for gendannelse af blodlegemer. Hos patienter med lav legemsvægt, som fik den subkutane formulering af DARZALEX, sås der en øget forekomst af neutropeni. Dette var dog ikke forbundet med en øget forekomst af alvorlige infektioner. Det frarådes at reducere dosis af DARZALEX. Overvej understøttende behandling med transfusioner eller vækstfaktorer.

Interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test)

Daratumumab binder til CD38, der findes i lavt niveau på erythrocytter, hvilket kan medføre en positiv indirekte Coombs test. Det daratumumab-medierede positive resultat af en indirekte Coombs test kan vare ved i op til 6 måneder efter den sidste daratumumab-administration. Det skal bemærkes, at daratumumab bundet til erythrocytter kan maskere påvisning af antistoffer mod minor antigener i patientens serum. Påvisning af patientens ABO- og Rh-blodtype påvirkes ikke.

Patienterne bør typebestemmes og screenes, før behandling med daratumumab indledes. Fænotypebestemmelse kan overvejes i henhold til lokal praksis, før behandling med daratumumab indledes. Genotypebestemmelse af erythrocytter påvirkes ikke af daratumumab og kan udføres når som helst.

I tilfælde af en planlagt transfusion skal transfusionscentret oplyses om denne interferens med indirekte antiglobulintest (se pkt. 4.5). Hvis der bliver brug for transfusion i en nødsituation, kan der gives ikke-krydsmatchede ABO/RhD-forligelige erythrocytter i henhold til den lokale blodbanks procedurer.

Interferens med bestemmelse af komplet respons

Daratumumab er et humant monoklonalt IgG kappa-antistof, som kan påvises med såvel SPE-analyser (serumproteinelektroforese) som IFE-analyser (immunfiksering), der anvendes til klinisk monitorering af endogent M-protein (se pkt. 4.5). Denne interferens kan påvirke bestemmelsen af komplet respons og af sygdomsprogression hos visse patienter med IgG kappa-myelomprotein.

Reaktivering af hepatitis B-virus (HBV)

Der er rapporteret om reaktivering af hepatitis B-virus, herunder dødelige tilfælde, hos patienter i behandling med DARZALEX. Alle patienter skal screenes for HBV, før der iværksættes behandling med DARZALEX.

Patienter med positiv HBV-serologi skal monitoreres for kliniske og laboratoriemæssige tegn på reaktivering af HBV under behandlingen med DARZALEX og i mindst seks måneder efter seponering. Sådanne patienter skal behandles i henhold til de gældende kliniske retningslinjer. Det skal overvejes at konsultere en hepatitisekspert, hvis dette er klinisk relevant.

Behandlingen med DARZALEX skal seponeres hos patienter, der oplever reaktivering af HBV under behandlingen, og passende behandling iværksættes. Hos patienter med tilstrækkeligt velkontrolleret reaktivering af HBV skal genopstart af behandlingen med DARZALEX drøftes med læger med ekspertise i behandling af HBV.

Legemsvægt (> 120 kg)

Hos patienter med en legemsvægt på > 120 kg er der risiko for nedsat virkning af DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder sorbitol (E420). Patienter med arvelig fruktoseintolerans (HFI) bør ikke få dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder også mindre end 1,0 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Da daratumumab er et monoklonalt IgG1 κ -antistof, er det ikke sandsynligt, at udskillelse i nyrene og enzym-medieret metabolisme i leveren vil udgøre primære eliminationsveje. Som sådan forventes variationer i lægemiddelmetaboliserende enzymer ikke at påvirke eliminationen af daratumumab. På grund af den høje affinitet til en unik epitop på CD38 forventes daratumumab ikke at ændre lægemiddelmetaboliserende enzymer.

Kliniske farmakokinetiske vurderinger med daratumumab i de intravenøse eller subkutane formuleringer og lenalidomid, pomalidomid, thalidomid, bortezomib, melphalan, prednison, carfilzomib, cyclophosphamid og dexamethason indikerede ikke klinisk relevante lægemiddelinteraktioner mellem daratumumab og disse småmolekylære lægemidler.

Interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test)

Daratumumab bindes til CD38 på erythrocytter og interfererer med forlidelighedstest, herunder screening for antistoffer og krydsmatching (se pkt. 4.4). Metoder til at mindske daratumumab-interferens omfatter behandling af reagens-erythrocytter med dithiothreitol (DTT) for at bryde daratumumab-bindingen eller andre lokalt validerede metoder. Da Kell-blodtypesystemet også er følsomt for DDT-behandling, skal Kell-negative portioner leveres efter udelukkelse eller identifikation af allo-antistoffer vha. DDT-behandlede erythrocytter. Som alternativ kan fæno- eller genotypbestemmelse også overvejes (se pkt. 4.4).

Interferens med serumproteinelektroforese- og immunfikseringstest

Daratumumab kan detekteres i SPE-analyser (serumproteinelektroforese) og IFE-analyser (immunfiksering), som anvendes til at monitorere monoklonale sygdomsimmunglobuliner (M-protein). Dette kan medføre falsk positive SPE- og IFE-analyseresultater hos patienter med IgG kappa-myelomprotein og påvirke den indledende vurdering af komplet respons i henhold til kriterierne fra *International Myeloma Working Group* (IMWG). Hos patienter med vedvarende meget godt delvist respons, og hvor der er mistanke om daratumumab-interferens, skal det overvejes at anvende en valideret, daratumumab-specifik IFE-analyse for at skelne daratumumab fra andre tilbageværende endogene M-proteiner i serum fra patienten for at lette bestemmelsen af et komplet respons.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/antikonception

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker antikonception under og i 3 måneder efter seponering af behandling med daratumumab.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af daratumumab til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). DARZALEX bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om daratumumab udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med DARZALEX skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data, som kan fastlægge de potentielle virkninger af daratumumab på hanlig og hunlig fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

DARZALEX påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er dog indberettet træthed hos patienter, der får daratumumab, og der skal tages højde for dette, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger uanset grad (≥ 20 % af patienterne) med daratumumab (enten intravenøs eller subkutan formulering) ved administration enten som monoterapi eller kombinationsbehandling var IRR'er, træthed, kvalme, diarré, forstoppelse, pyrexi, hoste, neutropeni, trombocytopeni, anæmi, perifert ødem, perifer sensorisk neuropati og infektion i øvre luftveje. Alvorlige bivirkninger var pneumoni, bronchitis, infektion i øvre luftveje, sepsis, pulmonalt ødem, influenza, pyrexi, dehydrering, diarré, atrieflimren og synkope.

Sikkerhedsprofilen for den subkutane formulering af DARZALEX svarede til den for den intravenøse formulering, bortset fra en lavere forekomst af IRR'er. I fase III-studiet MMY3012 var neutropeni den eneste bivirkning, der blev indberettet med en ≥ 5 % højere hyppighed for den subkutane formulering af DARZALEX sammenlignet med intravenøs daratumumab (grad 3 eller 4: henholdsvis 13 % kontra 8 %).

Bivirkninger i tabelform

Tabel 6 giver en oversigt over de bivirkninger, der forekom hos patienter, der fik enten den subkutane eller den intravenøse formulering af DARZALEX.

Dataene afspejler eksponering for den subkutane formulering af DARZALEX (1 800 mg) hos 639 patienter med myelomatose. Dataene omfatter 260 patienter fra et aktivt kontrolleret fase III-studie (MMY3012), som fik DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion som monoterapi, og 149 patienter fra et aktivt kontrolleret fase III-studie (MMY3013), som fik DARZALEX subkutan formulering i kombination med pomalidomid og dexamethason (D-Pd). Dataene afspejler også tre åbne, kliniske studier, hvor patienterne fik DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion som monoterapi (n = 31, MMY1004 og MMY1008) eller i kombination med enten bortezomib, melphalan og prednison (D-VMP, n = 67), lenalidomid og dexamethason (D-Rd, n = 65) eller bortezomib, lenalidomid og dexamethason (D-VRd, n = 67) (MMY2040). Desuden afspejler dataene eksponering hos 193 patienter med nydiagnosticeret AL

amyloidose fra et aktivt kontrolleret fase III-studie (AMY3001), hvor patienterne fik DARZALEX subkutan formulering i kombination med bortezomib, cyclophosphamid og dexamethason (D-VcD).

Sikkerhedsdataene afspejler også eksponering over for intravenøs daratumumab (16 mg/kg) hos 2 324 patienter med myelomatose, herunder 1 910 patienter, som fik intravenøs daratumumab i kombination med baggrundsbehandlinger, og 414 patienter, som fik intravenøs daratumumab som monoterapi. Bivirkninger indberettet efter markedsføringen er også medtaget.

Hyppighed defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) og meget sjælden ($< 1/10\ 000$).

Bivirkningerne inden for hver hyppighedsgruppe er opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 6: Bivirkninger hos patienter med myelomatose og AL amyloidose behandlet med intravenøs daratumumab eller subkutan daratumumab

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed	Forekomst (%)	
			Alle grader	Grad 3-4
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion i øvre luftveje ^a	Meget almindelig	37	2
	Pneumoni ^a		17	10
	Bronchitis ^a		14	1
	Urinvejsinfektion	Almindelig	6	1
	Influenza		4	1 [#]
	Sepsis ^a		4	3
	Cytomegalovirus-infektion ^a	Ikke almindelig	< 1	< 1 [#]
	Reaktivering af hepatitis B-virus ^a		< 1	< 1
Blod og lymfesystem	Neutropeni ^a	Meget almindelig	39	33
	Trombocytopeni ^a		29	17
	Anæmi ^a		27	12
	Lymfopeni ^a		14	11
	Leukopeni ^a		11	6
Immunsystemet	Hypo-gammaglobulinæmi ^a	Almindelig	2	< 1 [#]
	Anafylaktisk reaktion ^b	Sjælden	-	-
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Meget almindelig	10	1
	Hyperglykæmi	Almindelig	6	3
	Hypokalcæmi		5	1
	Dehydrering		2	1 [#]
Psykkiske forstyrrelser	Insomni	Meget almindelig	15	1 [#]
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati	Meget almindelig	26	3
	Hovedpine		10	< 1 [#]
	Svimmelhed	Almindelig	9	< 1 [#]
	Paræstesi		9	< 1
	Synkope		3	2 [#]
Hjerte	Atrieflimren	Almindelig	3	1
Vaskulære sygdomme	Hypertension ^a	Almindelig	9	4
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste ^a	Meget almindelig	21	< 1 [#]
	Dyspnø ^a		18	2
	Pulmonalt ødem ^a	Almindelig	1	< 1
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Meget almindelig	29	4
	Forstoppelse		28	1
	Kvalme		22	1 [#]
	Opkastning		14	1 [#]

	Pancreatitis ^a	Almindelig	1	< 1
Hud og subkutane væv	Udslæt	Meget almindelig	10	1 [#]
	Pruritus	Almindelig	6	< 1 [#]
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmærter	Meget almindelig	16	2
	Muskelspasmer		11	< 1 [#]
	Artralgi		10	< 1 [#]
	Muskuloskeletale brystsmærter	Almindelig	6	< 1 [#]
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Meget almindelig	23	4
	Perifert ødem ^a		22	1
	Pyrexia		21	1
	Asteni		18	2
	Kulderystelser	Almindelig	8	< 1 [#]
	Reaktioner på injektionsstedet ^{d,e}		8	0
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterede reaktioner ^c			
	Intravenøs daratumumab ^f	Meget almindelig	39	5
	Subkutan daratumumab ^e	Almindelig	9	1 [#]

[#] Ingen grad 4.

^a Angiver gruppering af termer.

^b Baseret på bivirkninger efter markedsføringen.

^c Infusionsrelaterede reaktioner omfatter termer fastlagt af investigatorene som værende relateret til infusion/injektion af daratumumab.

^d Reaktioner på injektionsstedet omfatter termer fastlagt af investigatorene som værende relateret til injektion af daratumumab.

^e Hyppighed baseret udelukkende på studier med subkutan daratumumab (n = 832).

^f Hyppighed baseret udelukkende på studier med intravenøs daratumumab (n = 2 324).

Bemærk: Baseret på 3 156 patienter med myelomatose og AL amyloidose behandlet med intravenøs daratumumab eller subkutan daratumumab.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er)

I kliniske studier (monoterapi og kombinationsbehandlinger; n = 832) med den subkutane formulering af DARZALEX var forekomsten af IRR'er af enhver grad 8,2 % efter den første injektion af DARZALEX (1 800 mg, uge 1), 0,4 % ved injektionen i uge 2 og 1,1 % ved efterfølgende injektioner. IRR'er af grad 3 sås hos 0,8 % af patienterne. Ingen patienter fik IRR'er af grad 4.

Tegn og symptomer på IRR'er kan omfatte luftvejssymptomer som f.eks. tilstoppet næse, hoste, irritation i svælget, allergisk rhinitis, hvæsende vejrtrækning samt pyrexia, brystsmærter, pruritus, kulderystelser, opkastning, kvalme og hypotension. Der er forekommet svære reaktioner herunder bronkospasme, hypoxi, dyspnø, hypertension og takykardi (se pkt. 4.4).

Reaktioner på injektionsstedet

I kliniske studier (n = 832) med den subkutane formulering af DARZALEX var forekomsten af reaktioner på injektionsstedet af enhver grad 7,7 %. Der var ingen reaktioner på injektionsstedet af grad 3 eller 4. Den mest almindelige (> 1 %) reaktion på injektionsstedet var erytem.

Infektioner

Hos patienter med myelomatose, som fik daratumumab som monoterapi, svarede den samlede forekomst af infektioner for den subkutane formulering af DARZALEX (52,9 %) til den intravenøse formulering af DARZALEX (50,0 %). Infektioner af grad 3 eller 4 forekom også med en tilsvarende hyppighed for den subkutane formulering af DARZALEX (11,7 %) og intravenøs daratumumab (14,3 %). De fleste infektioner kunne behandles og førte sjældent til seponering af behandlingen.

