

1. LÄKEMEDLETS NAMN

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 100 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml).

Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 400 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml).

Daratumumab är en human monoklonal IgG1 κ -antikropp mot CD38-antigen framställd i en cellinje från däggdjur (Chinese Hamster Ovary) med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 5 ml injektionsflaska med infusionsvätska, lösning innehåller 273,3 mg sorbitol (E420).

Varje 20 ml injektionsflaska med infusionsvätska, lösning innehåller 1 093 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Lösningen är färglös till gul.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

DARZALEX är avsett för:

- i kombination med lenalidomid och dexametason eller med bortezomib, melfalan och prednison för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation.
- i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som är lämpliga för autolog stamcellstransplantation.
- i kombination med lenalidomid och dexametason, eller bortezomib och dexametason, för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått minst en tidigare behandling.
- som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom där tidigare behandling inkluderade en proteasomhämmare och ett immunmodulerande medel och med uppvisad sjukdomsprogression vid senast givna behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

DARZALEX ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal i en miljö där utrustning för återupplivning är tillgänglig.

För att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner (IRR) ska profylaktiska läkemedel ges såväl före som efter infusionen med daratumumab. Se nedan ”Rekommenderade samtidiga läkemedel”, ”Hantering av infusionsrelaterade reaktioner” och avsnitt 4.4.

Dosering

Doseringsschema i kombination med lenalidomid och dexametason (regim med 4-veckorscykel) och vid monoterapi

Den rekommenderade dosen är DARZALEX 16 mg/kg kroppsvikt administrerat som en intravenös infusion i enlighet med följande doseringsschema i tabell 1.

Tabell 1: Doseringsschema för DARZALEX i kombination med lenalidomid och dexametason (Rd) (dosregim med 4-veckorscykel) och monoterapi

Vecka	Schema
Vecka 1 till 8	en gång i veckan (totalt 8 doser)
Vecka 9 till 24 ^a	varannan vecka (totalt 8 doser)
Vecka 25 och framåt till sjukdomsprogression ^b	var fjärde vecka

^a Första dosen vid dos varannan vecka ges vecka 9.

^b Första dosen vid dos var fjärde vecka ges vecka 25.

Dexametason ska administreras med dosen 40 mg/vecka (eller med en reducerad dos på 20 mg/vecka för patienter > 75 år).

Information om dos och schema för läkemedel som administreras samtidigt med DARZALEX finns i avsnitt 5.1 och produktresumén för respektive produkt.

Doseringsschema i kombination med bortezomib, melfalan och prednison (regim med 6-veckorscykel)

Den rekommenderade dosen är DARZALEX 16 mg/kg kroppsvikt administrerat som en intravenös infusion i enlighet med följande doseringsschema i tabell 2.

Tabell 2: Doseringsschema för DARZALEX i kombination med bortezomib, melfalan och prednison ([VMP]; dosregim med 6-veckorscykel)

Vecka	Schema
Vecka 1 till 6	en gång i veckan (totalt 6 doser)
Vecka 7 till 54 ^a	var tredje vecka (totalt 16 doser)
Vecka 55 och framåt tills sjukdomsprogression ^b	var fjärde vecka

^a Första dosen vid dos var tredje vecka ges vecka 7.

^b Första dosen vid dos var fjärde vecka ges vecka 55.

Bortezomib ges två gånger i veckan i vecka 1, 2, 4 och 5 under den första 6-veckorscykeln, följt av **en gång** i veckan i vecka 1, 2, 4 och 5 under ytterligare åtta 6-veckorscykler. Information om VMP-dos och doseringsschema för administrering samtidigt med DARZALEX finns i avsnitt 5.1.

Doseringsschema i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason (regim med 4-veckorscykel) för behandling av nyligen diagnostiserade patienter lämpliga för autolog stamcellstransplantation (ASCT)

Den rekommenderade dosen är DARZALEX 16 mg/kg kroppsvikt administrerat som en intravenös infusion i enlighet med följande doseringsschema i tabell 3.

Tabell 3: Doseringsschema för DARZALEX i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason ([VTd]; dosregim med 4-veckorscykel)

Behandlingsfas	Vecka	Schema
Induktion	Vecka 1 till 8	en gång i veckan (totalt 8 doser)
	Vecka 9 till 16 ^a	varannan vecka (totalt 4 doser)
Avbryt för högdoskemoterapi och ASCT		
Konsolidering	Vecka 1 till 8 ^b	varannan vecka (totalt 4 doser)

^a Första dosen vid dos varannan vecka ges vecka 9.

^b Första dosen vid dos varannan vecka ges vecka 1 när behandlingen återupptas efter ASCT.

Dexametason ska administreras med dosen 40 mg på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 och 23 i cykel 1 och 2, och med dosen 40 mg på dag 1-2 och 20 mg på följande doseringsdagar (dag 8, 9, 15, 16) i cykel 3-4. Dexametason 20 mg ska administreras på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16 i cykel 5 och 6.

Information om dos och schema för läkemedel som administreras samtidigt med DARZALEX finns i avsnitt 5.1 och i produktresumén för respektive produkt.

Doseringsschema i kombination med bortezomib och dexametason (dosregim med 3-veckorscykel)

Den rekommenderade dosen är DARZALEX 16 mg/kg kroppsvikt administrerat som en intravenös infusion i enlighet med följande doseringsschema i tabell 4.

Tabell 4: Doseringsschema för DARZALEX i kombination med bortezomib och dexametason (Vd) (dosregim med 3-veckorscykel)

Vecka	Schema
Vecka 1 till 9	en gång i veckan (totalt 9 doser)
Vecka 10 till 24 ^a	var tredje vecka (totalt 5 doser)
Vecka 25 och framåt tills sjukdomsprogression ^b	var fjärde vecka

^a Första dosen vid dos var tredje vecka ges vecka 10.

^b Första dosen vid dos var fjärde vecka ges vecka 25.

Dexametason ska administreras med dosen 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 och 12 i de första 8 cyklerna med behandling med bortezomib, eller med en reducerad dos på 20 mg/vecka för patienter > 75 år, underviktiga (BMI < 18,5), dåligt kontrollerad diabetes mellitus eller tidigare intolerans mot steroidbehandling.

Information om dos och schema för läkemedel som administreras samtidigt med DARZALEX finns i avsnitt 5.1 och produktresumén för respektive produkt.

Infusionshastigheter

Efter spädning ska DARZALEX-infusionen administreras intravenöst med inledande infusionshastighet enligt tabell 5 nedan. En stegvis upptrappning av infusionshastigheten ska endast övervägas vid frånvaro av infusionsreaktioner.

För att underlätta administreringen kan den första förskrivna dosen på 16 mg/kg i vecka 1 delas upp på två efter varandra följande dagar, dvs. 8 mg/kg på dag 1 respektive dag 2. Se tabell 5 nedan.

Tabell 5: Infusionshastigheter för administrering av DARZALEX (16 mg/kg)

	Spädnings- volym	Inledande hastighet (första timmen)	Stegvis hastighetshöjninga	Maximal hastighet
Infusion vecka 1				
<i>Alternativ 1 (infusion, enkeldos)</i>				
Vecka 1, dag 1 (16 mg/kg)	1 000 ml	50 ml/tim	50 ml/tim varje timme	200 ml/tim
<i>Alternativ 2 (infusion med uppdelad dos)</i>				
Vecka 1, dag 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/tim	50 ml/tim varje timme	200 ml/tim
Vecka 1, dag 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/tim	50 ml/tim varje timme	200 ml/tim
Infusion vecka 2 (16 mg/kg)^b	500 ml	50 ml/tim	50 ml/tim varje timme	200 ml/tim
Efterföljande infusioner (vecka 3 och framåt, 16 mg/kg)^c	500 ml	100 ml/tim	50 ml/tim varje timme	200 ml/tim

-
- ^a Stegvis upptrappning av infusionshastigheten ska endast övervägas vid frånvaro av infusionsreaktioner.
- ^b En spädningsvolym på 500 ml för dosen på 16 mg/kg ska endast användas om det inte fanns några infusionsrelaterade reaktioner under föregående vecka. Använd annars en spädningsvolym på 1 000 ml.
- ^c En modifierad inledande hastighet (100 ml/timme) för efterföljande infusioner (dvs. vecka 3 och framåt) ska endast användas om det inte fanns några infusionsrelaterade reaktioner under föregående infusion. Fortsätt annars enligt instruktionerna som anges i tabellen för infusionshastigheten i vecka 2.

Hantering av infusionsrelaterade reaktioner

För att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner ska premedicinering ges före behandling med DARZALEX.

Vid varje infusionsrelaterad reaktion, oavsett grad/svårighetsgrad, ska DARZALEX-infusionen omedelbart avbrytas och symtomen behandlas.

Hantering av infusionsrelaterade reaktioner kan dessutom kräva att infusionshastigheten sänks eller att DARZALEX sätts ut enligt nedan (se avsnitt 4.4).

- Grad 1-2 (lindrig till måttlig): När reaktionssymtomen har försvunnit ska infusionen återupptas med högst hälften av den hastighet vid vilken den infusionsrelaterade reaktionen uppträdde. Om patienten inte får några ytterligare symtom på infusionsrelaterade reaktioner kan upptrappningen av infusionshastigheten fortsätta i kliniskt lämpliga steg och intervall upp till en maxhastighet på 200 ml/timme (tabell 5).
- Grad 3 (allvarlig): När reaktionssymtomen har försvunnit kan det övervägas att återuppta infusionen med högst hälften av den hastighet vid vilken reaktionen uppträdde. Om patienten inte får några ytterligare symtom på infusionsrelaterade reaktioner kan upptrappningen av infusionshastigheten fortsätta i lämpliga steg och intervall (tabell 5). Ovanstående förfarande ska upprepas om grad 3-symtom återkommer. DARZALEX ska sättas ut permanent om patienten får en infusionsreaktion av grad 3 eller högre en tredje gång.
- Grad 4 (livshotande): DARZALEX-behandlingen ska sättas ut permanent.

Glömd dos

Om en planerad dos av DARZALEX glöms bort ska dosen ges så snart som möjligt och doseringsschemat justeras på motsvarande sätt så att behandlingsintervallet bibehålls.

Dosmodifiering

Inga dosreduktioner av DARZALEX bör göras. Dosfördröjning kan krävas så att antalet blodkroppar kan återhämta sig vid hematologisk toxicitet (se avsnitt 4.4). För information om läkemedel som ges i kombination med DARZALEX, se produktresumén för respektive produkt.

Rekommenderade samtidiga läkemedel

Premedicinering före infusion

För att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner ska premedicinering ges till alla patienter 1–3 timmar före varje infusion av DARZALEX enligt följande:

- Kortikosteroid (långverkande eller medellångverkande)
 - Monoterapi:
Metylprednisolon 100 mg eller motsvarande, administrerat intravenöst. Efter den andra infusionen kan kortikosteroiddosen reduceras (60 mg metylprednisolon, oralt eller intravenöst).
 - Kombinationsbehandling:
Dexametason 20 mg (eller motsvarande) administrerat före varje infusion med DARZALEX. När dexametason är den bakgrundsregimsspecifika kortikosteroiden fungerar dexametasondosen istället som premedicinering före infusionen de dagar då DARZALEX-infusioner ges (se avsnitt 5.1).
Dexametason ges intravenöst före den första infusionen med DARZALEX och oral administrering kan övervägas före efterföljande infusioner. Ytterligare bakgrundsregimsspecifika kortikosteroider (t.ex. prednison) ska inte tas på samma dagar

som DARZALEX-infusioner när patienter har fått dexametason som premedicinering före infusionen.

- Antipyretika (oralt paracetamol 650–1 000 mg)
- Antihistamin (oralt eller intravenöst difenhydramin 25–50 mg eller motsvarande).

Läkemedel efter infusion

Efter infusion ska läkemedel som reducerar risken för fördröjda IRR administreras enligt följande:

- Monoterapi:
Oral kortikosteroid (20 mg metylprednisolon eller motsvarande dos av en medellångverkande eller långverkande kortikosteroid i enlighet med lokala riktlinjer) ska ges de första två dagarna efter varje infusion (med början dagen efter infusionen).
- Kombinationsbehandling:
Överväg administrering med oralt metylprednisolon i låg dos (≤ 20 mg) eller motsvarande dagen efter DARZALEX-infusionen. Om en bakgrundsregimspecifik kortikosteroid (t.ex. dexametason, prednison) administreras dagen efter DARZALEX-infusionen behövs eventuellt inte några ytterligare läkemedel efter infusionen (se avsnitt 5.1).

Dessutom, för patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom i anamnesen, ska läkemedel som inkluderar kort- och långverkande bronkdilaterare och inhalede kortikosteroider övervägas. Om patienten inte får några kraftiga infusionsrelaterade reaktioner efter de fyra första infusionerna kan läkaren efter eget omdöme sätta ut dessa inhalede läkemedel som getts efter infusion.

Profylax mot reaktivering av herpes zoster-virus

Antiviral profylax ska övervägas för att förebygga reaktivering av herpes zoster-virus.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Inga formella studier har utförts med daratumumab hos patienter med nedsatt njurfunktion. Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser krävs ingen dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga formella studier har utförts med daratumumab hos patienter med nedsatt leverfunktion. Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser krävs ingen dosjustering för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering anses nödvändig (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för DARZALEX för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

DARZALEX är avsett för intravenös användning. Den administreras som en intravenös infusion efter spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Infusionsrelaterade reaktioner

DARZALEX kan orsaka allvarliga IRR, inklusive anafylaktiska reaktioner (se avsnitt 4.8). Dessa reaktioner kan vara livshotande och dödsfall har rapporterats.