Pneumoni var den hyppigst rapporterede grad 3 eller 4 infektion på tværs af studierne. I aktivt kontrollerede studier forekom seponering af behandlingen som følge af infektioner hos 1-4 % af patienterne. Infektioner med dødelig udgang var primært som følge af pneumoni og sepsis.

Hos patienter med myelomatose, som fik intravenøs daratumumab som kombinationsbehandling, blev følgende rapporteret:

Grad 3 eller 4 infektioner:

Studier med recidiverende/refraktære patienter: DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 28 %, Rd: 23 %; DPd: 28 %.

Studier med nydiagnosticerede patienter: D-VMP: 23 %, VMP: 15 %; DRd: 32 %, Rd: 23 %, D-VTd: 22 %, VTd: 20 %.

Grad 5 (dødelige) infektioner:

Studier med recidiverende/refraktære patienter: DVd: 1 %, Vd: 2 %; DRd: 2 %, Rd: 1 %; DPd: 2 %.

Studier med nydiagnosticerede patienter: D-VMP: 1 %, VMP: 1 %; DRd: 2 %, Rd: 2 %; DVTd: 0 %, VTd: 0 %.

Hos patienter med myelomatose, som fik den subkutane formulering af DARZALEX som kombinationsterapi, blev følgende rapporteret:

Grad 3 eller 4 infektioner: DPd: 28 %, Pd: 23 %

Grad 5 (dødelige) infektioner: DPd: 5 %, Pd: 3 %

Forklaring: D = daratumumab; Vd = bortezomib-dexamethason; Rd = lenalidomid-dexamethason;

Pd = pomalidomid-dexamethason; VMP = bortezomib-melphalan-prednison, VTd = bortezomib-thalidomid-dexamethason.

Hos patienter med AL amyloidose, som fik den subkutane formulering af DARZALEX som kombinationsterapi, blev følgende rapporteret:

Grad 3 eller 4 infektioner: D-VCd: 17 %, VCd: 10 %

Grad 5 infektioner: D-VCd: 1 %, VCd: 1 %

Forklaring: D = daratumumab; VCd = bortezomib-cyclophosphamid-dexamethason

Hæmolyse

Der er en teoretisk risiko for hæmolyse. Der vil blive udført kontinuerlig monitorering for dette sikkerhedssignal i de kliniske studier og sikkerhedsdata efter markedsføringen.

Hjertesygdomme og AL amyloidose-relateret kardiomyopati

Størstedelen af patienterne i AMY3001 havde AL amyloidose-relateret kardiomyopati ved *baseline* (D-VCd 72 % vs. VCd 71 %). Grad 3 eller 4 hjertesygdomme forekom hos 11 % af D-VCd-patienterne sammenlignet med 10 % af VCd-patienterne, mens alvorlige hjertesygdomme forekom hos 16 % vs. 13 % af henholdsvis D-VCd- og VCd-patienterne. Alvorlige hjertesygdomme, der forekom hos ≥ 2 % af patienterne, omfattede hjertesvigt (D-VCd 6,2 % vs. VCd 4,3 %), hjertestop D-VCd 3,6 % vs. VCd 1,6 %) og atrieflimren (D-VCd 2,1 % vs. VCd 1,1 %). Alle D-VCd-patienter, som fik alvorlige eller dødelige hjertesygdomme, havde AL amyloidose-relateret kardiomyopati ved *baseline*. Den længere mediane varighed af behandlingen i D-VCd-armen sammenlignet med VCd-armen (henholdsvis 9,6 måneder vs. 5,3 måneder) skal tages i betragtning ved sammenligning af hyppigheden af hjertesygdomme mellem de to behandlingsgrupper. Eksponeringsjusterede incidensrater (antal patienter med hændelsen pr. 100 patient-måneder med risiko) for overordnet grad 3 eller 4 hjertesygdom (1,2 vs. 2,3), hjertesvigt (0,5 vs. 0,6), hjertestop (0,1 vs. 0,0) og atrieflimren (0,2 vs. 0,1) var sammenlignelige mellem henholdsvis D-VCd-armen og VCd-armen.

Med en median opfølgning på 11,4 måneder, skyldtes samlede dødsfald (D-VCd 14 % vs. VCd 15 %) i studie AMY3001 primært AL amyloidose-relateret kardiomyopati i begge behandlingsarme.

Andre særlige populationer

I fase III-studiet MMY3007, hvor behandling med D-VMP blev sammenlignet med behandling med VMP hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation, svarede sikkerhedsanalysen af undergruppen af patienter med en ECOG-performancescore på 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) til den samlede population (se pkt. 5.1).

Ældre patienter

Af de 3 549 patienter, som fik den anbefalede dosis af daratumumab (n = 832 subkutant, n = 2 717 intravenøst) var 38 % i alderen 65 til under 75 år, og 16 % var 75 år eller ældre. Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i virkning på baggrund af alder. Forekomsten af alvorlige bivirkninger var højere hos ældre end hos yngre patienter. Blandt patienter med recidiverende og refraktær myelomatose (n = 1 976) var de mest almindelige alvorlige bivirkninger, som forekom hyppigere hos ældre (≥ 65 år), pneumoni og sepsis. Blandt patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke var kandidater til autolog stamcelletransplantation (n = 777), var den mest almindelige alvorlige bivirkning, som forekom hyppigere hos ældre (≥ 75 år), pneumoni. Blandt patienter med nydiagnosticeret AL amyloidose (n = 193) var pneumoni den mest almindelige alvorlige bivirkning, som forekom hyppigere hos ældre (≥ 65 år).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Der har ikke været tilfælde af overdosering i kliniske studier.

Behandling

Der findes intet specifikt antidot til daratumumab. I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges for tegn og symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling skal iværksættes øjeblikkeligt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, monoclonale antistoffer,
ATC-kode: L01XC24.

DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion indeholder rekombinant hyaluronidase (rHuPH20). rHuPH20 virker lokalt og forbigående og nedbryder hyaluronan ((HA), et naturligt forekommende glykosaminglykan, der findes over alt i kroppen) i den ekstracellulære matrix i det subkutane lag ved at spalte forbindelsen mellem de to sukkerstoffer (N-acetylglucosamin og glucuronsyre), som udgør HA. rHuPH20 har en halveringstid i huden på mindre end 30 minutter. Hyaluronanniveauet i subkutane væv vender tilbage til normalen inden for 24 til 48 timer på grund af hyaluronans hurtige biosyntese.

Virkningsmekanisme

Daratumumab er et humant monoklonalt IgG1 κ -antistof (mAb), som binder til CD38-proteinet, der er udtrykt på overfladen af celler ved en række forskellige hæmatologiske maligniteter, herunder klonale plasmaceller ved myelomatose og AL amyloidose, og på andre celletyper og væv. CD38-proteinet har flere funktioner som f.eks. receptormedieret adhæsion, signalering og enzymatisk aktivitet.

Det er påvist, at daratumumab er en potent hæmmer af vækst *in vivo* af CD38-udtrykkende tumorceller. På grundlag af *in vitro*-studier ser det ud til, at daratumumab gør brug af flere effektorfunktioner, hvilket medfører immunmedieret tumorcelledød. Disse studier antyder, at daratumumab kan inducere tumorcellyse gennem komplement-afhængig cytotoxicitet, antistof-afhængig cellemedieret cytotoxicitet og antistof-afhængig cellulær fagocytose ved sygdomme, hvor CD38 udtrykkes. En undergruppe af myeloid-afledte suppressorceller (CD38+MDSCs), regulatoriske T-celler (CD38+T_{regs}) og B-celler (CD38+B_{regs}) mindskes på grund af daratumumab-medieret cellyse. T-celler (CD3+, CD4+ og CD8+) vides også at udtrykke CD38 afhængigt af udviklingsstadiet og aktiveringsniveau. Ved behandling med daratumumab blev der observeret væsentlige stigninger i det absolutte antal CD4+- og CD8+-T-celler samt procentdelen af lymfocytter i perifert fuldblod og knoglemarv. Desuden bekræftede DNA-sekventering af T-celle-receptorer, at T-cellernes klonalitet blev øget ved behandling med daratumumab, hvilket tyder på immunmodulerende virkninger, som kan bidrage til det kliniske respons.

Daratumumab inducerede apoptose *in vitro* efter Fc-medieret krydsbinding. Desuden modulerede daratumumab den enzymatiske aktivitet af CD38 ved at hæmme cyklaseaktivitet og stimulere hydrolaseaktivitet. Den kliniske betydning af disse *in vitro* virkninger og implikationerne for tumorvækst er ikke klarlagt til fulde.

Farmakodynamisk virkning

NK- (naturlige dræberceller)-celletal og T-celletal

NK-celler vides at udtrykke høje niveauer af CD38 og er følsomme for daratumumab-medieret cellyse. Der blev observeret fald i absolutte tal og procentdele af det samlede antal NK-celler (CD16+CD56+) og aktiverede NK-celler (CD16+CD56^{dim}) i perifert fuldblod og knoglemarv ved behandling med daratumumab. Niveaulet af NK-celler ved *baseline* viste dog ingen forbindelse med klinisk respons.

Immunogenicitet

Hos patienter med myelomatose og AL amyloidose, der blev behandlet med subkutan daratumumab som monoterapi og kombinationsbehandling i kliniske studier, udviklede færre end 1 % af patienterne behandlingsrelaterede anti-daratumumab-antistoffer.

Hos patienter med myelomatose og AL amyloidose var forekomsten af behandlingsudløste ikke-neutraliserende anti-rHuPH20-antistoffer 7,3 % (55/750) hos patienter, som fik enten den subkutane formulering af DARZALEX som monoterapi eller den subkutane formulering af DARZALEX som kombinationsterapi. Anti-rHuPH20-antistofferne syntes ikke at påvirke eksponeringen for daratumumab. Den kliniske relevans af udviklingen af anti-daratumumab- eller anti-rHuPH20-antistoffer efter behandling med den subkutane formulering af DARZALEX kendes ikke.

Kliniske erfaring med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion (subkutan formulering)

Monoterapi – recidiverende/refraktær myelomatose

MMY3012, et åbent, randomiseret fase III-studie af non-inferioritet, sammenlignede virkning og sikkerhed af behandling med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion (1 800 mg) kontra intravenøs (16 mg/kg) daratumumab hos patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som havde fået mindst 3 tidligere behandlingslinjer, herunder en proteasomhæmmer (PI) og et immunmodulerende middel (IMiD), eller som var dobbeltrefraktære over for en PI og et IMiD. Behandlingen fortsatte indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression.

I alt 522 patienter blev randomiseret: 263 til armen med den subkutane formulering af DARZALEX og 259 til armen med intravenøs daratumumab. Demografi og sygdoms karakteristika ved *baseline* var ens i de to behandlingsgrupper. Medianalderen for patienterne var 67 år (interval: 33-92 år), 55 % var

mænd og 78 % var kaukasiere. Medianvægten for patienterne var 73 kg (interval: 29-138 kg). Patienterne havde i gennemsnit fået 4 tidligere behandlingslinjer. I alt 51 % af patienterne havde tidligere fået autolog stamcelletransplantation (ASCT). 100 % af patienterne var tidligere blevet behandlet med både PI(’er) og ImiD(’er), og de fleste patienter var refraktære over for en tidligere systemisk behandling, herunder både PI og ImiD (49 %).

Studiet nåede sine co-primære endepunkter, samlet responsrate (ORR) i henhold til IMWG-responskriterierne (tabel 7) og maksimal C_{dal} ved serie 3 dag 1 før dosering (se pkt. 5.2).

Tabel 7: Nøgleresultater fra studie MMY3012

	Subkutan daratumumab (n = 263)	Intravenøs daratumumab (n = 259)
Primært endepunkt		
Samlet respons (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	108 (41,1 %)	96 (37,1 %)
95 % CI (%)	(35,1 %; 47,3 %)	(31,2 %; 43,3 %)
Ratio af responsrater (95 % CI) ^b		1,11 (0,89; 1,37)
CR eller bedre, n (%)	5 (1,9 %)	7 (2,7 %)
Meget godt delvist respons (VGPR)	45 (17,1 %)	37 (14,3 %)
Delvist respons (PR)	58 (22,1 %)	52 (20,1 %)
Sekundært endepunkt		
Ratio af infusionsrelaterede reaktioner, n (%) ^c	33 (12,7 %)	89 (34,5 %)
Progressionsfri overlevelse, måneder		
Median (95 % CI)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Hazard ratio (95 % CI)		0,99 (0,78; 1,26)

^a Baseret på *intent-to-treat*-populationen.

^b p-værdi < 0,0001 fra *Farrington-Manning*-test for non-inferioritetshypotese.

^c Baseret på sikkerhedspopulation. P-værdi < 0,0001 fra *Cochran-Mantel-Haenszel Chi²*-test.

Efter en median opfølgning på 29,3 måneder var median OS 28,2 måneder (95 % CI: 22,8; NE) i den gruppe, der fik den subkutane formulering af DARZALEX, og den var 25,6 måneder (95 % CI: 22,1; NE) i den gruppe, der fik intravenøs daratumumab.

Sikkerheds- og tolerabilitetsresultater, herunder hos patienter med lav vægt, svarede til den kendte sikkerhedsprofil for den subkutane formulering af DARZALEX og intravenøs daratumumab.

Resultaterne fra det modificerede CTSQ, et patientrapporteret resultatspørgeskema, som evaluerer patienternes tilfredshed med deres behandling, viste, at patienter, der fik den subkutane formulering af DARZALEX, var mere tilfredse med deres behandling sammenlignet med patienter, der fik intravenøs daratumumab. Åbne studier er imidlertid udsat for bias.