Alla patienter ska övervakas under hela infusionen för eventuella infusionsrelaterade reaktioner. För patienter som upplever infusionsrelaterade infusioner oavsett grad, ska övervakningen fortsätta efter infusionen tills symtomen försvinner.

I kliniska studier rapporterades infusionsrelaterade reaktioner hos ungefär hälften av alla patienter som behandlades med DARZALEX.

Majoriteten av de infusionsrelaterade reaktionerna uppträdde vid den första infusionen och var av grad 1–2 (se avsnitt 4.8). Fyra procent av alla patienter fick en infusionsrelaterad reaktion i samband med mer än en infusion. Allvarliga reaktioner har förekommit, inklusive bronkospasm, hypoxi, dyspné, hypertoni, larynxödem, lungödem och okulära biverkningar (inklusive koroidal effusion, akut myopi och akut trångvinkelglaukom). De vanligaste symtomen var nästäppa, hosta, halsirritation, frossa, kräkningar och illamående. Mindre vanliga symtom var väsande andning, allergisk rinit, pyrexia, obehag i bröstet, pruritus, hypotoni och dimsyn (se avsnitt 4.8).

Patienter ska premedicineras med antihistaminer, antipyretika och kortikosteroider för att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner innan behandling med DARZALEX. DARZALEX-infusionen ska avbrytas vid varje infusionsrelaterad reaktion oavsett svårighetsgrad och medicinsk hantering/understödjande behandling mot infusionsrelaterade reaktioner ska sättas in vid behov. För patienter med infusionsrelaterade reaktioner av grad 1, 2 eller 3 ska infusionshastigheten sänkas när infusionen återupptas. Om en anafylaktisk reaktion eller livshotande (grad 4) infusionsreaktion uppstår ska lämplig akut återupplivning omedelbart sättas in. Behandlingen med DARZALEX ska omedelbart och permanent sättas ut (se avsnitt 4.2 och 4.3).

För att minska risken för fördröjda infusionsrelaterade reaktioner ska orala kortikosteroider ges till alla patienter efter infusionerna med DARZALEX. Dessutom ska läkemedel efter infusion övervägas (t.ex. inhalerade kortikosteroider, kort- och långverkande bronkdilaterare) till patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom i anamnesen, för att hantera respiratoriska komplikationer om sådana skulle uppträda. Om okulära symtom uppträder, avbryt infusionen med DARZALEX och uppsök omedelbart oftalmolog för bedömning innan behandlingen med DARZALEX återupptas (se avsnitt 4.2).

Neutropeni/trombocytopeni

DARZALEX kan öka neutropeni och trombocytopeni som inducerats av bakgrundsbehandlingen (se avsnitt 4.8).

Det totala antalet blodkroppar ska regelbundet övervakas under behandlingen i enlighet med produktresuméerna för bakgrundsbehandlingarna. Patienter med neutropeni ska övervakas för tecken på infektion. DARZALEX kan behöva senareläggas så att antalet blodkroppar återställs. DARZALEX-dosen bör inte reduceras. Överväg stödbehandling med transfusioner eller tillväxtfaktorer.

Interferens med indirekt antiglobulintest (IAT, också kallad indirekt Coombs test)

Daratumumab binder till CD38 som förekommer i låga nivåer på erythrocyter vilket kan leda till ett positivt indirekt Coombs test. Daratumumab-medierat positivt indirekt Coombs test kan kvarstå i upp

till 6 månader efter den sista daratumumab-infusionen. Man ska vara uppmärksam på att daratumumab bundet till erythrocyter kan maskera detektering av antikroppar mot svaga antigener i patientens serum. Bestämningar av en patients AB0- och Rh-blodgrupp påverkas inte.

Patientens blod ska typbestämmas och screenas innan behandling med daratumumab påbörjas. Fenotypbestämning enligt lokala rutiner kan övervägas innan behandling med daratumumab påbörjas. Genotypbestämning av erythrocyter påverkas inte av daratumumab och kan utföras när som helst.

Vid en planerad transfusion ska blodcentralen göras uppmärksam på denna interferens med indirekta antiglobulintester (se avsnitt 4.5). Om en akut transfusion blir nödvändig kan icke-korstestade AB0/RhD-kompatibla erythrocyter ges i enlighet med lokal blodbankspraxis.

Interferens med bestämning av komplett remission (CR)

Daratumumab är en human monoklonal IgG κ -antikropp som kan detekteras vid både serumproteinelektrofores (SPE) och analys genom immunofixering (IFE), som används vid klinisk övervakning av endogent M-protein (se avsnitt 4.5). Denna interferens kan påverka bestämningen av CR och sjukdomsprogressionen hos vissa patienter med IgG κ -myelomprotein.

Reaktivering av hepatit B-virus (HBV)

Fall av reaktivering av hepatit B-virus, vissa med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med DARZALEX. Alla patienter ska screenas för HBV innan behandling med DARZALEX inleds.

Patienter med tecken på positiv HBV-serologi ska övervakas med avseende på kliniska tecken och laboratoriefynd på HBV-reaktivering under och i minst sex månader efter avslutad behandling med DARZALEX. Patienterna ska behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer. Man ska överväga att rådfråga en specialist på hepatit om kliniskt nödvändigt.

Hos patienter som utvecklar reaktivering av HBV under behandling med DARZALEX ska behandlingen med DARZALEX avbrytas och lämplig behandling sättas in. Återupptagande av behandling med DARZALEX hos patienter vars HBV-reaktivering är under tillräcklig kontroll ska diskuteras med läkare som är expert på behandling av HBV.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller sorbitol (E420). Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte få detta läkemedel om det inte är absolut nödvändigt.

Detaljerad anamnes med avseende på symtom på hereditär fruktosintolerans ska tas upp för varje patient innan detta läkemedel ordinerar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Daratumumab är en monoklonal IgG1 κ -antikropp och det är osannolikt att renal utsöndring och leverenzymmedierad metabolism av intakt daratumumab skulle utgöra betydande eliminationsvägar. Varierande uttryck av läkemedelsmetaboliserande enzymer förväntas inte i sig påverka elimineringen av daratumumab. På grund av dess höga affinitet till en unik epitop på CD38 förväntas daratumumab inte påverka läkemedelsmetaboliserande enzymer.

Kliniska farmakokinetiska utvärderingar av daratumumab i kombination med lenalidomid, pomalidomid, talidomid, bortezomib och dexametason har inte visat några kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner mellan daratumumab och dessa småmolekylära läkemedel.

Interferens med indirekt antiglobulintest (IAT, också kallad indirekt Coombs test)

Daratumumab binder till CD38 på erythrocyter och interfererar med kompatibilitetstestning inklusive antikroppsscreening och korstestning (se avsnitt 4.4). Metoder för att minska interferens av daratumumab omfattar behandling av testerythrocyter med ditiotreititol (DTT) för att bryta daratumumabs bindning, eller andra lokalt validerade metoder. Eftersom blodgruppssystemet Kell också är känsligt för DTT-behandling ska Kell-negativa enheter användas efter uteslutande eller identifiering av alloantikroppar med hjälp av DTT-behandlade erythrocyter. Alternativt kan även fenotyp- eller genotypbestämning övervägas (se avsnitt 4.4).

Interferens med serumproteinelektrofores och immunofixeringstester

Daratumumab kan detekteras via serumproteinelektrofores (SPE) samt analys genom immunofixering (IFE), som används för att övervaka sjukdomsrelaterade monoklonala immunoglobuliner (M-protein). Detta kan ge upphov till falskt positiva resultat från SPE- och IFE-analyser för patienter med IgGκ-myelomprotein, vilket påverkar den inledande bedömningen av kompletta remissioner enligt kriterierna från *International Myeloma Working Group* (IMWG). Hos patienter med ett bestående och mycket bra partiellt svar, där interferens från daratumumab misstänks, överväg användning av en validerad daratumumab-specifik IFE-analys för att skilja daratumumab från eventuellt kvarvarande endogent M-protein i patientens serum, så att bestämningen av en komplett remission underlättas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under och i 3 månader efter utsättande av daratumumab-behandling.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av daratumumab i gravida kvinnor. Djusstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). DARZALEX rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om daratumumab utsöndras i bröstmjölks.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med DARZALEX efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data för att fastställa eventuella effekter av daratumumab på fertiliteten hos män eller kvinnor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

DARZALEX har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har dock rapporterats hos patienter som tar daratumumab och hänsyn ska tas till detta vid framförande av fordon eller vid användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna av alla grader ($\geq 20\%$ av patienterna) var IRR, trötthet, illamående, diarré, förstoppning, pyrexia, dyspné, hosta, neutropeni, trombocytopeni, anemi, perifert ödem, asteni, perifer neuropati, övre luftvägsinfektion, muskuloskeletal smärta och covid-19. Allvarliga biverkningar var sepsis, pneumoni, bronkit, övre luftvägsinfektion, lungödem, influensa, pyrexia, dehydrering, diarré och förmaksflimmer.

Tabell över biverkningar

Tabell 6 sammanfattar de biverkningar som uppträdde hos patienter som behandlades med DARZALEX. Informationen återspeglar exponering för DARZALEX (16 mg/kg) hos 2 066 patienter med multipelt myelom inklusive 1 910 patienter som fick DARZALEX i kombination med bakgrundsregimer och 156 patienter som fick DARZALEX som monoterapi. Biverkningar efter marknadsintroduktionen är också inkluderade.

I studie MMY3006 var utbytet av CD34+-celler numeriskt lägre i D-VTd-armen jämfört med VTd-armen (median: D-VTd: $6,3 \times 10^6/\text{kg}$; VTd: $8,9 \times 10^6/\text{kg}$) och bland dem som slutförde mobiliseringen fick fler patienter i D-VTd-gruppen plerixafor jämfört med de i VTd-armen (D-VTd: 21,7 %; VTd: 7,9 %). Graden av implantation och hematopoetisk rekonstitution var likartad bland de transplanterade individerna i D-VTd- och VTd-armarna (D-VTd: 99,8 %; VTd: 99,6 %; uppmätt genom återhämtning av neutrofiler $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$, leukocyter $> 1,0 \times 10^9/\text{l}$ och trombocyter $> 50 \times 10^9/\text{l}$ utan transfusion).

Frekvenser definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 6: Biverkningar hos patienter med multipelt myelom behandlade med DARZALEX 16 mg/kg

Organsystemklass	Biverkning	Frekvens	Incidens (%)	
			Alla grader	Grad 3-4
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion ^a	Mycket vanliga	46	4
	Covid-19 ^{a,d}		26	7
	Pneumoni ^a		19	11
	Bronkit ^a		17	2
	Urinvägsinfektion	Vanliga	8	1
	Sepsis ^a		4	4
	Cytomegalovirusinfektion ^a		1	< 1*
	Reaktivering av hepatit B-virus ^b	Mindre vanliga	-	-
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni ^a	Mycket vanliga	44	39
	Trombocytopeni ^a		31	19
	Anemi ^a		27	12
	Lymfopeni ^a		14	11
	Leukopeni ^a		12	6
Immunsystemet	Hypogammaglobulinemi ^a	Vanliga	3	< 1*
	Anafylaktisk reaktion ^b	Sällsynta	–	–
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Mycket vanliga	12	1
	Hypokalemi ^a		10	3
	Hyperglykemi	Vanliga	7	3
	Hypokalcemi		6	1
	Dehydrering		3	1*

Psykiatriska tillstånd	Insomni	Mycket vanliga	16	1*
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer neuropati ^a	Mycket vanliga	35	4
	Huvudvärk		12	< 1*
	Parestesi		11	< 1
	Yrsel		10	< 1*
	Synkope	Vanliga	2	2*
Hjärtat	Förmaksflimmer	Vanliga	4	1
Blodkärl	Hypertoni ^a	Mycket vanliga	10	5
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta ^a	Mycket vanliga	25	< 1*
	Dyspné ^a		21	3
	Lungödem ^a	Vanliga	1	< 1
Magtarmkanalen	Förstoppning	Mycket vanliga	33	1
	Diarré		32	4
	Illamående		26	2*
	Kräkningar		16	1*
	Buksmärt ^a		14	1
	Pankreatit ^a	Vanliga	1	1
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Mycket vanliga	13	1*
	Klåda	Vanliga	7	< 1*
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta ^a	Mycket vanliga	37	4
	Artralgi		14	1
	Muskelspasmer		14	< 1*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem ^a	Mycket vanliga	27	1
	Trötthet		26	4
	Pyrexia		23	2
	Asteni		21	2
	Frossa	Vanliga	9	< 1*
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterad reaktion ^c	Mycket vanliga	40	4

* Ingen grad 4.

^a Anger grupperade termer.

^b Biverkning efter marknadsintroduktionen.

^c Infusionsrelaterade reaktioner inkluderar termer som av prövarna bestämts vara relaterade till infusionen, se nedan.