Kombinationsbehandlinger ved myelomatose

MMY2040 var et åbent studie til evaluering af virkning og sikkerhed af den subkutane formulering af DARZALEX 1 800 mg:

- i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (D-VMP) hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke er kandidater til transplantation. Bortezomib blev administreret via subkutan injektion med en dosis på 1,3 mg/m² kropsoverfladeareal to gange om ugen i uge 1, 2, 4 og 5 i den første 6-ugers serie (serie 1; 8 doser), efterfulgt af administration en gang om ugen i uge 1, 2, 4 og 5 i yderligere otte 6-ugers serier (serie 2-9; 4 doser pr. serie). 9 mg/m² melphalan og 60 mg/m² prednison blev administreret oralt på dag 1 til 4 i de ni 6-ugers serier (serie 1-9). Behandlingen med den subkutane formulering af DARZALEX blev fortsat indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
- i kombination med lenalidomid og dexamethason (D-Rd) hos patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose. Lenalidomid (25 mg oralt en gang dagligt på dag 1-21 i gentagne serier på 28 dage [4 uger]) blev givet sammen med lavdosis dexamethason 40 mg/uge (eller en

- reduceret dosis på 20 mg/uge hos patienter > 75 år eller med et BMI < 18,5). DARZALEX subkutan formulering blev fortsat indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
- i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (D-VRd) hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er kandidater til transplantation. Bortezomib blev administreret via subkutan injektion med en dosis på 1,3 mg/m² kropsoverfladeareal to gange om ugen i uge 1 og 2. Lenalidomid blev administreret oralt med 25 mg en gang dagligt på dag 1-14. Lavdosis dexamethason blev administreret med 40 mg/uge i 3-ugers serier. Samlet behandlingsvarighed var 4 serier.

I alt 199 patienter (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67) deltog. Effektsresultater blev bestemt med en computer algoritme under anvendelse af IMWG-kriterierne. Studiet opnåede sit primære endepunkt ORR for D-VMP og D-Rd og det primære endepunkt VGPR eller bedre for D-VRd (se tabel 8).

Tabel 8: Effektsresultater fra studie MMY2040

	D-VMP (n = 67)	D-Rd (n = 65)	D-VRd (n = 67)
Samlet respons (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	60 (89,6 %)	61 (93,8 %)	65 (97,0 %)
90 % CI (%)	(81,3 %; 95,0 %)	(86,5 %; 97,9 %)	(90,9 %; 99,5 %)
Stringent komplet respons (sCR)	13 (19,4 %)	12 (18,5 %)	6 (9,0 %)
Komplet respons (CR)	19 (28,4 %)	13 (20,0 %)	5 (7,5 %)
Meget godt delvist respons (VGPR)	20 (29,9 %)	26 (40,0 %)	37 (55,2 %)
Delvist respons (PR)	8 (11,9 %)	10 (15,4 %)	17 (25,4 %)
VGPR eller bedre (sCR + CR + VGPR)	52 (77,6 %)	51 (78,5 %)	48 (71,6 %)
90 % CI (%)	(67,6 %; 85,7 %)	(68,4 %; 86,5 %)	(61,2 %; 80,6 %)

D-VMP = Daratumumab-bortezomib-melphalan-prednison; D-Rd = Daratumumab-lenalidomid-dexamethason; D-VRd = Daratumumab-bortezomib-lenalidomid-dexamethason; Daratumumab = DARZALEX subkutan formulering; CI = konfidensinterval.

^a Baseret på behandlede patienter.

Kombinationsbehandling med pomalidomid og dexamethason (Pd)

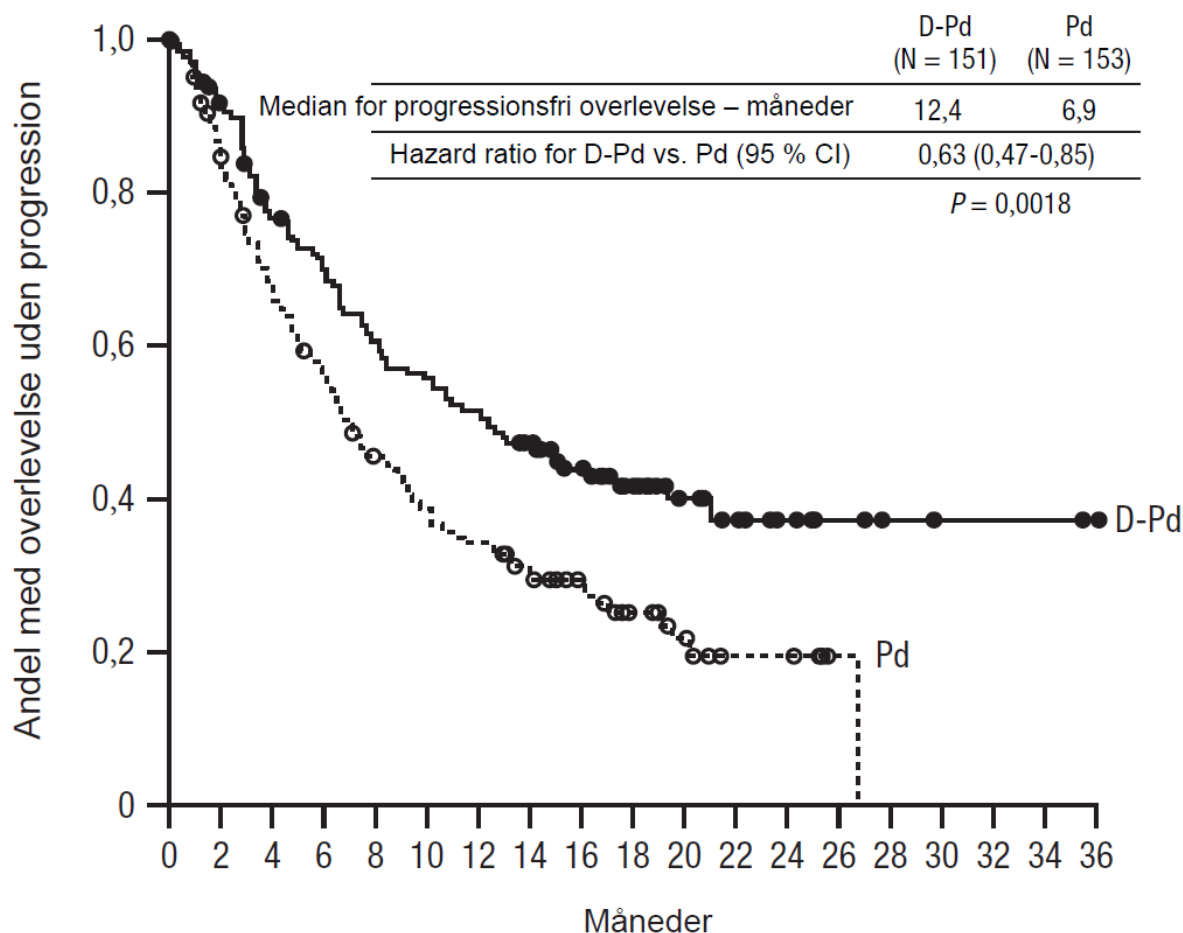
Studie MMY3013 var et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, der sammenlignede behandling med den subkutane formulering af DARZALEX (1 800 mg) i kombination med pomalidomid og lavdosis dexamethason (D-Pd) med behandling med pomalidomid og lavdosis dexamethason (Pd) hos patienter med myelomatose, som tidligere havde fået mindst én behandling med lenalidomid og en proteasomhæmmer (PI). Pomalidomid (4 mg én gang dagligt oralt på dag 1-21 i gentagne serier på 28 dage [4 uger]) blev givet sammen med lavdosis oral eller intravenøs dexamethason 40 mg/uge (eller en reduceret dosis på 20 mg/uge hos patienter > 75 år). På dage med administration af den subkutane formulering af DARZALEX blev der givet 20 mg af dexamethason dosen som præmedicinering, og resten blev givet dagen efter administrationen. For patienter med en reduceret dexamethason dosis blev hele 20 mg dosen givet som præmedicinering til den subkutane formulering af DARZALEX. Dosis af pomalidomid og dexamethason blev justeret ifølge producentens ordinationsoplysninger. Behandlingen fortsatte i begge arme indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

I alt 304 patienter blev randomiseret: 151 til D-Pd-armen og 153 til Pd-armen. Patienter med dokumenteret evidens for sygdomsprogression på eller efter det sidste regime blev inkluderet i studiet. Patienter, som fik ≥ grad 3 udslæt under tidligere behandlinger blev ekskluderet i overensstemmelse med produktresuméet for pomalidomid. Demografi og sygdoms karakteristika ved *baseline* var ens mellem de to behandlingsgrupper. Den mediane patientalder var 67 år (interval 35 til 90 år), 18 % var ≥ 75 år, 53 % var mænd og 89 % var kaukasere. Patienterne havde fået median 2 tidligere behandlinger. Alle patienter havde tidligere fået behandling med en proteasomhæmmer (PI) og lenalidomid, og 56 % af patienterne havde tidligere fået stamcelletransplantation (ASCT). Seksoghalvfems procent (96 %) af patienterne havde tidligere fået behandling med bortezomib. Størstedelen af patienterne var refraktære over for lenalidomid (80 %), en PI (48 %) eller både en immunmodulator og en PI (42 %). Elleve procent af patienterne havde tidligere fået 1 behandling; alle var refraktære over for lenalidomid, og 32,4 % var refraktære over for både lenalidomid og en PI.

Virkingen blev evalueret som progressionsfri overlevelse (PFS) baseret på IMWG-kriterierne (*International Myeloma Working Group*).

Med en median opfølgning på 16,9 måneder viste den primære analyse af PFS i studie MMY3013 en statistisk signifikant forbedring i D-Pd-armen sammenlignet med Pd-armen; median PFS var 12,4 måneder i D-Pd-armen og 6,9 måneder i Pd-armen (HR [95 % CI]: 0,63 [0,47; 0,85]; p-værdi = 0,0018), hvilket repræsenterede en 37 % reduktion af risikoen for sygdomsprogression eller død for patienter behandlet med D-Pd vs. Pd. Median OS blev ikke nået for nogen af behandlingsgrupperne.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for PFS i studie MMY3013



Pt. i risiko

Pd	153	121	93	79	61	52	46	36	27	17	12	5	5	1	0	0	0	0	
D-Pd	151	135	111	100	87	80	74	66	48	30	20	12	8	5	3	2	2	2	1

Yderligere effektresultater fra studie MMY3013 præsenteres i tabel 9 nedenfor.

Tabel 9: Effektresultater fra studie MMY3013^a

	D-Pd (n = 151)	Pd (n = 153)
Samlet respons (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)^a	104 (68,9 %)	71 (46,4 %)
p-værdi ^b	< 0,0001	
Stringent komplet respons (sCR)	14 (9,3 %)	2 (1,3 %)
Komplet respons (CR)	23 (15,2 %)	4 (2,6 %)
Meget godt delvist respons (VGPR)	40 (26,5 %)	24 (15,7 %)
Delvist respons (PR)	27 (17,9 %)	41 (26,8 %)

MRD-negativitetsrate^c n(%)	13 (8,7 %)	3 (2,0 %)
95 % CI (%)	(4,7 %; 14,3 %)	(0,4 %; 5,6 %)
p-værdi ^d	0,0102	

D-Pd = daratumumab-pomalidomid-dexamethason; Pd = pomalidomid-dexamethason; MRD = minimal restsygdom; CI = konfidensinterval.

^a Baseret på *Intent-to-treat*-population.

^b p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi²-test* justeret for stratifikationsfaktorer.

^c MRD-negativitetsrate er baseret på *Intent-to-treat*-population og en tærskel på 10⁻⁵.

^d p-værdi fra *Fishers* eksakte test.

Hos patienter med respons var mediantiden til respons 1 måned (interval: 0,9 til 9,1 måneder) i D-Pd-gruppen og 1,9 måneder (interval: 0,9 til 17,3 måneder) i Pd-gruppen. Den mediane varighed af respons var ikke blevet nået i D-Pd-gruppen (interval: 1 til 34,9+ måneder) og var 15,9 måneder (interval: 1+ til 24,8 måneder) i Pd-gruppen.

Kombinationsbehandling med bortezomib, cyclophosphamid og dexamethason hos patienter med AL amyloidose

Studie AMY3001, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, sammenlignede behandling med den subkutane formulering af DARZALEX (1 800 mg) i kombination med bortezomib, cyclophosphamid og dexamethason (D-VCd) med behandling med bortezomib, cyclophosphamid og dexamethason (VCd) alene hos patienter med nydiagnosticeret systemisk AL amyloidose. Randomisering blev stratificeret ifølge *AL amyloidosis Cardiac Staging System*, lande, der typisk tilbyder autolog stamcelletransplantation (ASCT) til patienter med AL amyloidose samt nyrefunktionen.

Alle patienter, der deltog i studie AMY3001, havde nydiagnosticeret AL amyloidose med mindst ét afficeret organ, målbar hæmatologisk sygdom, *cardiac stage* I-IIIa (baseret på *European Modification of Mayo 2004 cardiac stage*) og NYHA-klasse I-IIIa. Patienter med NYHA-klasse IIIB og IV blev ekskluderet.

Bortezomib (s.c.; 1,3 mg/m² kropsoverfladeareal), cyclophosphamid (oralt eller i.v.; 300 mg/m² kropsoverfladeareal; maks. dosis 500 mg) og dexamethason (oralt eller i.v.; 40 mg eller en reduceret dosis på 20 mg hos patienter > 70 år eller med et kropsmasseindeks [BMI] < 18,5 eller med hypervolæmi, dårligt kontrolleret diabetes mellitus eller tidligere intolerans over for steroidbehandling) blev administreret ugentligt på dag 1, 8, 15 og 22 i gentagne 28-dages [4-ugers] serier. På dage med administration af DARZALEX blev 20 mg af dexamethasonsdosen givet som en præmedicinerings-injektion, og resten blev givet dagen efter administration af DARZALEX. Bortezomib, cyclophosphamid og dexamethason blev givet i seks 28-dages [4-ugers] serier i begge behandlingsarme, og DARZALEX-behandling fortsatte indtil sygdomsprogression, start på efterfølgende behandling eller maksimalt 24 serier (~2 år) fra den første dosis af forsøgsbehandlingen. Doser af bortezomib, cyclophosphamid og dexamethason blev justeret i overensstemmelse med producentens ordinationsoplysninger.

I alt 388 patienter blev randomiseret: 195 til D-VCd-armen og 193 til VCd-armen. Demografi og sygdomskaraktistika ved *baseline* var sammenlignelige mellem de to behandlingsgrupper. Størstedelen af patienterne (79 %) havde lambda-fri letkæde-sygdom. Den mediane patientalder var 64 år (interval: 34 til 87); 47 % var ≥ 65 år; 58 % var mænd; 76 % var kaukasere, 17 % asiater og 3 % afrikansk amerikanere; 23 % havde AL amyloidose *Clinical Cardiac stage* I, 40 % havde *stage* II, 35 % havde *stage* IIIa, og 2 % havde *stage* IIIB. Alle patienter havde et eller flere afficerede organer, det mediane antal involverede organer var 2 (interval: 1-6), og 66 % af patienterne havde 2 eller flere organer involveret. Involvering af vitale organer var: 71 % hjerte, 59 % nyrer og 8 % lever. Patienter med grad 2 sensorisk eller grad 1 smertefuld perifer neuropati blev ekskluderet. Det primære effektendepunkt var hæmatologisk komplet respons (HemCR)-raten som bestemt af *Independent Review Committee*-vurdering baseret på *International Concensus Criteria*. Studie AMY3001 viste en forbedring i HemCR i D-VCd-armen sammenlignet med VCd-armen. Effektrésultatene er opsummeret i tabel 10.

Tabel 10: Effektresultater fra studie AMY3001^a

	D-VCd (n = 195)	VCd (n = 193)	p-værdi
Hæmatologisk komplet respons (HemCR), n (%)	104 (53,3 %)	35 (18,1 %)	< 0,0001 ^b
Meget godt delvist respons (VGPR), n (%)	49 (25,1 %)	60 (31,1 %)	
Delvist respons (PR), n (%)	26 (13,3 %)	53 (27,5 %)	
Hæmatologisk VGPR eller bedre (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5 %)	95 (49,2 %)	< 0,0001 ^b
Større organforværring - progressionsfri overlevelse (MOD-PFS), <i>Hazard ratio</i> med 95 % CI ^c	0,58 (0,36; 0,93)		0,0211 ^d

D-VCd = daratumumab-bortezomib-cyclophosphamid-dexamethason; VCd = bortezomib-cyclophosphamid-dexamethason.

^a Baseret på *Intent-to-treat*-population.

^b p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi²-test*.

^c MOD-PFS er defineret som hæmatologisk progression, forværring af funktionen af et større organ (hjerne eller nyrer) eller død.

^d Nominel p-værdi fra invers probabilitetscensureret vægget log-rank-test.

Hos personer med respons var mediantiden til HemCR 60 dage (interval: 8 til 299 dage) i D-VCd-gruppen og 85 dage (interval: 14 til 340 dage) i VCd-gruppen. Mediantiden til VGPR eller bedre var 17 dage (interval: 5 til 336 dage) i D-VCd-gruppen og 25 dage (interval: 8 til 171 dage) i VCd-gruppen. Den mediane varighed af HemCR var ikke blevet nået i nogen af armene.

Den mediane opfølgning for studiet er 11,4 måneder. Den mediane større organforværring - progressionsfri overlevelse (MOD-PFS) blev ikke nået for patienterne i nogen af armene.

Data for samlet overlevelse (OS) var endnu ikke klar. I alt 56 dødsfald blev observeret [n = 27 (13,8 %) D-VCd vs. n = 29 (15 %) VCd-gruppen].

Klinisk erfaring med daratumumab koncentrat til infusionsvæske, opløsning (intravenøs formulering)

Nydiagnosticeret myelomatose

Kombinationsbehandling med lenalidomid og dexamethason hos patienter, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation

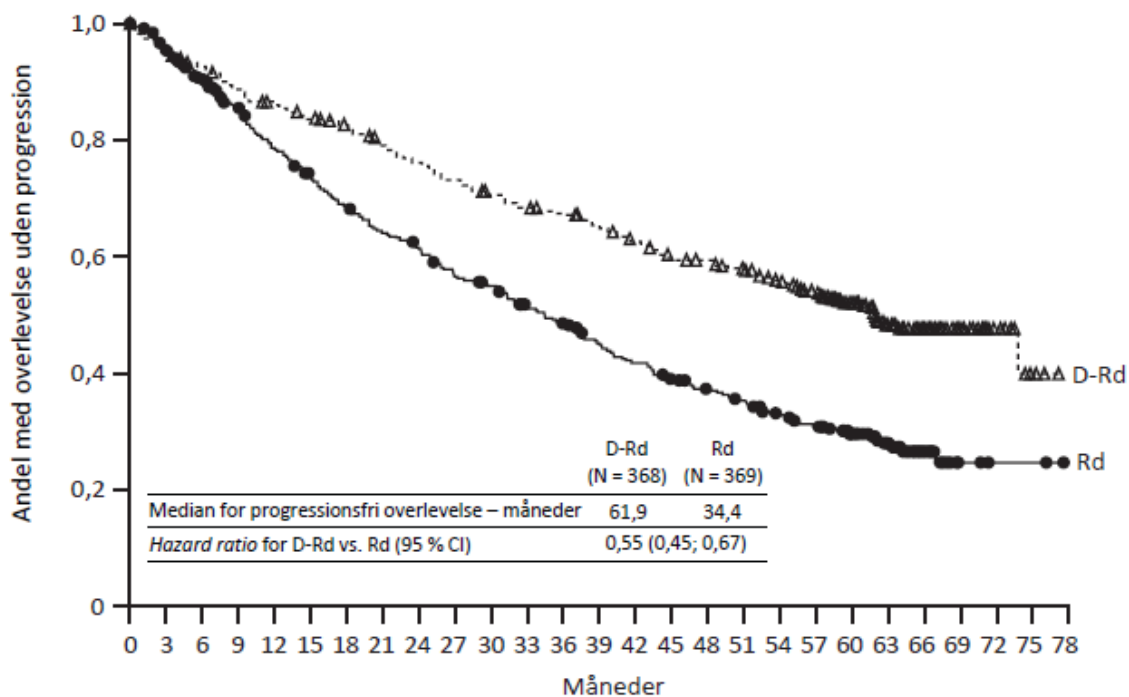
Studie MMY3008, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, sammenlignede behandling med 16 mg/kg intravenøs daratumumab i kombination med lenalidomid og lavdosis dexamethason (DRd) med behandling med lenalidomid og lavdosis dexamethason (Rd) hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose. Lenalidomid (25 mg en gang dagligt administreret oralt på dag 1-21 i gentagne serier på 28 dage [4 uger]) blev administreret sammen med oral eller intravenøs lavdosis dexamethason 40 mg/uge (eller en reduceret dosis på 20 mg/uge for patienter > 75 år eller med et BMI < 18,5). På dage med infusion af intravenøs daratumumab blev dexamethasondosen givet som præinfusionsmedicinering. Dosis af lenalidomid og dexamethason blev justeret i henhold til producentens ordineringsoplysninger. Behandlingen fortsatte i begge arme indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

I alt 737 patienter blev randomiseret: 368 til DRd-armen, og 369 til Rd-armen. Demografi og sygdoms karakteristika ved *baseline* var ens i de to behandlingsgrupper. Medianalderen var 73 (interval: 45-90 år), og 44 % af patienterne var ≥ 75 år. Størstedelen var hvide (92 %), mænd (52 %), 34 % havde en ECOG-performancescore (*Eastern Cooperative Oncology Group*) på 0, 49,5 % havde en ECOG-performancescore på 1, og 17 % havde en ECOG-performancescore på ≥ 2. Syvogtyve procent havde ISS (*International Staging System*) stadie I, 43 % havde ISS stadie II, og 29 % havde ISS stadie III. Effekt blev vurderet som progressionsfri overlevelse (PFS) baseret på kriterier fra IMWG (*International Myeloma Working Group*).

Med en median opfølgning på 28 måneder viste den primære analyse af PFS i studie MMY3008 en forbedring i DRd-armen i forhold til Rd-armen. Den mediane PFS blev ikke nået i DRd-armen og var 31,9 måneder i Rd-armen (*hazard ratio* [HR] = 0,56; 95 % CI: 0,43; 0,73; p < 0,0001), hvilket repræsenterede en 44 % reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller død hos patienter, som fik

behandling med DRd. Resultaterne af en opdateret PFS-analyse efter en median opfølgning på 64 måneder viste fortsat en forbedring i PFS for patienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Den mediane PFS var 61,9 måneder i DRd-armen og 34,4 måneder i Rd-armen (HR = 0,55; 95 % CI: 0,45; 0,67).

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for PFS i studie MMY3008

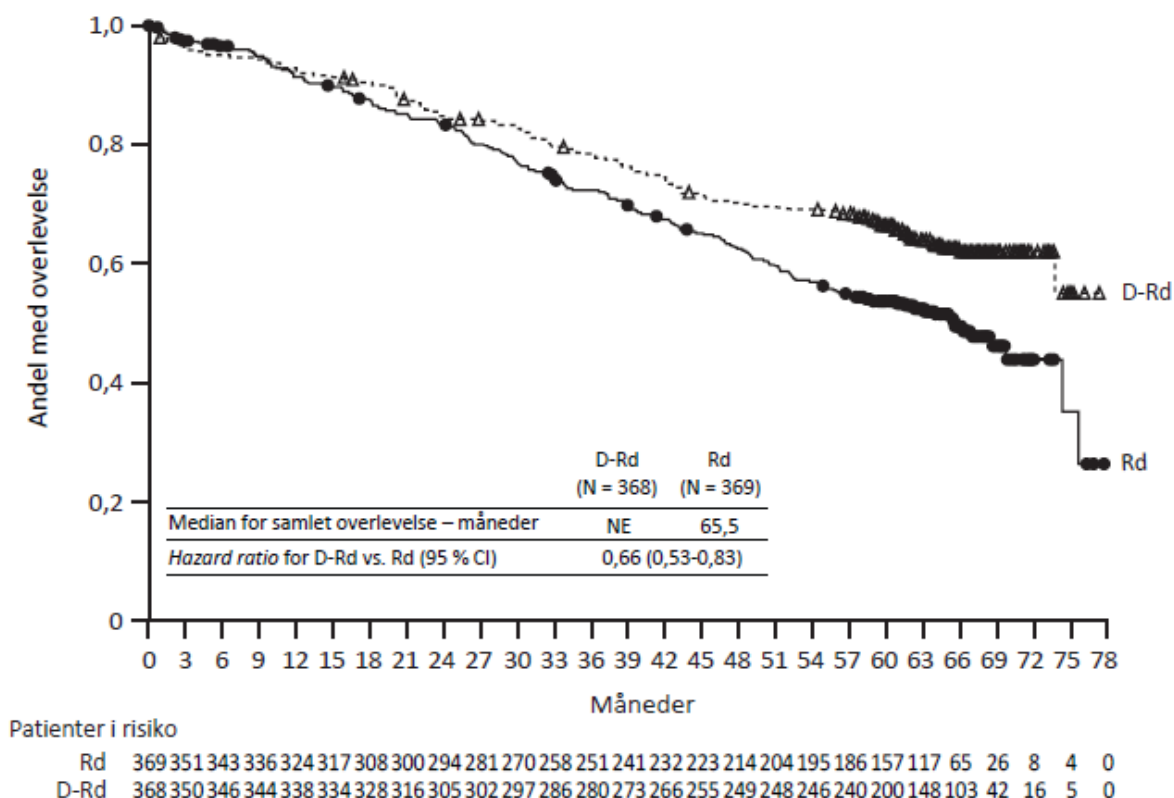


Patienter i risiko

Rd	369	333	307	280	255	237	220	205	196	179	172	156	147	134	124	114	106	99	88	81	64	47	20	4	2	2	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	276	266	256	246	237	232	223	211	200	197	188	177	165	132	88	65	28	11	3	0

Med en median opfølgning på 56 måneder viste DRd en OS-fordel i forhold til Rd-armen (HR = 0,68; 95 % CI: 0,53; 0,86; p = 0,0013). Resultaterne af en opdateret OS-analyse efter en median på 64 måneder viste fortsat en forbedring i OS hos patienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Den mediane OS blev ikke nået i DRd-armen og var 65,5 måneder i Rd-armen (HR = 0,66; 95 % CI: 0,53; 0,83).

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for OS i studie MMY3008



Yderligere effektresultater fra studie MMY3008 præsenteres i tabel 11 nedenfor.

Tabel 11: Yderligere effektresultater fra studie MMY3008^a

	DRd (n = 368)	Rd (n = 369)
Samlet respons (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) ^a	342 (92,9 %)	300 (81,3 %)
p-værdi ^b	< 0,0001	
Stringent komplet respons (sCR)	112 (30,4 %)	46 (12,5 %)
Komplet respons (CR)	63 (17,1 %)	46 (12,5 %)
Meget godt delvist respons (VGPR)	117 (31,8 %)	104 (28,2 %)
Delvist respons (PR)	50 (13,6 %)	104 (28,2 %)
CR eller bedre (sCR + CR)	175 (47,6 %)	92 (24,9 %)
p-værdi ^b	< 0,0001	
VGPR eller bedre (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3 %)	196 (53,1 %)
p-værdi ^b	< 0,0001	
MRD-negativitetsrate ^{a,c} n(%)	89 (24,2 %)	27 (7,3 %)
95 % CI (%)	(19,9 %; 28,9 %)	(4,9 %; 10,5 %)
Oddsratio med 95 % CI ^d	4,04 (2,55; 6,39)	
p-værdi ^e	< 0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-dexamethason; Rd = lenalidomid-dexamethason; MRD = minimal restsygdom; CI = konfidensinterval.

^a Baseret på *Intent-to-treat*-population.

^b p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi²-test*.

^c Baseret på en tærskel på 10⁻⁵.