^d Incidens är baserad på en undergrupp av patienter som fick minst en dos av studiebehandlingen från och med 1 februari 2020 (början på covid-19 pandemin) i studierna MMY3003, MMY3006, MMY3008 och MMY3013, och alla daratumumabbehandlade patienter från studierna MMY3014 och MMY3019 (N = 984).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner (IRR)

I kliniska studier (monoterapi och kombinationsbehandlingar; N = 2 066) var incidensen för IRR av alla grader 37 % för den första (16 mg/kg, vecka 1) infusionen med DARZALEX, 2 % för infusionen i vecka 2 och kumulativt 6 % för efterföljande infusioner. Färre än 1 % av patienterna fick en IRR av grad 3/4 vid infusionen i vecka 2 eller efterföljande infusioner.

Mediantiden till debut för en reaktion var 1,5 timmar (0 till 72,8 timmar). Incidensen för infusionsmodifieringar till följd av reaktioner var 36 %. Mediandurationen för infusioner med 16 mg/kg i vecka 1, vecka 2 och efterföljande infusioner var ungefär 7, 4 respektive 3 timmar. Allvarliga IRR inkluderade bronkospasm, dyspné, larynxödem, lungödem, okulära biverkningar (inklusive koroidal effusion, akut myopi och akut trångvinkelglaukom), hypoxi och hypertoni. Andra IRR inkluderade nästäppa, hosta, frossa, halsirritation, dimsyn, kräkningar och illamående (se avsnitt 4.4).

När DARZALEX-behandling avbröts på grund av ASCT (studie MMY3006) i median 3,75 (2,4 till 6,9) månader, var förekomsten av infusionsrelaterade reaktioner vid återinsättande av DARZALEX 11 % vid första infusionen efter ASCT. Infusionshastighet/utspädningsvolym som användes vid

återinsättande var den som använts vid den senaste DARZALEX-infusionen före avbrottet på grund av ASCT. Infusionsrelaterade reaktioner som inträffade vid återinsättande av DARZALEX efter ASCT var med avseende på symtom och svårighetsgrad (grad 3/4: < 1 %) överensstämmande med de som rapporterats i tidigare studier i vecka 2 eller efterföljande infusioner.

Hos patienter som fick kombinationsbehandling med daratumumab (n = 97) i studien MMY1001 delades den första dosen på 16 mg/kg daratumumab i vecka 1 upp på två dagar, dvs. 8 mg/kg på dag 1 respektive dag 2. Incidensen för IRR av alla grader var 42 %, där 36 % av patienterna upplevde IRR på dag 1 i vecka 1, 4 % på dag 2 i vecka 1 och 8 % vid efterföljande infusioner. Mediantiden till debut för en reaktion var 1,8 timmar (0,1 till 5,4 timmar). Incidensen för infusionsavbrott på grund av reaktioner var 30 %. Mediandurationen för infusioner var 4,2 timmar för vecka 1–dag 1, 4,2 timmar för vecka 1–dag 2 och 3,4 timmar för efterföljande infusioner.

Infektioner

Hos patienter som fick kombinationsbehandling med DARZALEX rapporterades infektioner av grad 3 eller 4 enligt följande:

Studier på recidiverande/refraktära patienter: DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 28 %, Rd: 23 %; DPd: 28 %.

Studier på nyligen diagnostiserade patienter: D-VMP: 23 %, VMP: 15 %; DRd: 32 %, Rd: 23 %; D-VTd: 22 %, VTd: 20 %.

Pneumoni var den mest frekvent rapporterade allvarliga infektionen (grad 3 eller 4) i alla studier. I studier med aktiv kontroll förekom utsättning av behandling på grund av infektioner hos 1–4 % av patienterna. Infektioner med dödlig utgång berodde främst på pneumoni och sepsis.

Hos patienter som fick kombinationsbehandling med DARZALEX rapporterades dödliga infektioner (grad 5) enligt följande:

Studier på recidiverande/refraktära patienter: DVd: 1 %, Vd: 2 %; DRd: 2 %, Rd: 1 %; DPd: 2 %.

Studier på nyligen diagnostiserade patienter: D-VMP: 1 %, VMP: 1 %, DRd: 2 %, Rd: 2 %;

DVTd: 0 %, VTd: 0 %.

Förkortningar: D = daratumumab; Vd = bortezomib-dexametason; Rd = lenalidomid-dexametason; Pd = pomalidomid-dexametason; VMP = bortezomib-melfalan-prednison; VTd = bortezomib-talidomid-dexametason.

Hemolys

Det finns en teoretisk risk för hemolys. Denna säkerhetssignal kommer att övervakas kontinuerligt i kliniska studier och i säkerhetsdata efter marknadsintroduktionen.

Andra särskilda populationer

I fas III-studien MMY3007, där behandling med D-VMP jämfördes med behandling med VMP hos patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation, var säkerhetsanalysen för subgruppen där patienter med en ECOG-poäng på 2 ingick (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) i överensstämmelse med säkerhetsanalysen för den totala populationen (se avsnitt 5.1).

Äldre patienter

Av de 2 459 patienter som fick DARZALEX med den rekommenderade dosen var 38 % i åldern 65 till 75 år och 15 % var 75 år eller äldre. Inga övergripande skillnader i effektivitet observerades baserat på ålder. Incidensen av allvarliga biverkningar var högre hos äldre än hos yngre patienter. Bland patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom (n = 1 213) var de vanligaste allvarliga biverkningarna som oftare förekom hos äldre (≥ 65 år) pneumoni och sepsis. Bland patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation (n = 710) var den vanligaste allvarliga biverkningen som oftare förekom hos äldre (≥ 75 år) pneumoni.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Det finns ingen erfarenhet av överdosering från kliniska studier. Doser på upp till 24 mg/kg har administrerats intravenöst i en klinisk studie.

Behandling

Det finns ingen känd specifik antidot vid överdosering av daratumumab. I händelse av överdosering ska patienten övervakas med avseende på tecken eller symtom på biverkningar, och lämplig symtomatisk behandling ska omedelbart sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, CD38 (Differentieringskluster 38) hämmare, ATC-kod: L01FC01.

Verkningsmekanism

Daratumumab är en human monoklonal IgG1 κ -antikropp (mAb) som binder till CD38-protein som uttrycks i höga nivåer på ytan hos myelomceller, likväl hos andra celltyper och vävnader i varierande nivå. CD38-proteinet har flera funktioner såsom receptormedierad adhesion, signalering och enzymatisk aktivitet.

Daratumumab har visat sig kraftigt hämma tillväxten *in vivo* av tumörceller som uttrycker CD38. Baserat på *in vitro*-studier kan daratumumab utnyttja flera effektorfunktioner vilket leder till immunmedierad tumörcellsdöd. Dessa studier tyder på att daratumumab kan inducera tumörcellslys genom komplementberoende cytotoxicitet, antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet och antikroppsberoende cellulär fagocytos hos maligniteter som uttrycker CD38. En undergrupp av myeloida suppressorceller (CD38⁺MDSC), regulatoriska T-celler (CD38⁺T_{regs}) och B-celler (CD38⁺B_{regs}) minskar i antal vid daratumumab-medierad celllys. T-celler (CD3⁺, CD4⁺ och CD8⁺) är även kända för att uttrycka CD38, beroende på utvecklingsstadium och aktiveringsnivå. Signifikanta öknings i absolutantal CD4⁺- och CD8⁺-T-celler och procentandelar lymfocyter observerades i perifert helblod och benmärg vid daratumumab-behandling. Dessutom bekräftade DNA-sekvensering av T-cellsreceptorn att T-cellsklonaliteten ökade vid daratumumab-behandling, vilket tyder på immunmodulerande effekter som kan bidra till det kliniska svaret.

Daratumumab inducerade apoptos *in vitro* efter Fc-medierad tvärbinding. Vidare modulerade daratumumab den enzymatiska aktiviteten hos CD38 så att det hämmade cyklo-oxygenasaktiviteten och stimulerade hydrolasaktiviteten. Betydelsen av dessa *in vitro*-effekter och konsekvenserna för tumörtillväxt vid klinisk användning är inte helt känt.

Farmakodynamisk effekt

Antalet "natural killer cells" (NK-celler) och T-celler

NK-celler är kända för att uttrycka höga nivåer av CD38 och är känsliga för daratumumab-medierad celllys. En minskning i absolutantal och procentandelar för NK-celler totalt (CD16+CD56+) och aktiverade NK-celler (CD16+CD56^{dim}) i perifert helblod och benmärg observerades vid daratumumab-behandling. Basalnivåerna av NK-celler uppvisade dock inget samband med det kliniska svaret.

Immunogenicitet

Hos patienter som fick intravenöst daratumumab i kliniska studier utvecklade mindre än 1 % av patienterna behandlingsorsakade anti-daratumumab-antikroppar.

Klinisk effekt och säkerhet

Nyligen diagnostiserat multipelt myelom

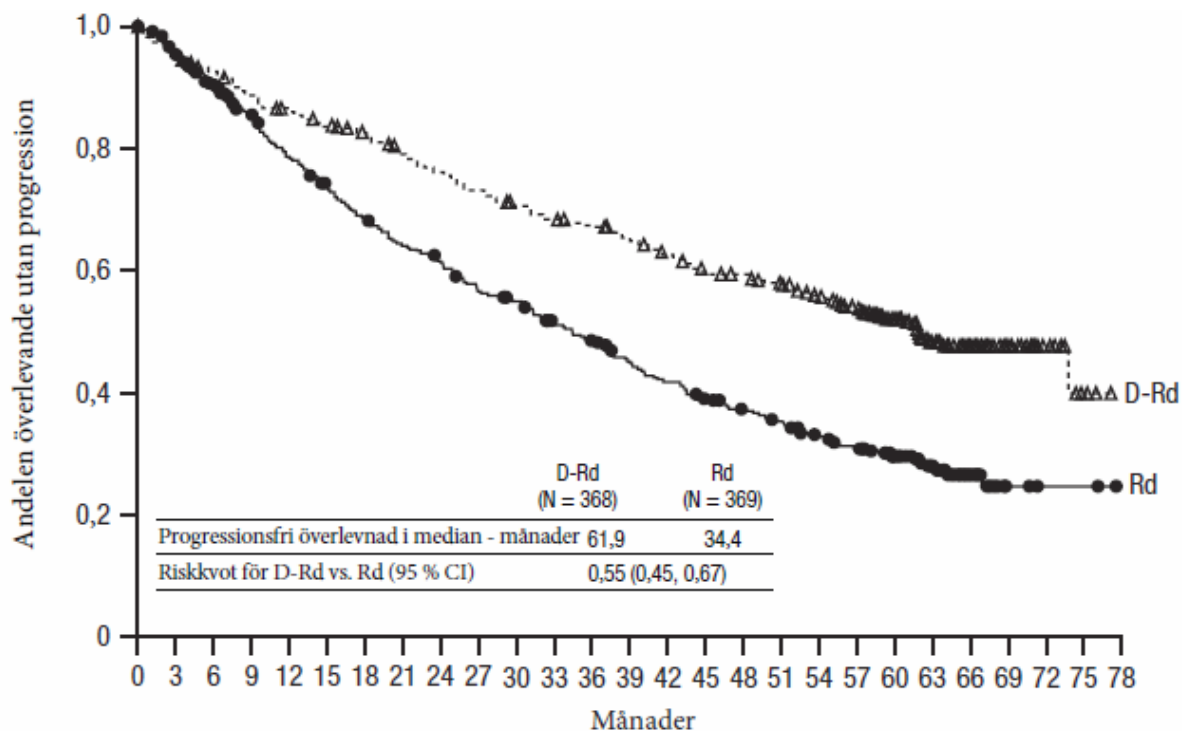
Kombinationsbehandling med lenalidomid och dexametason hos patienter som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation

Studie MMY3008, en öppen, randomiserad fas III-studie med aktiv kontroll, jämförde behandling med DARZALEX 16 mg/kg i kombination med lenalidomid och dexametason i låg dos (DRd) med behandling med lenalidomid och dexametason i låg dos (Rd) hos patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom. Lenalidomid (25 mg en gång dagligen oralt dag 1–21 i upprepade 28-dagarscykler [4-veckorscykler]) gavs tillsammans med oralt eller intravenöst dexametason i låg dos 40 mg/vecka (eller en reducerad dos på 20 mg/vecka för patienter > 75 år eller BMI < 18,5). Dagarna med DARZALEX-infusioner gavs dexametasondosen som premedicinering. Dos Anpassningar för lenalidomid och dexametason gjordes enligt tillverkarnas produktresuméer. Behandlingen fortsatte i båda armarna tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Totalt 737 patienter randomiserades: 368 till DRd-armen och 369 till Rd-armen. De båda behandlingsgrupperna hade liknande demografi och sjukdomsegenskaper vid *baseline*. Medianåldern var 73 år (45–90 år) och 44 % av patienterna var ≥ 75 år. Majoriteten var vita (92 %), män (52 %), 34 % hade en ECOG-poäng (*Eastern Cooperative Oncology Group*) på 0, 49,5 % hade en ECOG-poäng på 1 och 17 % hade en ECOG-poäng på ≥ 2. Tjugosju procent uppvisade sjukdom i ISS-stadium (*International Staging System*) I, 43 % i ISS-stadium II och 29 % i ISS-stadium III. Effekten utvärderades genom progressionsfri överlevnad (PFS) baserat på kriterier från IMWG (*International Myeloma Working Group*) och total överlevnad (OS).