^d *Mantel-Haenszel*-estimat af oddsratio for ikke-stratificerede tabeller er anvendt. En oddsratio > 1 indikerer en fordel for DRd.

^e p-værdi fra *Fishers* eksakte test.

Hos patienter med respons var mediantiden til respons 1,05 måneder (interval: 0,2 til 12,1 måneder) i DRd-gruppen og 1,05 måneder (interval: 0,3 til 15,3 måneder) i Rd-gruppen. Den mediane varighed af

respons blev ikke nået i DRd-gruppen og var 34,7 måneder (95 % CI: 30,8; kan ikke estimeres) i Rd-gruppen.

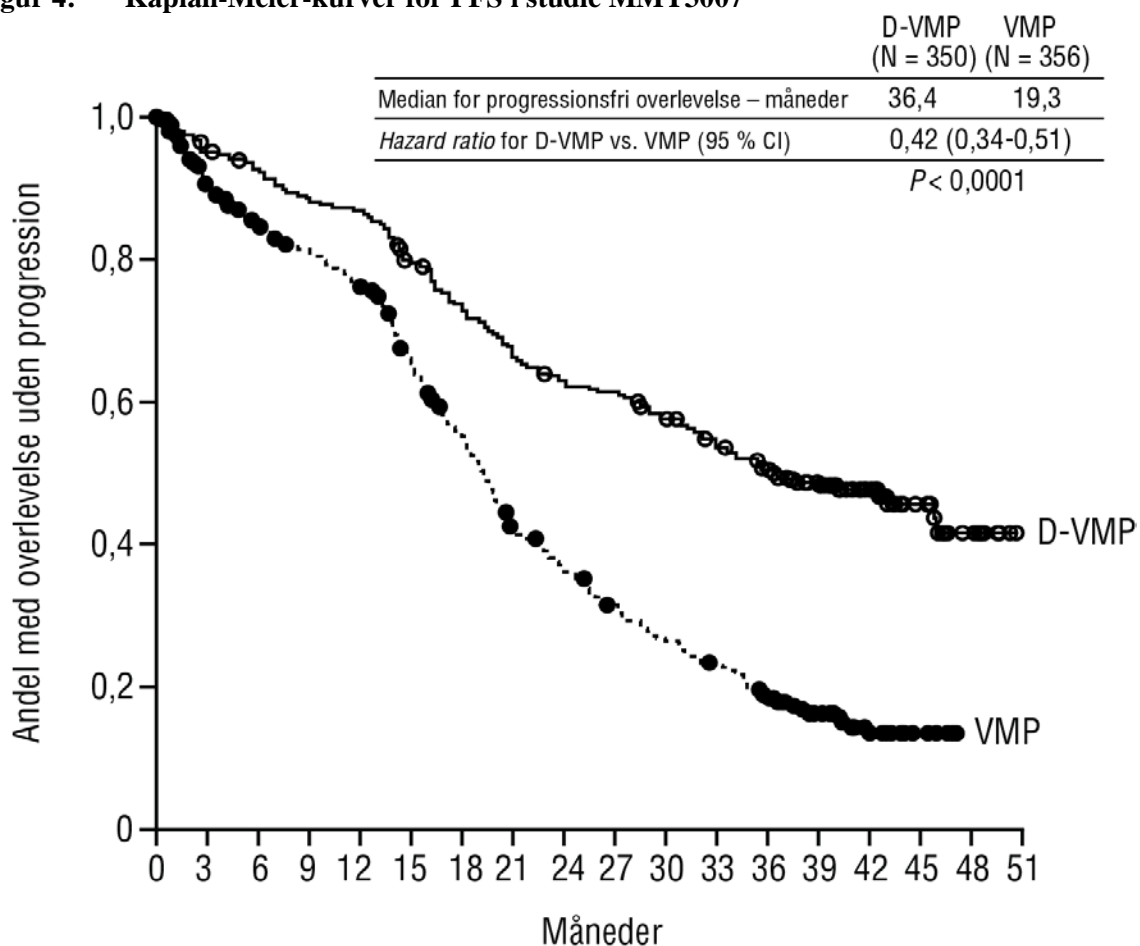
Kombinationsbehandling med bortezomib, melphalan og prednison (VMP) hos patienter, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation

Studie MMY3007, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, sammenlignede behandling med 16 mg/kg intravenøs daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (D-VMP) med behandling med VMP hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose. Bortezomib blev administreret via subkutan injektion med en dosis på 1,3 mg/m² kropsoverfladeareal to gange om ugen i uge 1, 2, 4 og 5 i den første 6-ugers serie (serie 1; 8 doser), efterfulgt af administration en gang om ugen i uge 1, 2, 4 og 5 i yderligere otte 6-ugers serier (serie 2-9; 4 doser pr. serie). 9 mg/m² melphalan og 60 mg/m² prednison blev administreret oralt på dag 1 til 4 i de ni 6-ugers serier (serie 1-9). Behandlingen med intravenøs daratumumab blev fortsat indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

I alt 706 patienter blev randomiseret: 350 til D-VMP-armen og 356 til VMP-armen. Demografiske data og sygdomskaraktistika ved *baseline* var de samme i de to behandlingsgrupper. Medianalderen var 71 år (interval: 40 til 93 år), og 30 % af patienterne var \geq 75 år. Størstedelen var hvide (85 %), 54 % var kvinder, 25 % havde en ECOG-performancescore på 0, 50 % havde en ECOG-performancescore på 1 og 25 % havde en ECOG-performancescore på 2. Patienterne havde IgG-/IgA-/L-kædemyelom i 64 %/22 %/10 % af tilfældene, 19 % havde ISS stadie I, 42 % havde ISS stadie II, 38 % havde ISS stadie III og 84 % havde cytogenetik med standardrisiko. Virkning blev evalueret ud fra PFS baseret på kriterier fra IMWG og samlet overlevelse (OS).

Med en median opfølgning på 16,5 måneder viste den primære analyse af PFS i studie MMY3007 en forbedring i D-VMP-armen sammenlignet med VMP-armen. Median PFS blev ikke nået i D-VMP-armen og var 18,1 måneder i VMP-armen (HR = 0,5; 95 % CI: 0,38; 0,65; $p < 0,0001$). Resultaterne af en opdateret PFS-analyse efter en median opfølgning på 40 måneder viste fortsat en forbedring i PFS for patienter i D-VMP-armen sammenlignet med VMP-armen. Den mediane PFS var 36,4 måneder i D-VMP-armen og 19,3 måneder i VMP-armen (HR = 0,42; 95 % CI: 0,34; 0,51; $p < 0,0001$), hvilket repræsenterer en 58 % reduktion af risikoen for sygdomsprogression eller død for patienter behandlet med D-VMP.

Figur 4: Kaplan-Meier-kurver for PFS i studie MMY3007

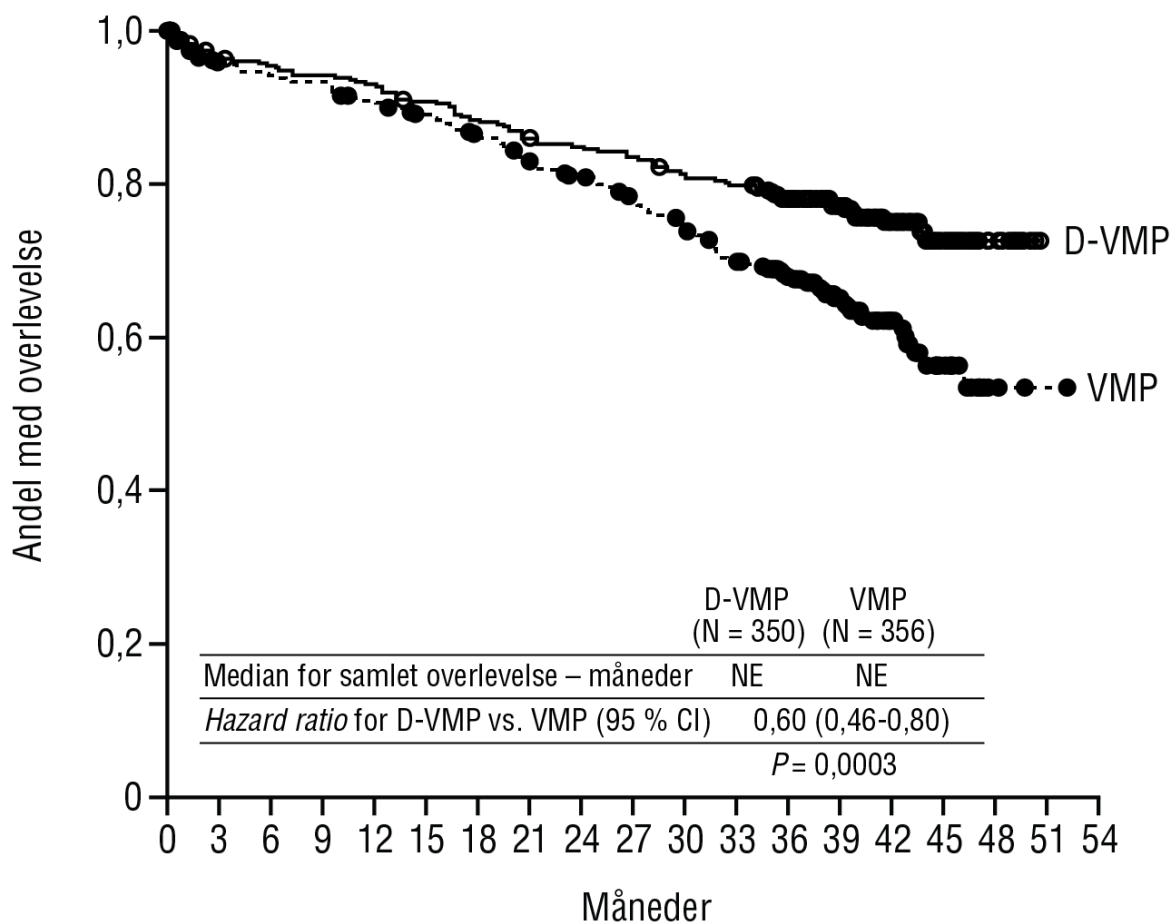


Patienter i risiko

VMP	356	304	278	263	246	207	171	128	110	93	78	67	51	29	15	7	0	0
D-VMP	350	322	312	298	292	265	243	220	207	202	188	173	160	113	63	26	9	0

Efter en median opfølgning på 40 måneder har D-VMP vist en fordel vedrørende OS i forhold til VMP-armen (HR = 0,60; 95 % CI: 0,46; 0,80; *p* = 0,0003), hvilket repræsenterer en 40 % reduktion af risikoen for død hos patienter, som blev behandlet i D-VMP-armen. Median OS blev ikke nået i nogen af armene.

Figur 5: Kaplan-Meier-kurve for OS i studie MMY3007



Patienter i risiko

VMP	356	331	325	322	312	302	292	278	269	257	242	226	198	132	73	27	3	1	0
D-VMP	350	330	327	322	318	309	301	292	288	283	275	270	248	171	97	40	12	0	0

Yderligere effektresultater fra studie MMY3007 præsenteres i tabel 12 nedenfor.

Tabel 12: Yderligere effektresultater fra studie MMY3007^a

	D-VMP (n = 350)	VMP (n = 356)
Samlet respons (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-værdi ^b	< 0,0001	
Stringent komplet respons (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Komplet respons (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Meget godt delvist respons (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Delvist respons (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD-negativitetsrate (95% CI) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Oddsratio med 95 % CI ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
p-værdi ^e	< 0,0001	

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melphalan-prednison; VMP = bortezomib-melphalan-prednison; MRD = minimal restsygdom; CI = konfidensinterval.

^a Baseret på *Intent-to-treat*-population.

^b p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi²-test*.

^c Baseret på en tærskel på 10⁻⁵.

^d Et *Mantel-Haenszel*-estimat af den fælles oddsratio for stratificerede tabeller er anvendt. En oddsratio > 1 indikerer en fordel for D-VMP.

^e p-værdi fra *Fishers* eksakte test.

Hos patienter med respons var mediantiden til respons 0,79 måneder (interval: 0,4 til 15,5 måneder) i D-VMP-gruppen og 0,82 måneder (interval: 0,7 til 12,6 måneder) i VMP-gruppen. Den mediane varighed af respons blev ikke nået i D-VMP-gruppen og var 21,3 måneder (interval: 18,4, kan ikke estimeres) i VMP-gruppen.

Der blev udført en undergruppeanalyse med patienter, som var mindst 70 år, eller som var 65-69 år og havde en ECOG-performancescore på 2, eller som var under 65 år og havde signifikant komorbiditet eller en ECOG-performancescore på 2 (D-VMP: n = 273, VMP: n = 270). Effektrésultatene i denne undergruppe svarede til den samlede population. I denne undergruppe blev median PFS ikke nået i D-VMP-gruppen, og den var 17,9 måneder i VMP-gruppen (HR = 0,56; 95 % CI: 0,42; 0,75; p < 0,0001). Den samlede responsrate var 90 % i D-VMP-gruppen og 74 % i VMP-gruppen (VGPR-rate: 29 % i D-VMP-gruppen og 26 % i VMP-gruppen; CR: 22 % i D-VMP-gruppen og 18 % i VMP-gruppen; sCR-rate: 20 % i D-VMP-gruppen og 7 % i VMP-gruppen). Sikkerhedsresultaterne for denne undergruppe svarede til den samlede population. Desuden svarede sikkerhedsanalysen af undergruppen af patienter med en ECOG-performancescore på 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) også til den samlede population.

Kombinationsbehandling med bortezomib, thalidomid og dexamethason (VTd) hos patienter, som er kandidater til autolog stamcelletransplantation (ASCT)

Studie MMY3006 er et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie i 2 dele. Del 1 sammenlignede induktions- og konsolideringsbehandling med 16 mg/kg intravenøs daratumumab i kombination med bortezomib, thalidomid og dexamethason (D-VTd) med behandling med bortezomib, thalidomid og dexamethason (VTd) hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som var kandidater til ASCT. Behandlingens konsolideringsfase indledtes mindst 30 dage efter ASCT, når patienten var tilstrækkeligt restitueret og *engraftment* var opnået. I del 2 blev studiedeltagere med mindst et delvist respons (PR) på dag 100 efter transplantationen re-randomiseret 1:1 til daratumumab vedligeholdelse eller kun observation. Det er kun resultaterne fra del 1, der er beskrevet i det følgende.

Bortezomib blev administreret som subkutan eller intravenøs injektion med en dosis på 1,3 mg/m² kropsoverfladeareal to gange om ugen i to uger (dag 1, 4, 8 og 11) i gentagne serier på 28 dage (4 uger) med induktionsbehandling (serie 1-4) og to konsolideringsserier (serie 5 og 6) efter ASCT efter serie 4. Thalidomid blev administreret oralt med en dosis på 100 mg dagligt i de seks serier med bortezomib. Dexamethason (oralt eller intravenøst) blev administreret med en dosis på 40 mg på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 i serie 1 og 2 og med en dosis på 40 mg på dag 1-2 samt 20 mg på de efterfølgende doseringsdage (dag 8, 9, 15 og 16) i serie 3-4. Dexamethason 20 mg blev administreret på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16 i serie 5 og 6. På dage med infusion af intravenøs daratumumab blev dexamethason-dosen administreret intravenøst som præmedicinering. Dosis af bortezomib, thalidomid og dexamethason blev justeret i henhold til producentens ordinationsoplysninger.

I alt 1 085 patienter blev randomiseret: 543 til D-VTd-armen og 542 til VTd-armen. Demografiske data og sygdoms karakteristika ved *baseline* var de samme i de to behandlingsgrupper. Medianalderen var 58 år (interval: 22 til 65 år). Alle patienter var ≤ 65 år: 43 % var i aldersgruppen ≥ 60-65 år, 41 % var i aldersgruppen ≥ 50-60 år, og 16 % var under 50 år. Størstedelen var mænd (59 %), 48 % havde en ECOG-performancescore på 0, 42 % havde en ECOG-performancescore på 1, og 10 % havde en ECOG-performancescore på 2. Fyrre procent havde *International Staging System* (ISS) stadie I, 45 % havde ISS stadie II, og 15 % havde ISS stadie III.

Effekten blev evalueret vha. stringent komplet respons (sCR) på dag 100 efter transplantationen og PFS.

Tabel 13: Effektresultater fra studie MMY3006^a

	D-VTd (n = 543)	VTd (n = 542)	P-værdi ^b
Responsvurdering på dag 100 efter transplantation			
Stringent komplet respons (sCR)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)	0,0010
CR eller bedre (sCR+CR)	211 (38,9 %)	141 (26,0 %)	< 0,0001
Meget godt delvist respons eller bedre (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4 %)	423 (78,0 %)	
MRD-negativitet ^{c, d} n (%)	346 (63,7 %)	236 (43,5 %)	< 0,0001
95 % CI (%)	(59,5 %; 67,8 %)	(39,3 %; 47,8 %)	
Oddsratio med 95 % CI ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
MRD-negativitet i kombination med CR eller bedre ^c n (%)	183 (33,7 %)	108 (19,9 %)	< 0,0001
95 % CI (%)	(29,7 %; 37,9 %)	(16,6 %; 23,5 %)	
Oddsratio med 95 % CI ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd = daratumumab-bortezomib-thalidomid-dexamethason; VTd = bortezomib-thalidomid-dexamethason; MRD = minimal restsygdom; CI = konfidensinterval.

^a Baseret på *intent-to-treat*-population.

^b p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi²-test*.

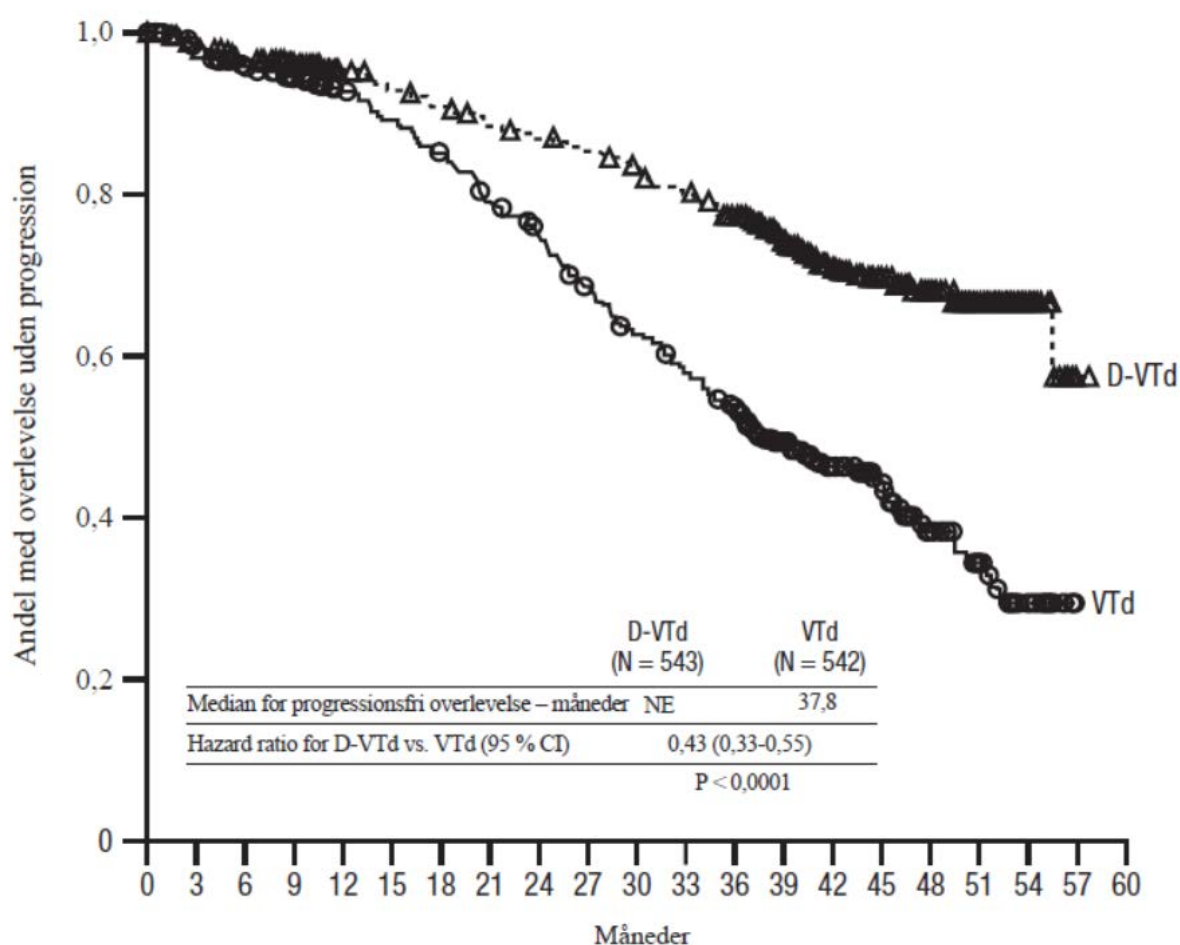
^c Baseret på en tærskel på 10⁻⁵.

^d Uanset respons ifølge IMWG.

^e Et *Mantel-Haenszel*-estimat af den fælles oddsratio for stratificerede tabeller er anvendt.

Med en median opfølgning på 18,8 måneder viste den primære analyse af PFS, der censurerede patienter, som blev randomiseret til daratumumab vedligeholdelse i den anden randomisering, HR = 0,50; 95 % CI: 0,34; 0,75; p = 0,0005 på datoen for den anden randomisering. Resultaterne af en opdateret PFS-analyse med en median opfølgning på 44,5 måneder, der censurerede patienter, som blev randomiseret til daratumumab vedligeholdelse i den anden randomisering, viste HR = 0,43; 95 % CI: 0,33; 0,55; p < 0,0001. Median PFS blev ikke nået i D-VTd-armen og var 37,8 måneder i VTd-armen.

Figur 6: Kaplan-Meier-kurve for PFS i studie MMY3006



Patienter i risiko

VTd	542	522	499	433	261	250	238	220	206	186	169	156	142	106	80	59	34	24	13	0	0
D-VTd	543	524	507	454	268	259	252	244	239	233	224	216	203	164	121	90	67	45	16	1	0

Recidiverende/refraktær myelomatose

Monoterapi:

Den kliniske virkning og sikkerhed ved intravenøs daratumumab som monoterapi hos voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling omfattede en proteasomhæmmer og et immunmodulerende stof, og som havde vist sygdomsprogression med den seneste behandling, blev påvist i to åbne studier.

I studiet MMY2002 fik 106 patienter med recidiverende og refraktær myelomatose 16 mg/kg intravenøs daratumumab indtil sygdomsprogression. Medianalderen var 63,5 år (31 til 84 år), 11 % af patienterne var ≥ 75 år, 49 % var mænd, og 79 % var kaukasiere. Patienterne havde i gennemsnit fået 5 tidligere behandlingslinjer. 80 % af patienterne havde tidligere fået autolog stamcelletransplantation (ASCT). Tidligere behandlinger inkluderede bortezomib (99 %), lenalidomid (99 %), pomalidomid (63 %) og carfilzomib (50 %). Ved *baseline* var 97 % af patienterne refraktære over for den sidste behandlingslinje, 95 % var refraktære over for både en proteasomhæmmer (PI) og et immunmodulerende middel (ImiD), 77 % var refraktære over for alkylerende midler, 63 % var refraktære over for pomalidomid, og 48 % af patienterne var refraktære over for carfilzomib.

Effektresultater fra den på forhånd planlagte interimanalyse på grundlag af en vurdering fra en uafhængig review-komité (IRC) præsenteres i tabel 14 nedenfor.

Tabel 14: IRC-vurderede effektresultater for studiet MMY2002

Effektmål	Intravenøs daratumumab 16 mg/kg N = 106
Samlet responserate ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95 % CI (%)	31 (29,2) (20,8; 38,9)
Stringent komplet respons (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Komplet respons (CR) [n]	0
Meget godt delvist respons (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Delvist respons (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Klinisk nytteværdi (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Median responsvarighed [måneder (95 % CI)]	7,4 (5,5; NE)
Mediantid til respons [måneder (interval)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Primært effektmål (kriterier fra *International Myeloma Working Group*).
CI = konfidensinterval; NE = kan ikke estimeres; MR = minimalt respons.

Den samlede responstrate (ORR) i MMY2002 var den samme uanset typen af tidligere anti-myelombehandling.

Ved en opdatering vedrørende overlevelse efter en median opfølgingsvarighed på 14,7 måneder var den mediane OS 17,5 måneder (95 % CI: 13,7; kan ikke estimeres).

I studiet GEN501 fik 42 patienter med recidiverende og refraktær myelomatose 16 mg/kg intravenøs daratumumab indtil sygdomsprogression. Medianalderen var 64 år (44 til 76 år), 64 % var mænd, og 76 % var kaukasiere. Patienterne i studiet havde i gennemsnit fået 4 tidligere behandlingslinjer. 74 % af patienterne havde tidligere fået ASCT. Tidligere behandlinger inkluderede bortezomib (100 %), lenalidomid (95 %), pomalidomid (36 %) og carfilzomib (19 %). Ved *baseline* var 76 % af patienterne refraktære over for den sidste behandlingslinje, 64 % var refraktære over for både en PI og et ImiD, 60 % var refraktære over for alkylerende midler, 36 % var refraktære over for pomalidomid, og 17 % var refraktære over for carfilzomib.

En på forhånd planlagt interimanalyse viste, at behandling med daratumumab ved en dosis på 16 mg/kg førte til en ORR på 36 % med CR på 5 % og VGPR på 5 %. Mediantiden til respons var 1 (0,5 til 3,2) måned. Den mediane responsvarighed blev ikke nået (95 % CI: 5,6 måneder; kan ikke estimeres).

Ved en opdatering vedrørende overlevelse efter en median opfølgingsvarighed på 15,2 måneder blev den mediane OS ikke nået (95 % CI: 19,9 måneder; kan ikke estimeres), og 74 % af studiedeltagerene var stadig i live.