Med en medianuppföljningstid på 28 månader visade den primära analysen av PFS i studie MMY3008 en förbättring i DRd-armen jämfört med Rd-armen. Medianen för PFS hade inte uppnåtts i DRd-armen och var 31,9 månader i Rd-armen (riskkvot [HR] = 0,56; 95 % CI: 0,43; 0,73; p < 0,0001) motsvarande 44 % minskad risk för sjukdomsprogression eller död hos patienter behandlade med DRd. Resultat från en uppdaterad PFS-analys efter en medianuppföljningstid på 64 månader fortsatte att visa en förbättring av PFS för patienter i DRd-armen jämfört med Rd-armen. Medianen för PFS var 61,9 månader i DRd-armen och 34,4 månader i Rd-armen (HR = 0,55; 95 % CI: 0,45; 0,67).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva över PFS i studie MMY3008

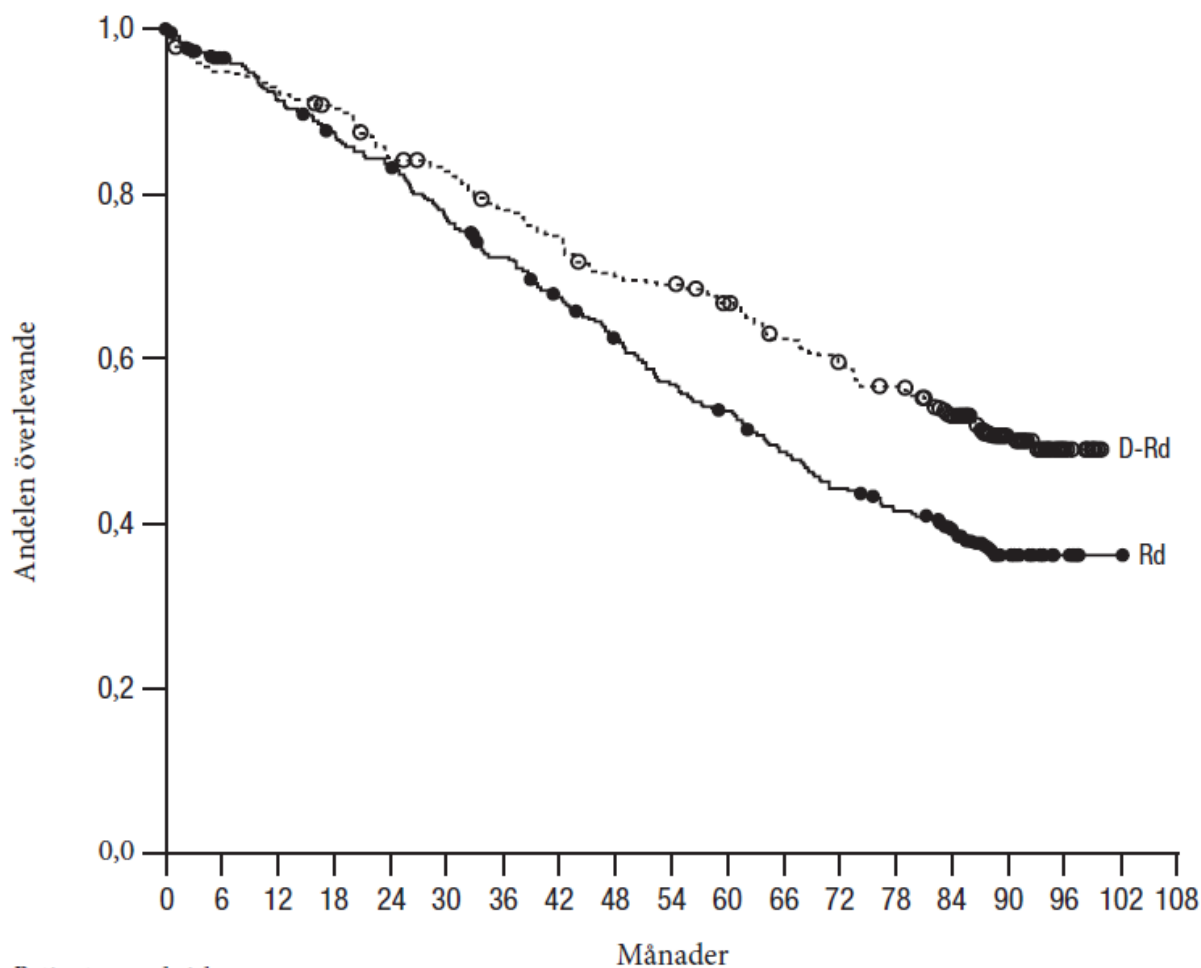


Patienter med risk

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 medianuppföljningstid på 56 månader har DRd visat en fördel i OS jämfört med Rd-armen (HR = 0,68; 95 % CI: 0,53; 0,86; p = 0,0013). Resultat från en uppdaterad OS-analys efter en median på 89 månader fortsatte att visa en förbättring av OS för patienter i DRd-armen jämfört med Rd-armen. Median-OS var 90,3 månader i DRd-armen och var 64,1 månader i Rd-armen (HR = 0,67; 95 % CI: 0,55; 0,82).

Figur 2: Kaplan-Meier-kurva över OS i studie MMY3008



Patienter med risk

Rd	369	343	324	308	294	270	251	232	213	194	182	164	149	138	120	59	11	2	0
D-Rd	368	346	338	328	305	297	280	266	249	246	233	217	206	195	168	90	21	0	0

Ytterligare effektresultat från studie MMY3008 presenteras i tabell 7 nedan.

Tabell 7: Ytterligare effektresultat från studie MMY3008^a

	DRd (n = 368)	Rd (n = 369)
Total svarsfrekvens (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) ^a	342 (92,9 %)	300 (81,3 %)
p-värde ^b	< 0,0001	
Stringent komplett respons (sCR)	112 (30,4 %)	46 (12,5 %)
Komplett respons (CR)	63 (17,1 %)	46 (12,5 %)
Mycket bra partiellt svar (VGPR)	117 (31,8 %)	104 (28,2 %)
Partiellt svar (PR)	50 (13,6 %)	104 (28,2 %)
CR eller bättre (sCR + CR)	175 (47,6 %)	92 (24,9 %)
p-värde ^b	< 0,0001	
VGPR eller bättre (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3 %)	196 (53,1 %)
p-värde ^b	< 0,0001	
MRD-negativ frekvens ^{a,c} n(%)	89 (24,2 %)	27 (7,3 %)
95 % CI (%)	(19,9 %; 28,9 %)	(4,9 %; 10,5 %)
Oddsquot med 95 % CI ^d	4,04 (2,55; 6,39)	
p-värde ^e	< 0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-dexametason; Rd = lenalidomid-dexametason; MRD = minimal kvarvarande sjukdom; CI = konfidensintervall.

- ^a Baserat på *intent-to-treat*-populationen.
- ^b p-värde från Cochran Mantel-Haenszel chitvå-test.
- ^c Baserat på tröskelvärdet 10^{-5} .
- ^d En Mantel-Haenszel-uppskattning av oddskvoten för stratifierade tabeller används. En oddskvot > 1 indikerar en fördel för DRd.
- ^e p-värde från Fishers exakta test.

Hos dem som svarade på behandlingen var mediantiden till svar 1,05 månader (0,2 till 12,1 månader) i DRd-gruppen och 1,05 månader (0,3 till 15,3 månader) i Rd-gruppen. Mediansvarsdurationen hade inte uppnåtts i DRd-gruppen och var 34,7 månader (95 % CI: 30,8; ej möjlig att uppskatta) i Rd-gruppen.

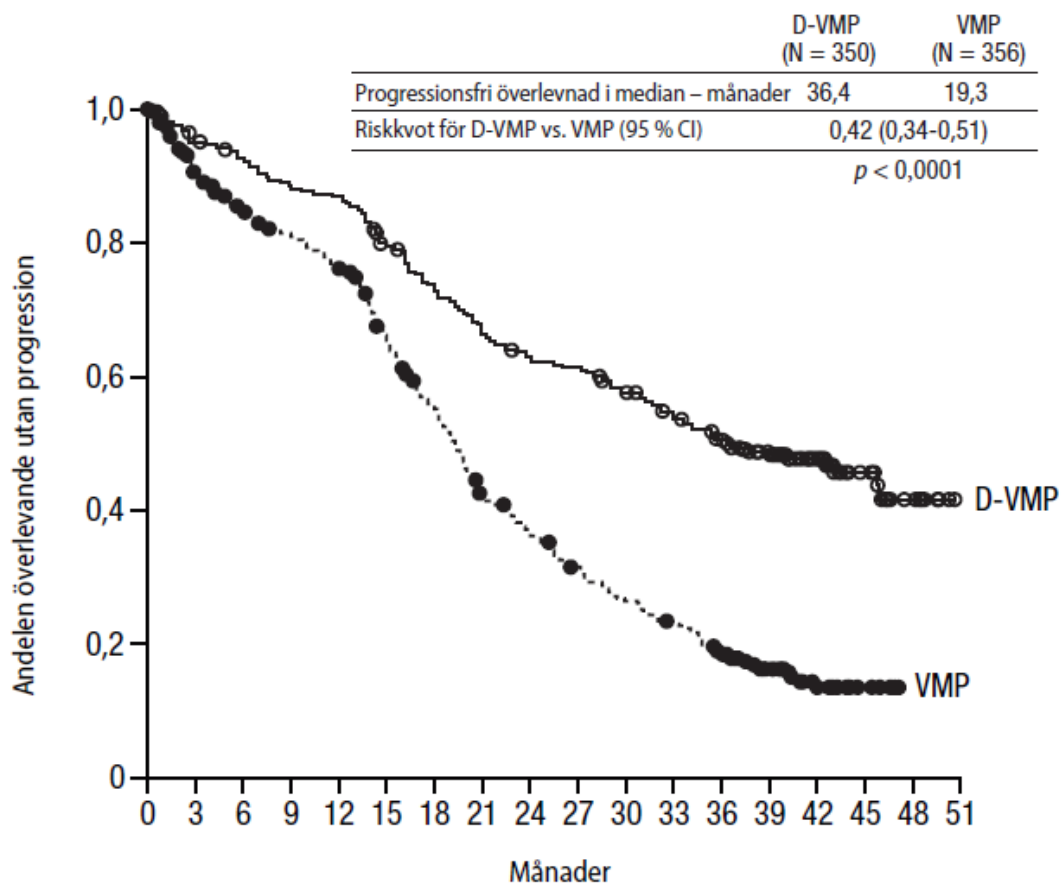
Kombinationsbehandling med bortezomib, melfalan och prednison (VMP) hos patienter som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation

I studie MMY3007, en öppen, randomiserad, fas III-studie med aktiv kontroll, jämfördes behandling med DARZALEX 16 mg/kg i kombination med bortezomib, melfalan och prednison (D-VMP) med behandling med VMP hos patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom. Bortezomib administrerades genom subkutan injektion med dosen 1,3 mg/m² kroppsytta två gånger i veckan i vecka 1, 2, 4 och 5 under den första 6-veckorscykeln (cykel 1; 8 doser), följt av administreringar en gång i veckan i vecka 1, 2, 4 och 5 under ytterligare åtta 6-veckorscykler (cykel 2–9; 4 doser per cykel). Melfalan i 9 mg/m² och prednison i 60 mg/m² administrerades oralt på dag 1 till 4 i de nio 6-veckorscyklerna (cykel 1–9). Behandling med DARZALEX fortsatte tills sjukdomen progredierade eller tills oacceptabel toxicitet.

Totalt 706 patienter randomiserades: 350 till D-VMP-armen och 356 till VMP-armen. De båda behandlingsgrupperna hade liknande demografi och sjukdomsegenskaper vid *baseline*. Medianåldern bland patienterna var 71 år (40–93 år) och 30 % var ≥ 75 år. Majoriteten av patienterna var vita (85 %), kvinnor (54 %); 25 % hade en ECOG-poäng på 0, 50 % hade en ECOG-poäng på 1 och 25 % hade en ECOG-poäng på 2. Patienterna hade IgG-IgA-lättkedjemyelom i 64 %/22 %/10 % av fallen, 19 % uppvisade sjukdom i ISS-stadium I, 42 % i ISS-stadium II, 38 % i ISS-stadium III och 84 % uppvisade cytogenetisk standardrisk. Effekten utvärderades genom PFS baserat på kriterier från IMWG och total överlevnad (OS).