Kombinationsbehandling med lenalidomid

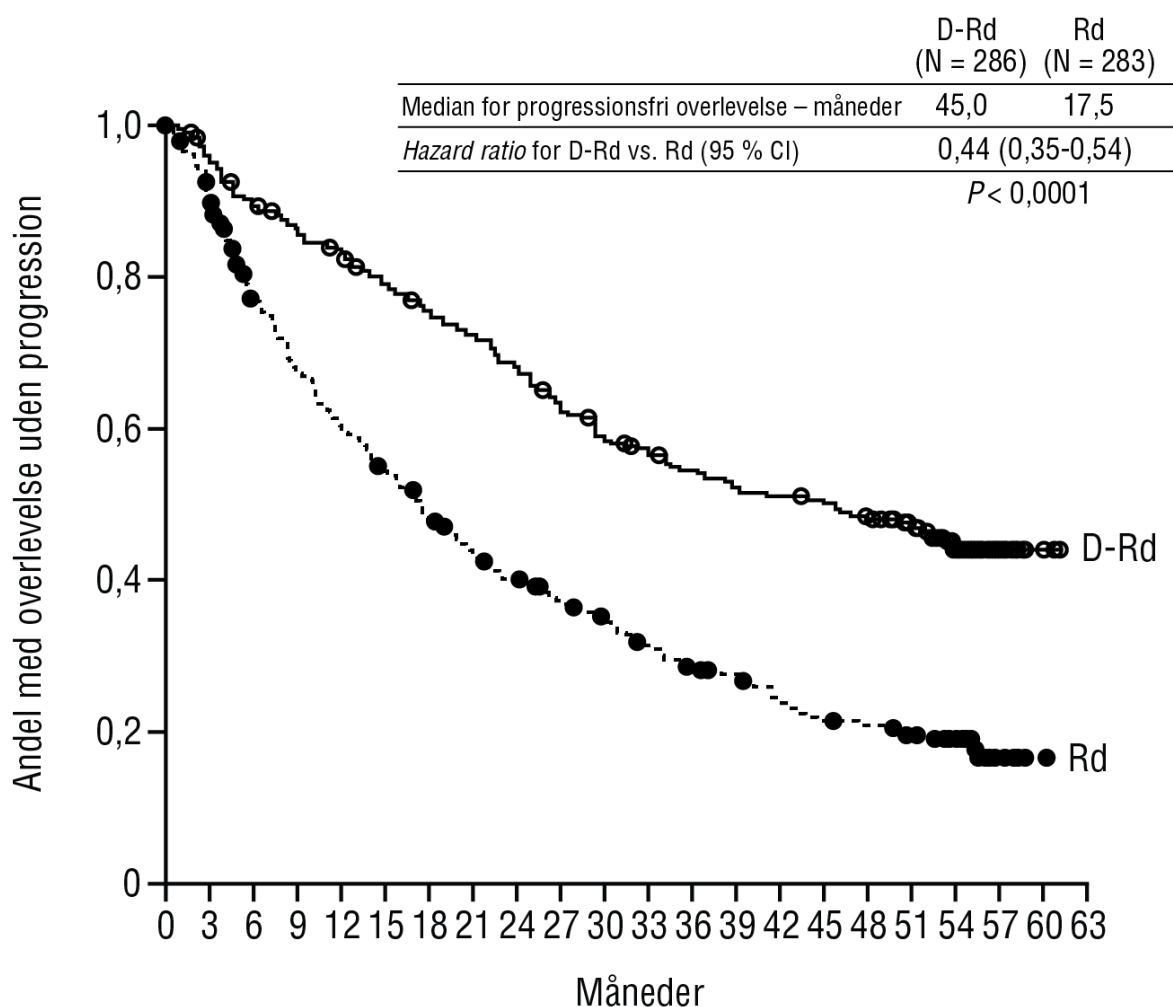
Studie MMY3003, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, sammenlignede behandling med 16 mg/kg intravenøs daratumumab i kombination med lenalidomid og lavdosis-dexamethason (DRd) med behandling med lenalidomid og lavdosis-dexamethason (Rd) hos patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som havde fået mindst én tidligere behandling. Lenalidomid (25 mg oralt en gang dagligt på dag 1-21 i gentagne serier på 28 dage [4 uger]) blev givet sammen med 40 mg/uge lavdosis-dexamethason (eller en reduceret dosis på 20 mg/uge for patienter > 75 år eller med BMI < 18,5). På dagene med infusion af intravenøs daratumumab blev 20 mg af dexamethason-dosen givet som præmedicinering, og resten blev givet dagen efter infusionen. Behandlingen fortsatte i begge arme indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

I alt 569 patienter blev randomiseret: 286 til DRd-armen og 283 til Rd-armen. Demografiske data og sygdomskaraktistika ved *baseline* var de samme i armen med intravenøs daratumumab og kontrolarmen. Medianalderen var 65 år (34-89 år), og 11 % var ≥ 75 år. Størstedelen af patienterne (86 %) havde tidligere fået en PI, 55 % af patienterne havde tidligere fået et ImiD (18 % af patienterne havde tidligere fået lenalidomid), og 44 % af patienterne havde tidligere fået både en PI og et ImiD. Ved *baseline* var 27 % af patienterne refraktære over for den sidste behandlingslinje. 18 % af

patienterne var kun refraktære over for en PI; 21 % var refraktære over for bortezomib. Patienter, som var refraktære over for lenalidomid, blev ekskluderet fra studiet.

Med en median opfølgning på 13,5 måneder påviste den primære analyse af PFS i studiet MMY3003 en forbedring i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median PFS blev ikke nået i DRd-armen og var 18,4 måneder i Rd-armen (HR = 0,37; 95 % CI: 0,27; 0,52; $p < 0,0001$). Resultaterne af en opdateret PFS-analyse efter en median opfølgning på 55 måneder viste fortsat en forbedring i PFS for patienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Den mediane PFS var 45,0 måneder i DRd-armen og 17,5 måneder i Rd-armen (HR = 0,44; 95 % CI: 0,35; 0,54; $p < 0,0001$), hvilket repræsenterer en 56 % reduktion af risikoen for sygdomsprogression eller død hos patienter behandlet med DRd (se figur 7).

Figur 7: Kaplan-Meier-kurver for PFS i studie MMY3003



Patienter i risiko

Rd	283	249	206	181	160	144	127	112	102	91	83	75	66	63	53	48	45	40	28	5	1	0
D-Rd	286	266	249	238	229	215	204	195	184	168	156	151	143	136	134	131	125	115	76	16	3	0

Yderligere effektresultater fra studie MMY3003 præsenteres i tabel 15 nedenfor.

Tabel 15: Yderligere effektresultater fra studie MMY3003

Antal patienter med evaluerbart respons	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Samlet respons (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-værdi ^a	< 0,0001	
Stringent komplet respons (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Komplet respons (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Meget godt delvist respons (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Partielt respons (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Mediantid til respons [måneder (95 % CI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Median responsvarighed [måneder (95 % CI)]	NE (NE; NE)	17,4 (17,4; NE)
Forekomst af negativ MRD (95 % CI) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Oddsratio med 95 % CI ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
P-værdi ^d	< 0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-dexamethason; Rd = lenalidomid-dexamethason; MRD = minimal restsygdom; CI = konfidensinterval; NE = kan ikke estimeres.

^a p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi²-test*.

^b Baseret på *Intent-to-treat*-populationen og tærskel på 10⁻⁵.

^c *Mantel-Haenszel*-estimat af den fælles oddsratio anvendes. En oddsratio > 1 indikerer en fordel for DRd.

^d p-værdien er fra en *Fishers* eksakte test.

Median OS blev ikke nået i nogen af behandlingsgrupperne. Med en samlet median opfølgning på 13,5 måneder var *hazard ratio* for OS 0,64 (95 % CI: 0,40; 1,01; p = 0,0534).

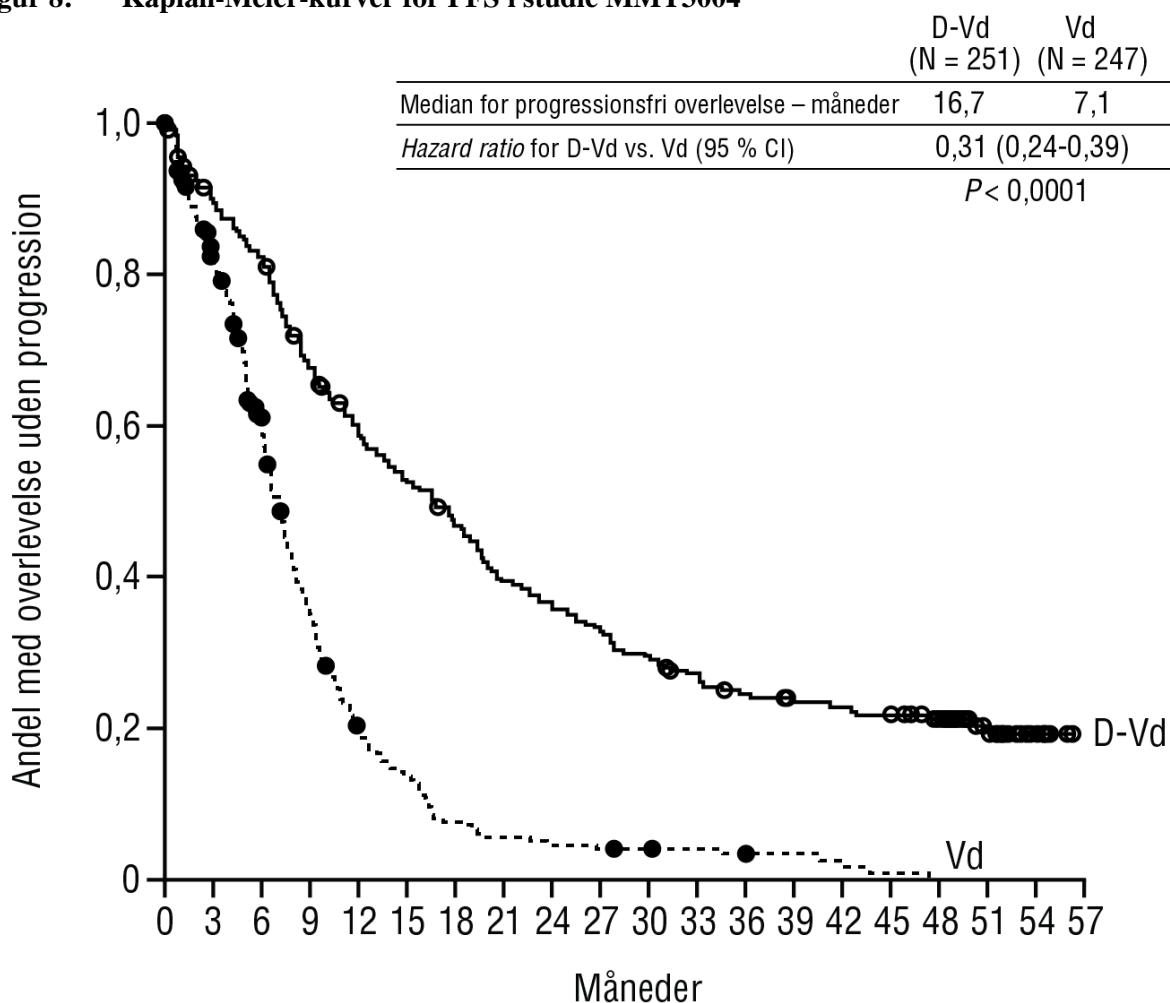
Kombinationsbehandling med bortezomib

Studie MMY3004, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, sammenlignede behandling med 16 mg/kg intravenøs daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason (DVd) med behandling med bortezomib og dexamethason (Vd) hos patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som havde fået mindst én tidligere behandling. Bortezomib blev administreret som subkutan injektion eller intravenøs injektion i en dosis på 1,3 mg/m² kropsoverfladeareal to gange om ugen i to uger (dag 1, 4, 8 og 11) i gentagne behandlingsserier på 21 dage (3 uger) i 8 serier i alt. Dexamethason blev administreret oralt med en dosis på 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i hver af de 8 bortezomib-serier (80 mg/uge i to af tre uger i bortezomib-serien) eller en reduceret dosis på 20 mg/uge for patienter > 75 år, med BMI < 18,5, med dårligt kontrolleret diabetes mellitus eller med tidligere intolerance over for steroidbehandling. På dagene med infusion af intravenøs daratumumab blev 20 mg af dexamethason-dosen administreret som præmedicinering. Behandlingen med intravenøs daratumumab fortsatte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

I alt 498 patienter blev randomiseret; 251 til DVd-armen og 247 til Vd-armen. Demografiske data og sygdoms karakteristika ved *baseline* var ens i armen med intravenøs daratumumab og kontrolarmen. Medianalderen var 64 år (30 til 88 år), og 12 % var ≥ 75 år. 69 % af patienterne havde tidligere fået en PI (66 % havde fået bortezomib), og 76 % af patienterne havde fået et ImiD (42 % havde fået lenalidomid). Ved *baseline* var 32 % af patienterne refraktære over for den sidste behandlingslinje. 33 % af patienterne var kun refraktære over for et ImiD; 28 % var refraktære over for lenalidomid. Patienter, som var refraktære over for bortezomib, blev ekskluderet fra studiet.

Med en median opfølgning på 7,4 måneder påviste den primære analyse af PFS i studie MMY3004 en forbedring i DVd-armen sammenlignet med Vd-armen. Median PFS blev ikke nået i DVd-armen og var 7,2 måneder i Vd-armen (HR [95 % CI]: 0,39 [0,28; 0,53]; p < 0,0001). Resultaterne af en opdateret PFS-analyse efter en median opfølgning på 50 måneder viste fortsat en forbedring i PFS for patienter i DVd-armen sammenlignet med Vd-armen. Den mediane PFS var 16,7 måneder i DVd-armen og 7,1 måneder i Vd-armen (HR [95 % CI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-værdi < 0,0001), hvilket repræsenterer en 69 % reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller død hos patienter behandlet med DVd *versus* Vd (se figur 8).

Figur 8: Kaplan-Meier-kurver for PFS i studie MMY3004



Patienter i risiko

Vd	247	182	129	74	39	27	15	11	9	8	7	6	5	4	2	1	0	0	0	0
D-Vd	251	215	198	161	138	123	109	92	85	77	68	61	54	50	48	46	38	20	7	0

Yderligere effektresultater fra studie MMY3004 præsenteres i tabel 16 nedenfor.

Tabel 16: Yderligere effektresultater fra studie MMY3004

Antal patienter med evaluerbart respons	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Samlet respons (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
P-værdi ^a	< 0,0001	
Stringent komplet respons (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Komplet respons (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Meget godt delvist respons (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Partielt respons (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Mediantid til respons [måneder (interval)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Median responsvarighed [måneder (95 % CI)]	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
Forekomst af negativ MRD (95 % CI) ^b	8,8 % (5,6 %; 13,0 %)	1,2 % (0,3 %; 3,5 %)
Oddsratio med 95 % CI ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
P-værdi ^d	0,0001	

DVd = daratumumab- bortezomib-dexamethason; Vd = bortezomib-dexamethason; MRD = minimal restsygdom; CI = konfidensinterval; NE = kan ikke estimeres.

^a p-værdi fra Cochran Mantel-Haenszel χ^2 -test.

^b Baseret på Intent-to-treat-populationen og tærskel på 10^{-5} .

^c Mantel-Haenszel-estimat af den fælles oddsratio anvendes. En oddsratio > 1 indikerer en fordel for DVd.

^d p-værdien er fra en Fishers eksakte test.

Median OS blev ikke nået for nogen af behandlingsgrupperne. Med en samlet median opfølgning på 7,4 måneder (95 % CI: 0,0; 14,9) var *hazard ratio* for OS 0,77 (95 % CI: 0,47; 1,26; $p = 0,2975$).

Kardiel elektrofysiologi

Daratumumab har som et stort protein lav sandsynlighed for direkte ionkanalinteraktioner. Daratumumabs indvirkning på QTc-intervallet blev evalueret i et åbent studie (studiet GEN501) med 83 patienter med recidiverende og refraktær myelomatose efter infusion af daratumumab (4 til 24 mg/kg). Lineær blandet farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse indikerede ingen større stigning i gennemsnitligt QTcF-interval (dvs. større end 20 ms) ved C_{\max} for daratumumab.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med DARZALEX i alle undergrupper af den pædiatriske population ved myelomatose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Hos patienter med myelomatose viste eksponering for daratumumab som monoterapi i et studie med den anbefalede administration af 1 800 mg af den subkutane formulering af DARZALEX (ugentligt i 8 uger, hver anden uge i 16 uger og månedligt derefter) sammenlignet med 16 mg/kg intravenøs daratumumab i henhold til den samme doseringsplan non-inferioritet for det co-primære endepunkt maksimal C_{dal} (serie 3 dag 1 før dosering) med en middelværdi \pm SD på $593 \pm 306 \mu\text{g/ml}$ sammenlignet med $522 \pm 226 \mu\text{g/ml}$ for intravenøs daratumumab, med en geometrisk gennemsnitsratio på 107,93 % (90 % CI: 95,74-121,67).

I et kombinationsstudie, AMY3001, hos patienter med AL amyloidose var maksimal C_{dal} (serie 3 dag 1, inden dosering) den samme som ved myelomatose, med en middelværdi \pm SD på $597 \pm 232 \mu\text{g/ml}$ efter den anbefalede 1 800 mg administration af den subkutane formulering af DARZALEX (ugentligt i 8 uger, hver anden uge i 16 uger, månedligt derefter).

Efter den anbefalede dosis på 1 800 mg DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion steg de højeste koncentrationer (C_{\max}) 4,8 gange, og den samlede eksponering ($\text{AUC}_{0-7 \text{ dage}}$) steg 5,4 gange fra den første til den sidste ugentlige dosis (8. dosis). De højeste dalkoncentrationer for DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion ses typisk ved afslutningen af det ugentlige doseringsregime for både monoterapi og kombinationsbehandling.

Hos patienter med myelomatose svarede de simulerede dalkoncentrationer efter 6 ugentlige doseringer af 1 800 mg DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion i kombinationsbehandling til 1 800 mg DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion som monoterapi.

Hos patienter med myelomatose var eksponering for daratumumab i et kombinationsstudie med pomalidomid og dexamethason (studie MMY3013) den samme som ved monoterapi, med en maksimal C_{dal} (serie 3 dag 1, inden dosering) med en middelværdi \pm SD på $537 \pm 277 \mu\text{g/ml}$ efter den anbefalede 1 800 mg administration af DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion (ugentligt i 8 uger, hver anden uge i 16 uger, månedligt derefter).

Absorption og fordeling

Efter den anbefalede dosis på 1 800 mg hos patienter med myelomatose er den absolutte biotilgængelighed for DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion 69 %, med en absorptionsrate på $0,012 \text{ time}^{-1}$, med de højeste koncentrationer efter 70 til 72 t (T_{\max}). Efter den anbefalede dosis på 1 800 mg hos patienter med AL amyloidose er den absolutte biotilgængelighed ikke blevet estimeret, absorptionsratekonstanten var $0,77 \text{ dag}^{-1}$ (8,31 % CV) og de højeste koncentrationer forekom efter 3 dage.

Det modelforudsete middelestimat for fordelingsvolumen for det centrale kompartment var 5,25 l (36,9 % CV) og 3,78 l for det perifere kompartment (V2) ved daratumumab som monoterapi. Det modellerede middelestimat for fordelingsvolumen for V1 var 4,36 l (28 % CV), og for V2 var det 2,80 l, når daratumumab blev administreret i kombination med pomalidomid og dexamethason hos patienter med myelomatose. Hos patienter med AL amyloidose er det modellerede estimerede tilsyneladende fordelingsvolumen efter subkutan administration 10,8 l (3,1 % CV). Disse resultater antyder, at daratumumab primært er lokaliseret i det vaskulære system med begrænset fordeling i ekstravaskulære væv.

Metabolisme og elimination

Daratumumab udviser både koncentrations- og tidsafhængig farmakokinetik med parallel lineær og ikke-lineær (mættelig) elimination, som er karakteristisk for target-medieret clearance. Den estimerede middelværdi for clearance af daratumumab i den farmakokinetiske populationsmodel er 4,96 ml/t (58,7 % CV) ved daratumumab som monoterapi og 4,32 ml/t (43,5 % CV) ved daratumumab i kombination med pomalidomid og dexamethason hos patienter med myelomatose. Hos patienter med AL amyloidose er den tilsyneladende clearance efter subkutan administration 210 ml/dag (4,1 % CV). Den modelbaserede geometriske gennemsnitlige halveringstid i forbindelse med lineær elimination er 20,4 dage (22,4 % CV) ved daratumumab som monoterapi og 19,7 dage (15,3 % CV) ved daratumumab i kombination med pomalidomid og dexamethason hos patienter med myelomatose. Hos patienter med AL amyloidose er den 27,5 dage (74 % CV). For monoterapi og kombinationsregimerne opnås *steady state* efter cirka 5 måneder med dosering hver 4 uge med den anbefalede dosis og plan (1 800 mg; en gang ugentligt i 8 uger, hver anden uge i 16 uger og derefter hver 4. uge).

Der blev udført en farmakokinetisk populationsanalyse med data fra studier af myelomatose med monoterapi og kombinationsbehandling med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion, og de forudsete værdier for farmakokinetisk eksponering er anført i tabel 17.

Tabel 17: Daratumumab-eksponering efter administration af den subkutane formulering af DARZALEX (1 800 mg) eller intravenøs daratumumab (16 mg/kg) monoterapi hos patienter med myelomatose

Farmakokinetiske parameter	Serier	Subkutan daratumumab Median (5.; 95. percentil)	Intravenøs daratumumab Median (5.; 95. percentil)
C _{dal} (µg/ml)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	Serie 2, sidste ugentlige dosis (serie 3 dag 1 C _{dal})	563 (177; 1 063)	472 (144; 809)
C _{max} (µg/ml)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	Serie 2, sidste ugentlige dosis	592 (234; 1 114)	688 (369; 1 061)
AUC _{0-7 dage} (µg/ml•dag)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	720 (293; 1 274)	1 187 (773; 1 619)
	Serie 2, sidste ugentlige dosis	4 017 (1 515; 7 564)	4 019 (1 740; 6 370)

Der blev udført en farmakokinetisk populationsanalyse med data fra 211 AL amyloidose patienter i kombinationsbehandling med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion. Ved den anbefalede dosis på 1 800 mg var de forventede koncentrationer lidt højere, men de lå generelt i samme interval sammenlignet med patienter med myelomatose.

Tabel 18: Daratumumabeksponering efter administration af den subkutane formulering af DARZALEX (1 800 mg) hos patienter med AL amyloidose

Farmakokinetiske parameter	Serier	Subkutan daratumumab Median (5.; 95. percentil)
C _{dal} (µg/ml)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	138 (86; 195)
	Serie 2, sidste ugentlige dosis (serie 3 dag 1 C _{dal})	662 (315; 1 037)
C _{max} (µg/ml)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	151 (88; 226)
	Serie 2, sidste ugentlige dosis	729 (390; 1 105)
AUC _{0-7 dage} (µg/ml•dag)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	908 (482; 1 365)
	Serie 2, sidste ugentlige dosis	4 855 (2 562; 7 522)

Særlige populationer

Alder og køn

Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser hos patienter (33-92 år), som fik monoterapi eller forskellige kombinationsbehandlinger, havde alder ingen statistisk signifikant indvirkning på daratumumabs farmakokinetik. Der er ikke behov for at individualisere behandlingen af patienter på baggrund af alder.

Køn havde en statistisk signifikant indvirkning på farmakokinetiske parametre hos patienter med myelomatose, men ikke hos patienter med AL amyloidose. Der blev set en let forhøjet eksponering hos kvinder sammenlignet med mænd, men denne forskel i eksponeringen betragtes ikke som klinisk relevant. Der er ikke behov for at individualisere behandlingen af patienter på baggrund af køn.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført formelle studier af den subkutane formulering af DARZALEX hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der blev udført farmakokinetiske populationsanalyser på grundlag af eksisterende data for nyrefunktionen hos patienter med myelomatose, der fik den subkutane formulering af DARZALEX som monoterapi eller forskellige kombinationsbehandlinger hos patienter med myelomatose eller AL amyloidose. Der blev ikke observeret klinisk betydningsfulde forskelle i eksponeringen for daratumumab mellem patienter med nedsat nyrefunktion og patienter med normal nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført formelle studier af den subkutane formulering af DARZALEX hos patienter med nedsat leverfunktion.

Der blev udført farmakokinetiske populationsanalyser hos patienter med myelomatose, der fik den subkutane formulering af DARZALEX som monoterapi eller forskellige kombinationsbehandlinger hos patienter med myelomatose og AL amyloidose. Der var meget få patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion, hvorfor det ikke giver mening at drage konklusioner for disse populationer.

Race

På baggrund af farmakokinetiske populationsanalyser hos patienter, som enten fik den subkutane formulering af DARZALEX som monoterapi eller forskellige kombinationsbehandlinger, var eksponeringen for daratumumab den samme på tværs af alle racer.

Legemsvægt

Administration af en standarddosis af den subkutane formulering af DARZALEX med 1 800 mg som monoterapi resulterede i en passende eksponering for alle undergrupper af legemsvægt. Hos patienter med myelomatose var middelværdien for C_{dal} i serie 3, dag 1, i undergruppen med den laveste legemsvægt (≤ 65 kg) 60 % højere og i undergruppen med den højeste legemsvægt (> 85 kg) 12 % lavere end i den undergruppe, der fik intravenøs daratumumab. Hos visse patienter med en legemsvægt på > 120 kg sås der en lavere eksponering, hvilket kan resultere i nedsat virkning. Denne observation er dog baseret på et begrænset antal patienter.

Hos patienter med AL amyloidose blev der ikke observeret nogen meningsfulde forskelle i C_{dal} på tværs af legemsvægt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksikologiske data er blevet udledt fra studier med daratumumab hos chimpanser og med et surrogat-anti-CD38-antistof hos cynomolgusaber. Der er ikke udført test for kronisk toksicitet.

Der er ikke udført dyreforsøg for at fastlægge det karcinogene potentiale af daratumumab.

Der er ikke udført dyreforsøg for at evaluere de potentielle virkninger af daratumumab på reproduktion eller udvikling eller for at fastlægge de potentielle virkninger på fertilitet hos hanner og hunner.

Der er ikke udført karcinogenicitets-, genotoksicitets- eller fertilitetsstudier med rekombinant human hyaluronidase. Der sås ingen virkning på reproduktionsorganer eller -funktion og ingen systemisk eksponering for hyaluronidase hos aber, der fik 22 000 E/kg/uge subkutant (12 gange højere end den humane dosis) i 39 uger. Da hyaluronidase er en rekombinant form af endogen, human hyaluronidase, forventes der ingen karcinogenicitet, mutagenese eller virkninger på fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20)

L-histidin

L-histidinhydrochlorid-monohydrat

L-methionin

Polysorbat 20

Sorbitol (E420)

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke anvendes med andre materialer end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

18 måneder.

I holdbarhedsperioden kan ikke anbrudte hætteglas opbevares ved omgivende temperatur (≤ 30 °C) i en enkelt periode på op til 24 timer. Så snart produktet er taget ud af køleskabet, må det ikke stilles tilbage i køleskabet igen (se pkt. 6.6).

Klargjort sprøjte

Kemisk og fysisk stabilitet i sprøjten er blevet påvist i 24 timer på køl (2 °C - 8 °C), beskyttet mod lys, efterfulgt af maksimalt 12 timer ved 15 °C - 25 °C og omgivende belysning. Ud fra en mikrobiologisk betragtning skal produktet anvendes med det samme, medmindre den anvendte metode til åbning udelukker risiko for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

15 ml opløsning i et hætteglas af type 1 glas med elastomerlukke og aluminiumsforsøgling med *flip-off*-låg indeholdende 1 800 mg daratumumab. Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion er kun til engangsbrug og leveres klar til brug.

DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion skal fremstå som en klar til opaliserende og farveløs til gul opløsning. Opløsningen må ikke anvendes, hvis den indeholder uigennemsigtige partikler, er misfarvet, eller hvis den indeholder andre fremmedlegemer.

DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion er kompatibel med sprøjter af polypropylen eller polyethylen, subkutane infusionsæt af polypropylen, polyethylen eller polyvinylchlorid (PVC) samt overførsels- og injektionskanyler af rustfrit stål.

Uåbnet hætteglas

Tag DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion ud af køleskabet (2 °C - 8 °C), og lad hætteglasset stå, til det har nået den omgivende temperatur (≤ 30 °C). Ikke anbrudte hætteglas kan opbevares ved omgivende temperatur og omgivende belysning i maksimalt 24 timer i den originale æske for at beskytte mod lys. Skal beskyttes mod direkte sollys. Må ikke omrystes.

Klargjort sprøjte

Klargør doseringssprøjten under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Så snart DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion er blevet overført fra hætteglasset til sprøjten, kan den opbevares i op til 24 timer på køl, efterfulgt af op til 12 timer ved 15 °C - 25 °C og omgivende belysning (se pkt. 6.3). Ved opbevaring i køleskabet skal opløsningen opnå omgivende temperatur før administration.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1101/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. maj 2016

Dato for seneste fornyelse: 6. januar 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

02/2022

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.