Med en medianuppföljningstid på 16,5 månader visade den primära analysen av PFS i studie MMY3007 en förbättring i D-VMP-armen jämfört med VMP-armen; medianen för PFS hade inte uppnåtts i D-VMP-armen och var 18,1 månader i VMP-armen (HR = 0,5; 95 % CI: 0,38; 0,65; $p < 0,0001$). Resultat från en uppdaterad PFS-analys efter en medianuppföljningstid på 40 månader fortsatte att visa en förbättring av PFS för patienter i D-VMP-armen jämfört med VMP-armen. Medianen för PFS var 36,4 månader i D-VMP-armen och 19,3 månader i VMP-armen (HR = 0,42; 95 % CI: 0,34; 0,51; $p < 0,0001$), motsvarande 58 % minskad risk för sjukdomsprogression eller död hos patienter behandlade med D-VMP.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurva över PFS i studie MMY3007

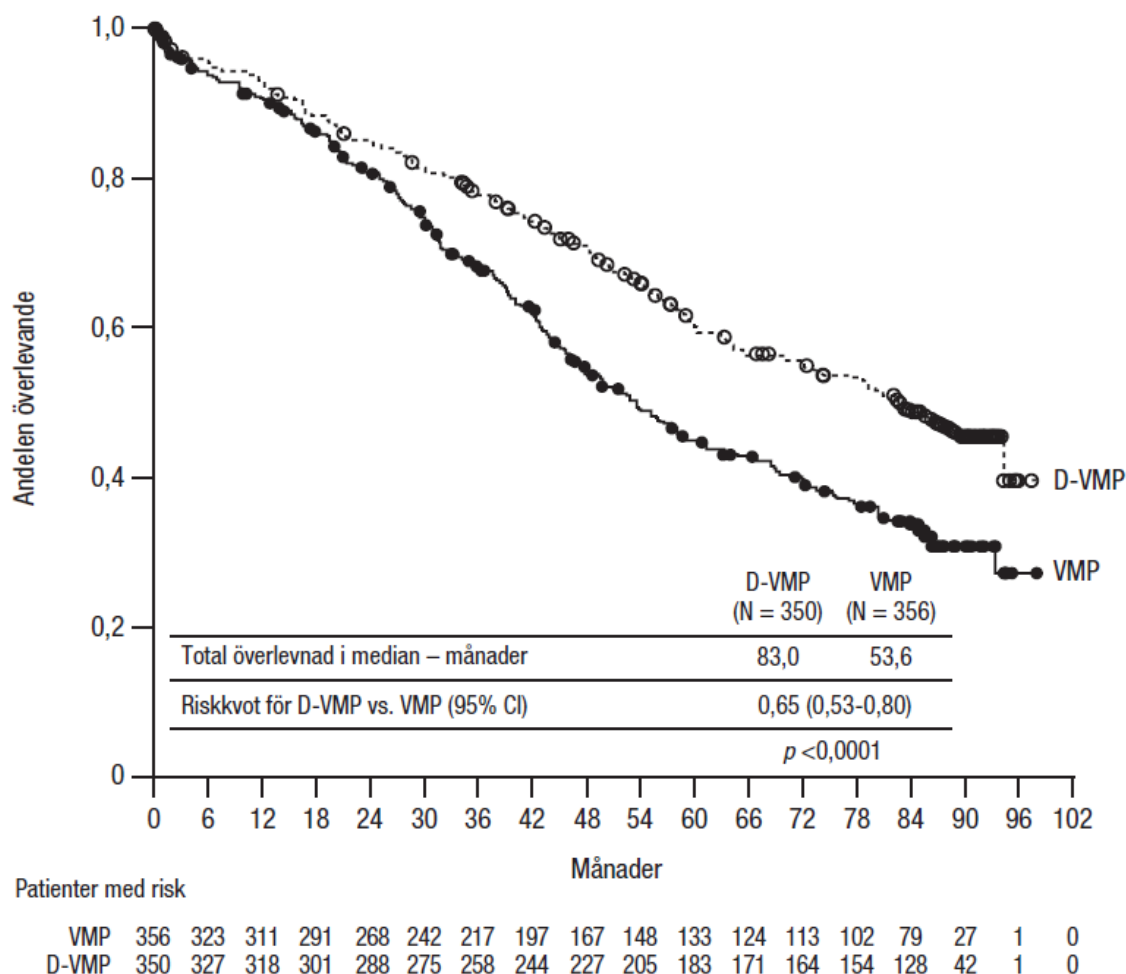


Patienter med risk

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 medianuppföljningstid på 40 månader har D-VMP visat en fördel i OS jämfört med VMP-armen (HR = 0,60; 95 % CI: 0,46; 0,80; $p = 0,0003$), motsvarande 40 % minskad risk för död hos patienter behandlade i D-VMP-armen. Efter en medianuppföljningstid på 87 månader var median-OS 83 månader (95 % CI: 72,5, NE) i D-VMP-armen och 53,6 månader (95 % CI: 46,3, 60,9) i VMP-armen.

Figur 4: Kaplan-Meier-kurva över OS i studie MMY3007



Ytterligare effektresultat från studie MMY3007 presenteras i tabell 8 nedan.

Tabell 8: Ytterligare effektresultat från studie MMY3007^a

	D-VMP (n = 350)	VMP (n = 356)
Total svarsfrekvens (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-värde ^b	< 0,0001	
Stringent komplett respons (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Komplett respons (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Mycket bra partiellt svar (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Partiellt svar (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD-negativ frekvens (95 % CI) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Oddsquot med 95 % CI ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
p-värde ^e	< 0,0001	

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melfalan-prednison; VMP = bortezomib-melfalan-prednison; MRD = minimal kvarvarande sjukdom; CI = konfidensintervall.

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

^b p-värde från Cochran Mantel-Haenszel chitvå-test.

^c Baserat på tröskelvärdet 10^{-5} .

^d En Mantel-Haenszel-uppskattning av den vanliga oddskvoten för stratifierade tabeller används. En oddsquot > 1 indikerar en fördel för D-VMP.

^e p-värde från Fishers exakta test.

Hos dem som svarade på behandlingen var mediantiden till svar 0,79 månader (0,4 till 15,5 månader) i D-VMP-gruppen och 0,82 månader (0,7 till 12,6 månader) i VMP-gruppen. Mediansvarsdurationen

hade inte uppnåtts i D-VMP-gruppen och var 21,3 månader (18,4, ej möjlig att uppskatta) i VMP-gruppen.

En subgruppsanalys utfördes på patienter som var minst 70 år, eller på dem som var 65–69 år med en ECOG-poäng på 2, eller yngre än 65 år med signifikant komorbiditet eller en ECOG-poäng på 2 (D-VMP: n = 273, VMP: n = 270). Effektrésultatet i denna subgrupp överensstämde med den för hela studiepopulationen. I denna subgrupp uppnåddes inte medianen för PFS i D-VMP-gruppen och var 17,9 månader i VMP-gruppen (HR = 0,56; 95 % CI: 0,42; 0,75; p < 0,0001). Den totala svarsfrekvensen var 90 % i D-VMP-gruppen och 74 % i VMP-gruppen (VGPR-frekvens: 29 % i D-VMP-gruppen och 26 % i VMP-gruppen; CR: 22 % i D-VMP-gruppen och 18 % i VMP-gruppen; sCR-frekvens: 20 % i D-VMP-gruppen och 7 % i VMP-gruppen). Säkerhetsresultaten i denna subgrupp överensstämde med resultatet för den totala populationen. Säkerhetsanalysen för subgruppen där patienter med en ECOG-poäng på 2 ingick (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) överensstämde också med den totala populationen.

Kombinationsbehandling med bortezomib, talidomid och dexametason (VTd) hos patienter som är lämpliga för autolog stamcellstransplantation (ASCT)

Studie MMY3006 är en tvådelad, öppen, randomiserad fas III-studie med aktiv kontroll. Del 1 jämförde induktions- och konsolideringsbehandling med DARZALEX 16 mg/kg i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason (D-VTd) med behandling med bortezomib, talidomid och dexametason (VTd) hos patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom lämpliga för ASCT. Konsolideringsfasen av behandlingen påbörjades minst 30 dagar efter ASCT, när patienten hade återhämtat sig tillräckligt och implantationen var fullständig. I del 2 re-randomiserades patienter med minst partiell respons (PR) vid dag 100 efter transplantation i 1:1-förhållande till underhållsbehandling med daratumumab eller endast observation. Hädanefter beskrivs endast resultat från del 1.

Bortezomib administrerades som subkutan injektion eller intravenös injektion i dosen 1,3 mg/m² kroppsytta två gånger i veckan under två veckor (dag 1, 4, 8 och 11) under upprepade 28 dagars (4 veckors) induktionsbehandlingscykler (cykel 1–4) och två konsolideringsbehandlingscykler (cykel 5 och 6) efter påföljande ASCT efter cykel 4. Talidomid administrerades oralt med 100 mg dagligen under de sex bortezomibcyklerna. Dexametason (oralt eller intravenöst) administrerades med 40 mg dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 och 23 under cykel 1 och 2, samt med 40 mg dag 1–2 och 20 mg efterföljande doseringsdagar (dag 8, 9, 15, 16) under cykel 3–4. Dexametason 20 mg administrerades dag 1, 2, 8, 9, 15 och 16 under cykel 5 och 6. Dagarna med DARZALEX-infusion administrerades dexametasondosen intravenöst som premedicinering före infusion. Dos Anpassningar för bortezomib, talidomid och dexametason gjordes enligt tillverkarnas produktresuméer.

Totalt 1 085 patienter randomiserades: 543 till D-VTd-armen och 542 till VTd-armen. De båda behandlingsgrupperna hade liknande demografi och sjukdomsegenskaper vid *baseline*. Medianåldern var 58 (22 till 65) år. Alla patienter var ≤ 65 år: 43 % var i åldersgruppen ≥ 60–65 år, 41 % var i åldersgruppen ≥ 50–60 år och 16 % under 50 år. Majoriteten av patienterna var män (59 %), 48 % hade en ECOG-poäng på 0, 42 % hade en ECOG-poäng på 1 och 10 % hade en ECOG-poäng på 2. Fyrtio procent uppvisade sjukdom i ISS-stadium (*International Staging System*) I, 45 % i ISS-stadium II och 15 % i ISS-stadium III.

Effekten utvärderades genom frekvens av stringent komplett respons (sCR) dag 100 efter transplantation och PFS.

Tabell 9: Effektrésultat från studie MMY3006^a

	D-VTd (n = 543)	VTd (n = 542)	p-värdeb
Svarsbedömning dag 100 efter transplantation			
Stringent komplett respons (sCR)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)	0,0010
CR eller bättre (sCR+CR)	211 (38,9 %)	141 (26,0 %)	< 0,0001
Mycket bra partiellt svar eller bättre (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 %)	
Oddsquot med 95 % CI ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
MRD-negativitet i kombination med CR eller bättre ^c n (%)	183 (33,7 %)	108 (19,9 %)	< 0,0001
95 % CI (%)	(29,7 %; 37,9 %)	(16,6 %; 23,5 %)	
Oddsquot med 95 % CI ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd = daratumumab-bortezomib-talidomid-dexametason; VTd = bortezomib-talidomid-dexametason; MRD = minimal kvarvarande sjukdom; CI = konfidensintervall.

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

^b p-värde från Cochran Mantel-Haenszel chitvå-test.

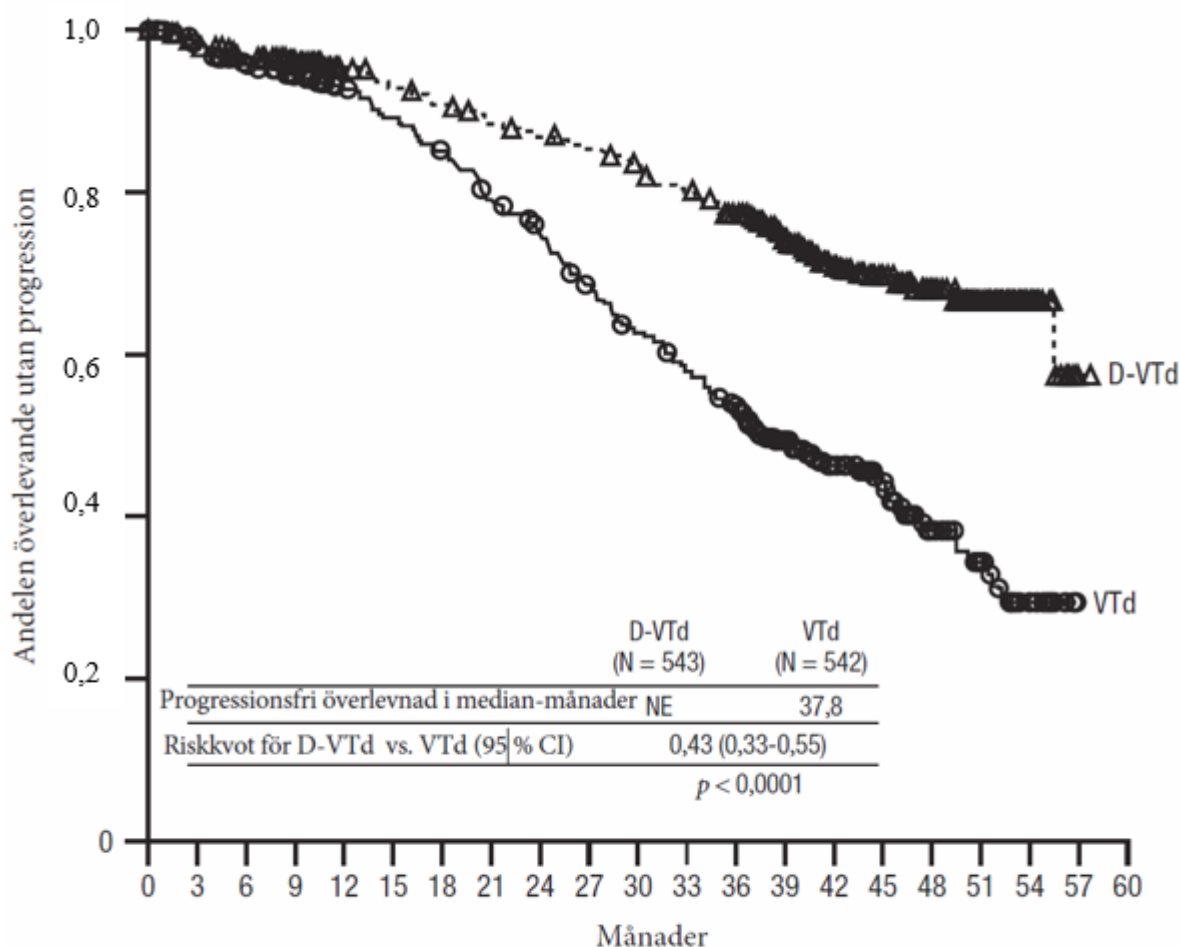
^c Baserat på tröskelvärdet 10^{-5} .

^d Oavsett respons per IMWG.

^e Mantel-Haenszel-uppskattning av den vanliga oddsquoten för stratifierade tabeller används.

Med en medianuppföljningstid på 18,8 månader visade den första analysen av PFS, där patienter som blev randomiserade till underhållsbehandling med daratumumab i den andra randomiseringen utslöts vid dagen för den andra randomiseringen, HR = 0,50; 95 % CI: 0,34; 0,75; p = 0,0005. Resultat av en uppdaterad PFS-analys med en medianuppföljningstid på 44,5 månader där patienter randomiserade till underhållsbehandling med daratumumab i den andra randomiseringen utslöts, visade HR = 0,43; 95 % CI: 0,33; 0,55; p < 0,0001. Median PFS uppnåddes inte i D-VTd-armen och var 37,8 månader i VTd-armen.

Figur 5: Kaplan-Meier-kurva över PFS i studie MMY3006



Patienter med risk

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

Recidiverande/refraktärt multipelt myelom

Monoterapi:

Klinisk effekt och säkerhet för DARZALEX som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, vars tidigare behandling inkluderade en proteasomhämmare och ett immunmodulatoriskt medel och som uppvisat sjukdomsprogression under den senaste behandlingen, visades i två öppna studier.

I studien MMY2002 fick 106 patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom 16 mg/kg DARZALEX till sjukdomsprogression. Patienternas medianålder var 63,5 år (31-84 år), 11 % av patienterna var ≥ 75 år, 49 % var män och 79 % var kaukasier. Patienterna hade genomgått 5 tidigare behandlingslinjer i median. Åttio procent av patienterna hade tidigare genomgått autolog stamcellstransplantation (ASCT). Tidigare behandlingar innefattade bortezomib (99 %), lenalidomid (99 %), pomalidomid (63 %) och karfilzomib (50 %). Vid *baseline* var 97 % av patienterna refraktära mot den sista linjens behandling, 95 % var refraktära mot både en proteasomhämmare (PI) och immunmodulerande medel (IMiD), 77 % var refraktära mot alkylere, 63 % var refraktära mot pomalidomid och 48 % av patienterna var refraktära mot karfilzomib.

Effektresultaten från den i förväg planerade interimspanalysen baserad på den oberoende granskningskommitténs (IRC) bedömning redovisas i tabell 10 nedan.

Tabell 10: IRC-bedömda effektresultat för studie MMY2002

Effekt-endpoint	DARZALEX 16 mg/kg N = 106
Övergripande svarsfrekvens ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95 % CI (%)	31 (29,2) (20,8; 38,9)
Stringent komplett respons (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Komplett respons (CR) [n]	0
Mycket bra partiellt svar (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Partiellt svar (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Klinisk nytta (ORR + MR) [n (%)]	36 (34,0)
Median svarduration [månader (95 % CI)]	7,4 (5,5; NE)
Mediantid till svar [månader (intervall)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Primär effektendpoint (kriterier enligt *International Myeloma Working Group*).
CI = konfidensintervall; NE = ej möjlig att uppskatta; MR = minimalt svar.

Total svarsfrekvens (ORR) i MMY2002 var likartad oavsett typ av tidigare antimyelombehandling. Vid en uppdatering av överlevnad med en medianuppföljningstid på 14,7 månader var medianen för OS 17,5 månader (95 % CI: 13,7; ej möjlig att uppskatta).

I studien GEN501 fick 42 patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom 16 mg/kg DARZALEX till sjukdomsprogression. Patienternas medianålder var 64 år (44-76 år), 64 % var män och 76 % var kaukasier. Patienterna i studien hade genomgått 4 tidigare behandlingslinjer i median. Sjuttiofyra procent av patienterna hade genomgått ASCT. Tidigare behandlingar inkluderade bortezomib (100 %), lenalidomid (95 %), pomalidomid (36 %) och karfilzomib (19 %). Vid *baseline* var 76 % av patienterna refraktära mot den sista linjens behandling, 64 % var refraktära mot både en PI och IMiD, 60 % var refraktära mot alkylere, 36 % var refraktära mot pomalidomid och 17 % av patienterna var refraktära mot karfilzomib.

En förhandsplanerad interimanalys visade att behandling med daratumumab vid en dos på 16 mg/kg ledde till en ORR på 36 % med 5 % CR och 5 % VGPR. Mediantid till svar var 1 månad (0,5-3,2). Median svarduration uppnåddes inte (95 % CI: 5,6 månader; ej möjlig att uppskatta).

Vid en uppdatering av överlevnad med en medianuppföljningstid på 15,2 månader uppnåddes inte median OS (95 % CI: 19,9 månader; ej möjlig att uppskatta), med 74 % av patienterna fortfarande i livet.

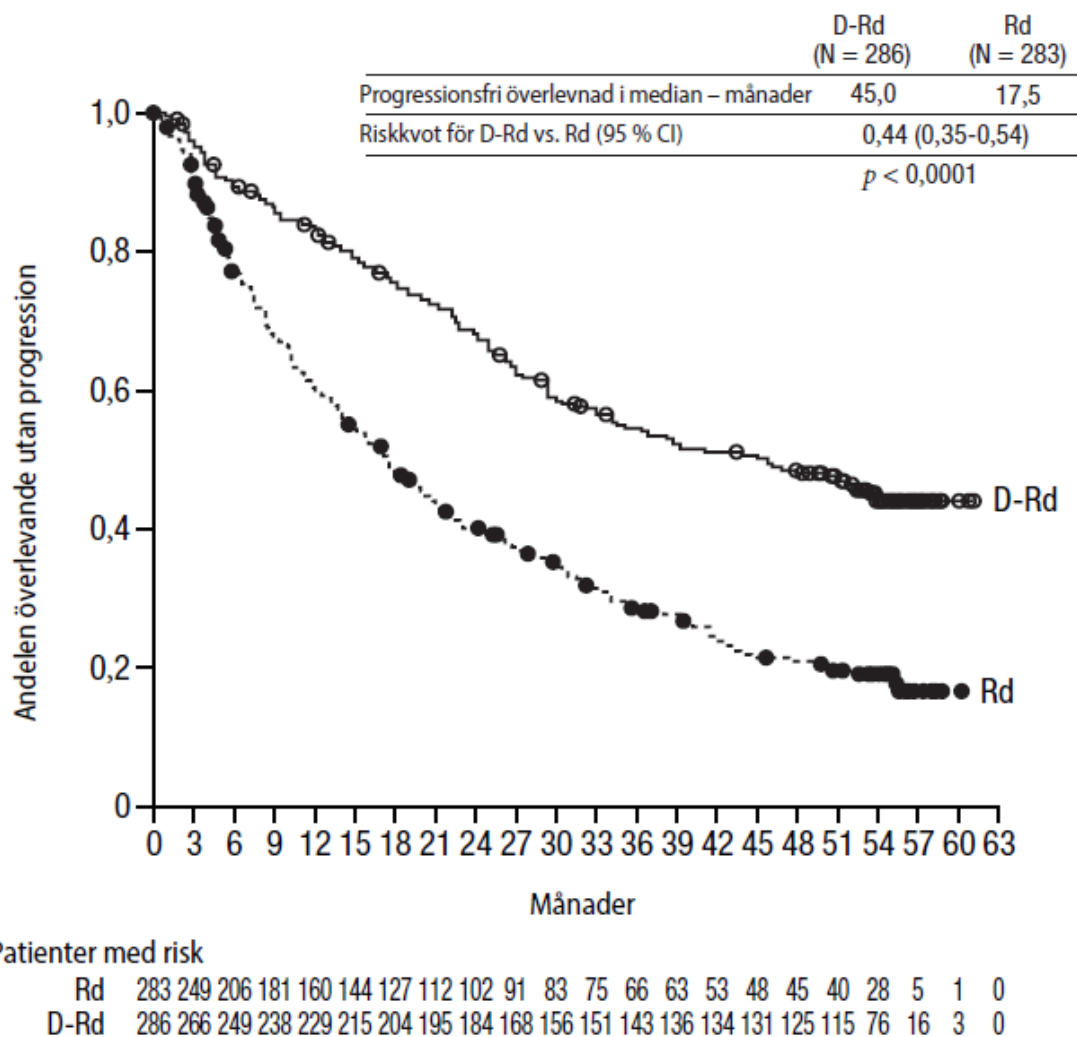
Kombinationsbehandling med lenalidomid

I studie MMY3003, en öppen, randomiserad, fas III-studie med aktiv kontroll, jämfördes behandling med DARZALEX 16 mg/kg i kombination med lenalidomid och dexametason i låg dos (DRd) med behandling med lenalidomid och dexametason i låg dos (Rd) hos patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom som genomgått minst en tidigare behandling. Lenalidomid (25 mg oralt en gång dagligen under dag 1–21 i upprepade 28-dagarscykler [4-veckor]) gavs tillsammans med dexametason i låg dos 40 mg/vecka (eller en reducerad dos på 20 mg/vecka till patienter > 75 år eller med ett BMI < 18,5). På dagar med DARZALEX-infusion gavs 20 mg av dexametasonsdosen som premedicinering före infusionen, och den återstående dosen gavs dagen efter infusionen. Behandlingen fortsatte i studiens båda armar tills sjukdomen progredierade eller tills oacceptabel toxicitet.

Totalt 569 patienter randomiserades; 286 till DRd-armen och 283 till Rd-armen. DARZALEX-armen och kontrollarmen hade liknande demografi och sjukdomsegenskaper vid *baseline*. Medianåldern bland patienterna var 65 år (34 till 89 år) och 11 % var ≥ 75 år. Majoriteten av patienterna (86 %) hade fått PI tidigare, 55 % av patienterna hade fått IMiD tidigare, varav 18 % av patienterna hade fått lenalidomid tidigare, och 44 % av patienterna hade fått både PI och IMiD tidigare. Vid *baseline* var 27 % av patienterna refraktära mot den senaste behandlingslinjen. Arton procent (18 %) av patienterna var refraktära mot enbart en PI och 21 % var refraktära mot bortezomib. Patienter som var refraktära mot lenalidomid exkluderades från studien.

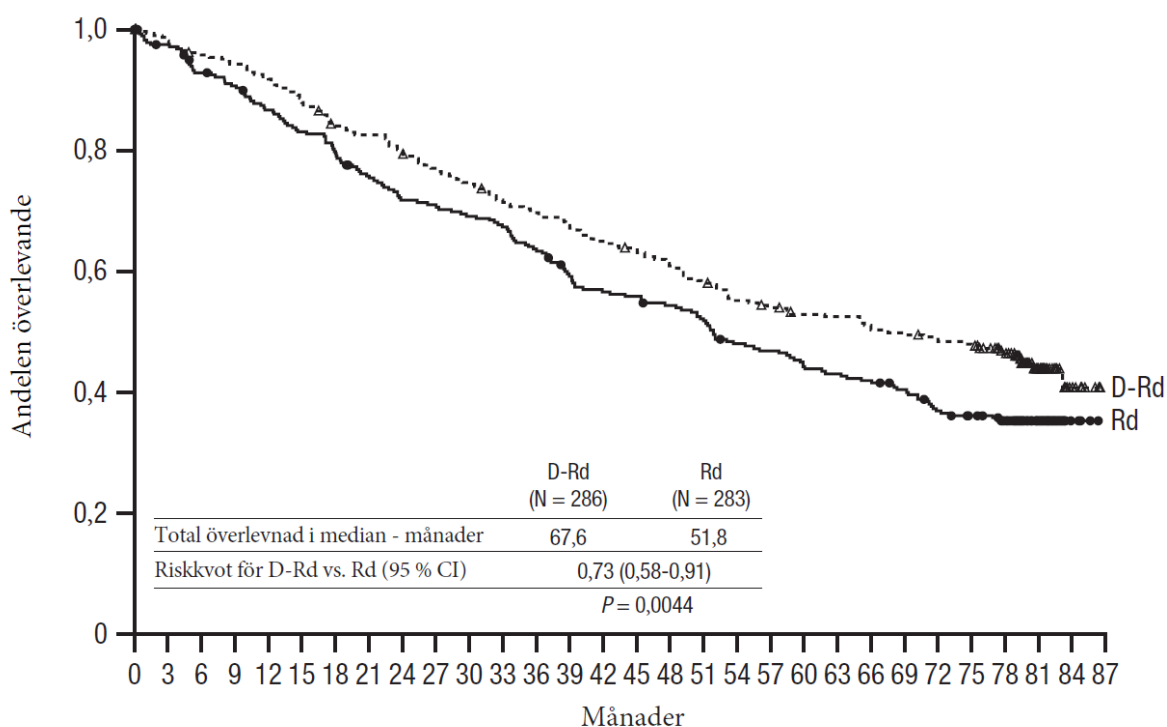
Med en medianuppföljningstid på 13,5 månader visade den primära analysen av PFS i studie MMY3003 en förbättring i DRd-armen jämfört med Rd-armen; medianen för PFS hade inte uppnåtts i DRd-armen och var 18,4 månader i Rd-armen (HR = 0,37, 95 % CI: 0,27; 0,52; $p < 0,0001$). Resultat från en uppdaterad PFS-analys efter en medianuppföljningstid på 55 månader fortsatte att visa en förbättring av PFS för patienter i DRd-armen jämfört med Rd-armen. Medianen för PFS var 45,0 månader i DRd-armen och 17,5 månader i Rd-armen (HR = 0,44; 95 % CI: 0,35; 0,54; $p < 0,0001$), motsvarande 56 % minskad risk för sjukdomsprogression eller död hos patienter behandlade med DRd (se figur 6).

Figur 6: Kaplan-Meier-kurva för PFS i studie MMY3003



Efter en medianuppföljningstid på 80 månader har DRd visat en fördel i OS jämfört med Rd-armen (HR = 0,73; 95 % CI: 0,58; 0,91; $p = 0,0044$). Medianen för OS var 67,6 månader i DRd-armen och 51,8 månader i Rd-armen.

Figur 7: Kaplan-Meier-kurva över OS i studie MMY3003



Patienter med risk

Rd	283	273	258	251	239	229	220	206	196	194	189	184	174	160	153	151	145	138	127	124	117	114	111	105	95	90	81	31	4	0
D-Rd	286	277	271	266	260	250	236	231	222	215	207	198	193	186	180	175	168	160	151	147	141	140	136	133	130	127	111	40	8	0

Ytterligare effektresultat från studie MMY3003 visas i tabell 11 nedan.

Tabell 11: Ytterligare effektresultat från studie MMY3003

Antal patienter som kunde utvärderas för svar	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Total svarsfrekvens (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-värde ^a	< 0,0001	
Stringent komplett respons (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Komplett respons (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Mycket bra partiellt svar (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Partiellt svar (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Mediantid till svar [månader (95 % CI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Mediansvarsduration [månader (95 % CI)]	NE (NE; NE)	17,4 (17,4; NE)
MRD-negativ frekvens (95 % CI) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Oddsquot med 95 % CI ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
p-värde ^d	< 0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-dexametason; Rd = lenalidomid-dexametason; MRD = minimal kvarvarande sjukdom; CI = konfidensintervall; NE = ej möjlig att uppskatta.

^a p-värde från Cochran Mantel-Haenszel chitvå-test.

^b Baserat på *intent-to-treat*-populationen och ett gränsvärde på 10^{-5} .

^c Mantel-Haenszel-uppskattning av den vanliga oddsquoten används. En oddsquot > 1 indikerar en fördel för DRd.

^d p-värdet kommer från Fishers exakta test.

Kombinationsbehandling med bortezomib

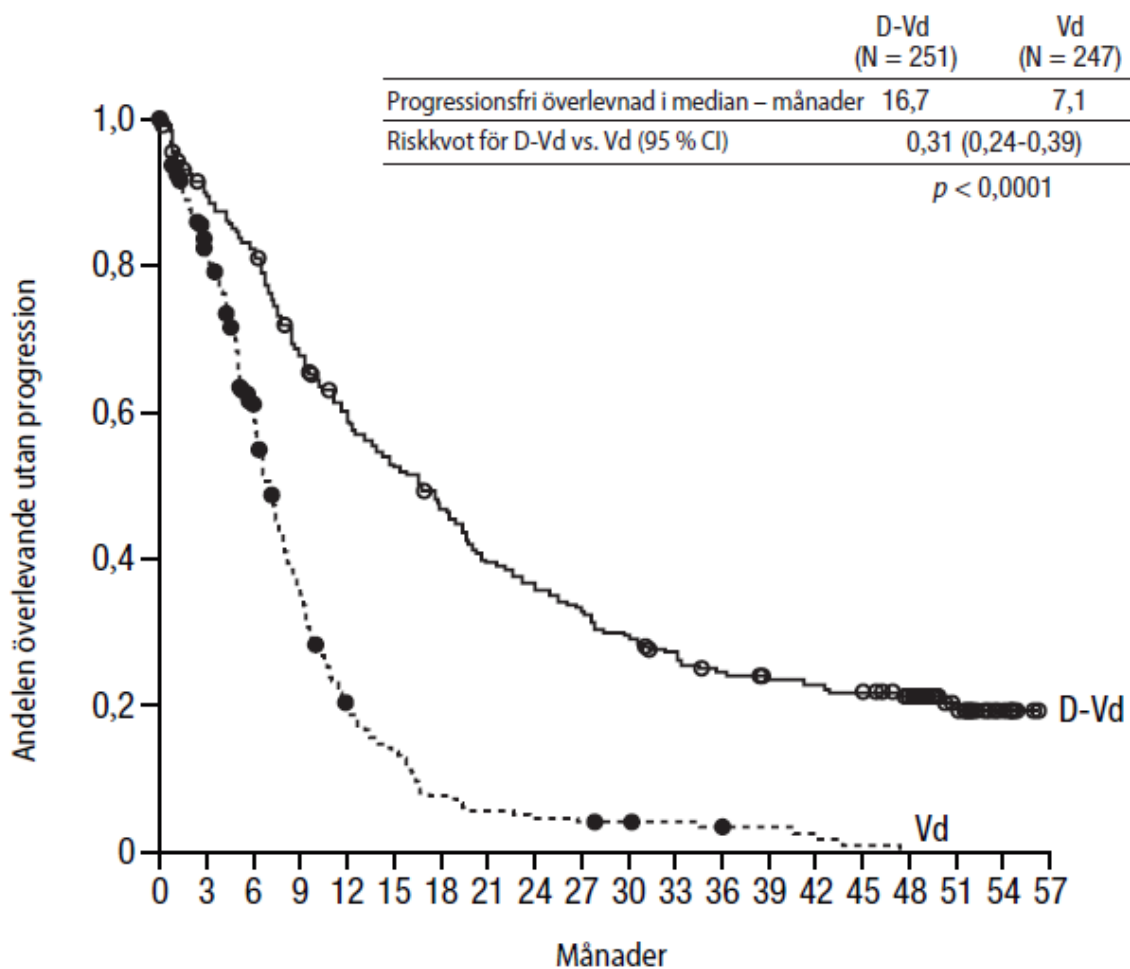
I studie MMY3004, en öppen, randomiserad, fas III-studie med aktiv kontroll, undersöktes behandling med DARZALEX 16 mg/kg i kombination med bortezomib och dexametason (DVd) jämfört med behandling med bortezomib och dexametason (Vd) hos patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom som fått behandling minst en gång tidigare. Bortezomib administrerades genom subkutan injektion eller intravenös injektion med dosen 1,3 mg/m² kroppsyta två gånger i veckan under två veckor (dag 1, 4, 8 och 11) under upprepade 21 dagars behandlingscykler (3 veckor) i totalt

8 cykler. Dexametason administrerades oralt med dosen 20 mg dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 och 12 under var och en av de 8 cyklerna med bortezomib (80 mg/vecka under två av tre veckor av bortezomibcykeln) eller en reducerad dos på 20 mg/vecka för patienter > 75 år, BMI < 18,5, patienter med bristfälligt kontrollerad diabetes mellitus eller tidigare intolerans mot steroidbehandling. På dagarna med DARZALEX-infusion administrerades 20 mg av dexametasondosen som premedicinering före infusionen. DARZALEX-behandlingen fortsatte tills sjukdomen progredierade eller tills dess att oacceptabel toxicitet uppnåts.

Totalt 498 patienter randomiserades; 251 till DVd-armen och 247 till Vd-armen. DARZALEX-armen och kontrollarmen hade liknande demografi och sjukdomsegenskaper vid *baseline*. Patienternas medianålder var 64 år (30 till 88 år) och 12 % var ≥ 75 år. Sextionio procent (69 %) av patienterna hade fått PI tidigare (66 % fick bortezomib) och 76 % av patienterna hade fått IMiD (42 % fick lenalidomid). Vid *baseline* var 32 % av patienterna refraktära mot den föregående behandlingslinjen. Trettiofyra procent (33 %) av patienterna var refraktära mot endast en IMiD, och 28 % var refraktära mot lenalidomid. Patienter som var refraktära mot bortezomib exkluderades från studien.

Med en medianuppföljningstid på 7,4 månader visade den primära analysen av PFS i studie MMY3004 en förbättring i DVd-armen jämfört med Vd-armen; medianen för PFS hade inte uppnåtts i DVd-armen och var 7,2 månader i Vd-armen (HR [95 % CI]: 0,39 [0,28; 0,53]; p-värde < 0,0001). Resultat från en uppdaterad PFS-analys efter en medianuppföljningstid på 50 månader fortsatte att visa en förbättring av PFS för patienter i DVd-armen jämfört med Vd-armen. Medianen för PFS var 16,7 månader i DVd-armen och 7,1 månader i Vd-armen (HR [95 % CI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-värde < 0,0001), motsvarande 69 % minskad risk för sjukdomsprogression eller död hos patienter behandlade med DVd jämfört med Vd (se figur 8).

Figur 8: Kaplan-Meier-kurva för PFS i studie MMY3004

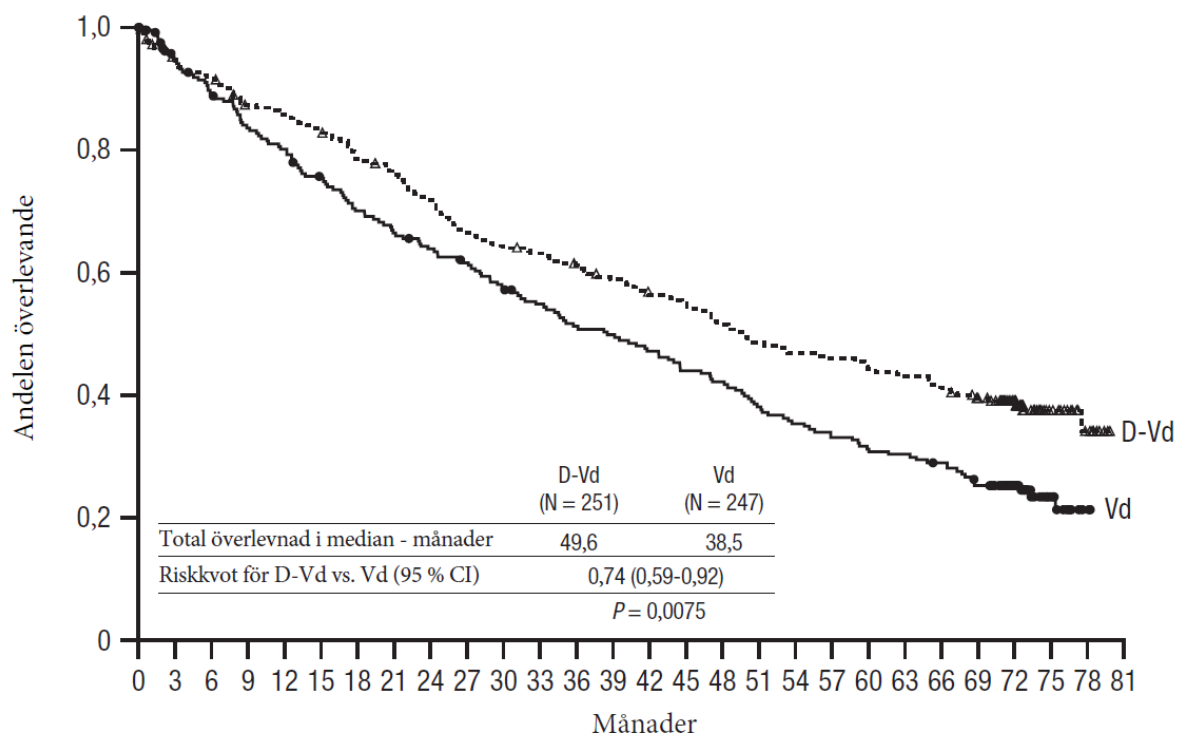


Patienter med risk

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

Efter en medianuppföljningstid på 73 månader har DVd visat en fördel i OS jämfört med Vd-armen (HR = 0,74; 95 % CI: 0,59; 0,92; $p = 0,0075$). Medianen för OS var 49,6 månader i DVd-armen och 38,5 månader i Vd-armen.

Figur 9: Kaplan-Meier-kurva över OS i studie MMY3004



Patienter med risk

Vd	247	219	206	192	184	172	159	151	144	138	129	121	113	110	104	97	93	84	78	73	68	67	63	54	34	13	2	0
D-Vd	251	231	225	211	207	201	189	182	172	159	154	150	144	138	132	128	120	113	109	107	103	100	96	88	54	24	9	0

Ytterligare effektresultat från studie MMY3004 visas i tabell 12 nedan.

Tabell 12: Ytterligare effektresultat från studie MMY3004

Antal patienter som kunde utvärderas för svar	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Total svarsfrekvens (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-värde ^a	< 0,0001	
Stringent komplett respons (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Komplett respons (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Mycket bra partiellt svar (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Partiellt svar (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Mediantid till svar [månader (spännvidd)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Mediansvarsduration [månader (95 % CI)]	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
MRD-negativ frekvens (95 % CI) ^b	8,8 % (5,6 %; 13,0 %)	1,2 % (0,3 %; 3,5 %)
Oddsquot med 95 % CI ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
p-värde ^d	0,0001	

DVd = daratumumab- bortezomib-dexametason; Vd = bortezomib-dexametason; MRD = minimal kvarvarande sjukdom; CI = konfidensintervall; NE = ej möjligt att uppskatta.

^a p-värde från Cochran Mantel-Haenszel chitvå-test.

^b Baserat på *intent-to-treat*-populationen och ett gränsvärde på 10^{-5} .

^c Mantel-Haenszel-uppskattning av den vanliga oddsquoten används. En oddsquot > 1 indikerar en fördel för DVd.

^d p-värdet kommer från Fishers exakta test.

Kardiell elektrofysiologi

Då daratumumab är ett stort protein är en direkt interaktion med jonkanaler mindre trolig. Effekten av daratumumab på QTc-intervallet utvärderades i en öppen studie på 83 patienter (studie GEN501) med recidiverande och refraktärt multipelt myelom efter infusioner med daratumumab (4 till 24 mg/kg). Linjära, blandade PK-PD-analyser indikerade att det inte blev någon större ökning av det genomsnittliga QTcF-intervallet (dvs. större än 20 ms) vid daratumumab C_{max} .

Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för DARZALEX för alla grupper av den pediatriiska populationen för multipelt myelom (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för daratumumab efter intravenös administrering av daratumumab som monoterapi utvärderades hos patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom i dosnivåer på 0,1-24 mg/kg.

I kohorterna som fick 1-24 mg/kg steg maximal serumkoncentration (C_{max}) efter den första dosen ungefärligen proportionellt mot dosen, och distributionsvolymen var samstämmig med initial distribution till plasmacompartiment. Efter den sista veckovisa infusionen steg C_{max} mer än proportionellt, i likhet med målmedierad läkemedelsdisposition. Ökningen av AUC var mer än dosproportionell och clearance (CL) minskade med ökande dos. Dessa observationer tyder på att CD38 kan bli mättat vid högre doser varefter effekterna av målbindningsclearance minimeras och clearance för daratumumab närmar sig linjärt clearance för endogent IgG1. Clearance minskade också med upprepade doser vilket kan ha samband med en minskad tumörbörda.

Terminal halveringstid ökar med ökad dos och med upprepad dosering. Medelvärdet (standardavvikelse [SD]) för den uppskattade terminala halveringstiden för daratumumab efter den första dosen på 16 mg/kg var 9 (4,3) dygn. Den uppskattade terminala halveringstiden för daratumumab ökade efter den sista dosen på 16 mg/kg, men det finns inte tillräckligt med data för en tillförlitlig uppskattning. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys var medelvärdet (SD) för halveringstiden förknippad med icke-specifik linjär eliminering cirka 18 (9) dagar. Detta är den terminala halveringstid som kan förväntas vid fullständig mättnad av målmedierad clearance och upprepad dosering av daratumumab.

Vid slutet av perioden med veckovis dosering enligt det rekommenderade schemat för monoterapi och med den rekommenderade dosen på 16 mg/kg var medelvärdet (SD) för serum- C_{max} 915 (410,3) mikrog/ml, cirka 2,9 gånger högre än efter den första infusionen. Medelvärdet (SD) för serumkoncentrationen före dosering (trågvärdet) vid slutet av perioden med veckovis dosering var 573 (331,5) mikrog/ml.

Fyra populationsfarmakokinetiska analyser utfördes för att beskriva de farmakokinetiska egenskaperna hos daratumumab och utvärdera påverkan av kovariater på dispositionen av daratumumab hos patienter med multipelt myelom: analys 1 (n = 223) med patienter som fick DARZALEX som monoterapi medan analys 2 (n = 694), analys 3 (n = 352) och analys 4 (n = 355) genomfördes med patienter med multipelt myelom som fick kombinationsbehandlingar med daratumumab. Analys 2 omfattade 694 patienter (n = 326 för lenalidomid-dexametason, n = 246 för bortezomib-dexametason, n = 99 för pomalidomid-dexametason, n = 11 för bortezomib-melfalan-prednison och n = 12 för bortezomib-talidomid-dexametason), analys 3 omfattade 352 patienter (bortezomib-melfalan-prednison) och analys 4 omfattade 355 patienter (lenalidomid-dexametason).

Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen av daratumumab som monoterapi (analys 1) uppnås steady-state för daratumumab cirka 5 månader in i perioden med dosering var 4:e vecka (vid den 21:a infusionen), och medelvärdet (SD) för kvoten mellan C_{max} vid steady-state och C_{max} efter den första dosen var 1,6 (0,5). Medelvärdet (SD) för den centrala distributionsvolymen är 56,98 (18,07) ml/kg.

Tre ytterligare populationsfarmakokinetiska analyser (analys 2, analys 3 och analys 4) genomfördes med patienter med multipelt myelom som fick daratumumab i kombinationsbehandlingar. Profilererna för koncentrationen av daratumumab över tid var liknande efter monoterapi och

kombinationsbehandlingar. Medelvärde för den uppskattade slutliga halveringstiden som förknippas med linjär eliminering var cirka 15–23 dagar.

Baserat på de fyra populationsfarmakokinetiska analyserna (analys 1–4) identifierades kroppsvikt som en statistiskt signifikant kovariat för daratumumab-clearance. Därför är dosering baserad på kroppsvikt en lämplig doseringsstrategi för patienter med multipelt myelom.

Simulering av daratumumabs farmakokinetik utfördes för alla rekommenderade doseringsscheman hos 1 309 patienter med multipelt myelom. Simuleringsresultaten bekräftade att uppdelad dosering och enkeldosering av den första dosen ger liknande farmakokinetik, med undantag för den farmakokinetiska profilen på behandlingens första dag.

Särskilda populationer

Ålder och kön

Baserat på fyra enskilda populationsfarmakokinetiska analyser (1–4) med patienter som fick daratumumab som monoterapi eller i olika kombinationsbehandlingar (analys 1–4) hade ålder (31–93 år) ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för daratumumab, och exponeringen för daratumumab var likartad mellan yngre (< 65 år, n = 518) och äldre (≥ 65 till < 75 år, n = 761; ≥ 75 år, n = 334) patienter.

Kön påverkade inte exponeringen för daratumumab i en kliniskt relevant grad i de populationsfarmakokinetiska analyserna.

Nedsatt njurfunktion

Inga formella studier med daratumumab har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Fyra enskilda populationsfarmakokinetiska analyser utfördes baserat på befintliga njurfunktionsdata för patienter som fick daratumumab som monoterapi eller i olika kombinationsbehandlingar (analys 1–4) och omfattade totalt 441 patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance [CrCL] ≥ 90 ml/min), 621 med lätt nedsatt njurfunktion (CrCL < 90 och ≥ 60 ml/min), 523 med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCL < 60 och ≥ 30 ml/min) och 27 med kraftigt nedsatt njurfunktion eller terminal njursvikt (CrCL < 30 ml/min). Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i exponeringen för daratumumab observerades mellan patienter med nedsatt njurfunktion och dem med normal njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga formella studier med daratumumab har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Det är osannolikt att förändringar av leverfunktionen skulle ha någon effekt på elimineringen av daratumumab eftersom IgG1-molekyler såsom daratumumab inte metaboliseras i levern. Fyra enskilda populationsfarmakokinetiska analyser utfördes med patienter som fick daratumumab som monoterapi eller i olika kombinationsbehandlingar (analys 1–4) och omfattade totalt 1 404 patienter med normal leverfunktion (totalt bilirubin [TB] och aspartataminotransferas [ASAT] ≤ den övre normalgränsen [ULN]), 189 patienter med lätt nedsatt leverfunktion (TB 1,0 x till 1,5 x ULN eller ASAT > ULN) och 8 patienter med måttligt (TB > 1,5 x till 3,0 x ULN; n = 7), eller kraftigt nedsatt (TB > 3,0 x ULN; n = 1) leverfunktion. Inga kliniskt betydelsefulla skillnader observerades i exponering för daratumumab mellan patienter med nedsatt leverfunktion och de med normal leverfunktion.

Etnicitet

Baserat på fyra enskilda populationsfarmakokinetiska analyser med patienter som fick antingen daratumumab som monoterapi eller i olika kombinationsbehandlingar (analys 1–4) var exponeringen för daratumumab likartad mellan vita (n = 1 371) och icke-vita (n = 242) individer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska data härrör från studier med daratumumab på schimpanser och med en surrogatantikropp mot CD38 på cynomolgusapor. Inga studier avseende kronisk toxicitet har utförts.

Karcinogenicitet och mutagenitet

Inga djurstudier har utförts för att fastställa de potentiella karcinogena effekterna hos daratumumab.

Reproduktionstoxikologi

Inga djurstudier har utförts för att utvärdera de potentiella effekterna av daratumumab på reproduktion eller utveckling.

Fertilitet

Inga djurstudier har utförts för att fastställa eventuella effekter av daratumumab på fertilitet hos män eller kvinnor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin
L-histidinhydrokloridmonohydrat
L-metionin
Polysorbat 20
Sorbitol (E420)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor

3 år.

Efter spädning

Ur en mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart såvida inte öppnings/spädningsmetoden eliminerar risken för mikrobiologisk kontaminering. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser användarens ansvar och får inte överstiga 24 timmar vid kylskåpsbetingelser (2 °C - 8 °C) i skydd från ljus, följt av 15 timmar (inklusive infusionstiden) i rumstemperatur (15 °C - 25 °C) och rumsbelysning. Vid förvaring i kylskåp, låt lösningen nå omgivningstemperatur innan administrering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml koncentrat i en injektionsflaska av typ I-glas med elastomerpropp och en aluminiumförslutning med flip-off-knapp, innehållande 100 mg daratumumab. Förpackningsstorlek 1 injektionsflaska.

20 ml koncentrat i en injektionsflaska av typ I-glas med elastomerpropp och en aluminiumförslutning med flip-off-knapp, innehållande 400 mg daratumumab. Förpackningsstorlek 1 injektionsflaska.

DARZALEX tillhandahålls också som en insättningsförpackning innehållande 11 injektionsflaskor: (6 x 5 ml injektionsflaskor + 5 x 20 ml injektionsflaskor).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.

Bered infusionsvätskan med aseptisk teknik enligt följande:

- Beräkna dosen (mg), erforderlig total volym (ml) DARZALEX-lösning och antalet DARZALEX injektionsflaskor som krävs baserat på patientens vikt.
- Kontrollera att DARZALEX-lösningen är färglös till gul. Använd ej om det finns ogenomskinliga partiklar, missfärgning eller andra främmande partiklar.
- Använd aseptisk teknik och töm ut en lika stor volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning från infusionspåsen/behållaren som den erforderliga volymen DARZALEX-lösning.
- Dra upp erforderlig volym DARZALEX-lösning och späd till lämplig volym genom att tillsätta den till infusionspåsen/behållaren med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (se avsnitt 4.2). Infusionspåsar/behållarna måste vara av polyvinylklorid (PVC), polypropen/polypropylen (PP), polyetylen (PE) eller polyolefinblandning (PP+PE). Späd under lämpliga aseptiska förhållanden. Kassera eventuellt oanvänt läkemedel i injektionsflaskan.
- Vänd försiktigt påsen/behållaren uppochnär för att blanda lösningen. Skaka inte.
- Granska parenterala läkemedel avseende partiklar eller missfärgningar innan administrering. Eftersom daratumumab är ett protein kan det bildas mycket små, genomskinliga till vita proteinhaltiga partiklar i den utspädda lösningen. Använd ej om det finns synliga ogenomskinliga partiklar, missfärgningar eller främmande partiklar.
- Eftersom DARZALEX inte innehåller något konserveringsmedel ska den utspädda lösningen administreras inom 15 timmar (inklusive infusionstiden) vid rumstemperatur (15 °C - 25 °C) och i rumsbelysning.
- Om den spädda lösningen inte används omedelbart kan den innan administrering förvaras i upp till 24 timmar vid kylskåpsbetingelser (2 °C - 8 °C) och i skydd mot ljus. Får ej frysas. Vid förvaring i kylskåp, låt lösningen nå omgivningstemperatur innan administrering.
- Administrera den utspädda lösningen genom intravenös infusion med ett infusionsset med en flödesregulator och ett sterilt, icke-pyrogen, lågproteinbindande in-line-filter av polyetersulfon (PES) (porstorlek 0,22 eller 0,2 µm). Infusionsset av polyuretan (PU), polybutadien (PBD), PVC, PP eller PE måste användas.
- DARZALEX får inte ges samtidigt med andra läkemedel i samma intravenösa infart.
- Spara inte några oanvända rester av infusionen för återanvändning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1101/001
EU/1/16/1101/002

EU/1/16/1101/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 maj 2016

Datum för den senaste förnyelsen: 6 januari 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

04/2025

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.