

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

DARZALEX 1 800 mg injektionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 15 ml injektionsflaska med injektionsvätska, lösning innehåller 1 800 mg daratumumab (120 mg daratumumab per ml).

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

### Hjälpämne med känd effekt

Varje 15 ml injektionsflaska med injektionsvätska, lösning innehåller 735,1 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är klar till opaliserande, färglös till gul.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Multipelt myelom

DARZALEX är indicerat:

- 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.
- i kombination med pomalidomid och dexametason för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått en tidigare behandling innehållande en proteasomhämmare och lenalidomid och var refraktära mot lenalidomid, eller de som har fått minst två tidigare behandlingar med lenalidomid och en proteasomhämmare och har uppvisat sjukdomsprogression under eller efter den sista behandlingen (se avsnitt 5.1).
- 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.

#### Lätt immunglobulinkedja (AL)-amyloidos

DARZALEX är indicerat i kombination med cyklofosamid, bortezomib och dexametason för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad systemisk AL-amyloidos.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

DARZALEX subkutan beredning är inte avsedd för intravenös administrering och ska endast ges som en subkutan injektion i de rekommenderade doserna.

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

Det är viktigt att kontrollera injektionsflaskornas etiketter för att säkerställa att korrekt beredning (intravenös eller subkutan beredning) och dos ges till patienten enligt ordination.

För patienter som i nuläget får daratumumab intravenös beredning, kan DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion användas som ett alternativ till den intravenösa daratumumabberedningen med början vid nästa planerade dos.

För att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner (IRR) ska profylaktisk medicinering ges såväl före som efter injektionen med daratumumab. Se nedan "Rekommenderade samtidiga läkemedel" och avsnitt 4.4.

### Dosering

#### *Multipelt myelom*

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

Den rekommenderade dosen är 1 800 mg DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion administrerad under cirka 3-5 minuter i enlighet med följande doseringsschema i tabell 1.

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

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

<sup>a</sup> Första dosen vid dos varannan vecka ges vecka 9.

<sup>b</sup> 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 injektionsvätska, lösning för subkutan injektion 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 1 800 mg DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion administrerad under cirka 3-5 minuter 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 <sup>a</sup>	var tredje vecka (totalt 16 doser)
Vecka 55 och framåt tills sjukdomsprogression <sup>b</sup>	var fjärde vecka

- <sup>a</sup> Första dosen vid dos var tredje vecka ges vecka 7.  
<sup>b</sup> 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 injektionsvätska, lösning för subkutan injektion finns i avsnitt 5.1.

Doseringschema 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 1 800 mg DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion administrerad under cirka 3-5 minuter 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 <sup>a</sup>	varannan vecka (totalt 4 doser)
Avbryt för högdoskemoterapi och ASCT		
Konsolidering	Vecka 1 till 8 <sup>b</sup>	varannan vecka (totalt 4 doser)

<sup>a</sup> Första dosen vid dos varannan vecka ges vecka 9.

<sup>b</sup> 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 injektionsvätska, lösning för subkutan injektion finns i avsnitt 5.1 och i produktresumén för respektive produkt.

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

Den rekommenderade dosen är 1 800 mg DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion administrerad under cirka 3-5 minuter 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 <sup>a</sup>	var tredje vecka (totalt 5 doser)
Vecka 25 och framåt tills sjukdomsprogression <sup>b</sup>	var fjärde vecka

<sup>a</sup> Första dosen vid dos var tredje vecka ges vecka 10.

<sup>b</sup> 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 injektionsvätska, lösning för subkutan injektion finns i avsnitt 5.1 och produktresumén för respektive produkt.

### *AL-amyloidos*

#### Doseringsschema i kombination med bortezomib, cyklofosfamid och dexametason (regim med 4-veckorscykel)

Den rekommenderade dosen är 1 800 mg DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion administrerad under cirka 3-5 minuter i enlighet med följande doseringsschema i tabell 5.

**Tabell 5: Doseringsschema för DARZALEX för AL-amyloidos i kombination med bortezomib, cyklofosfamid och dexametason (VCD); (dosregim med 4-veckorscykel)<sup>a</sup>**

Vecka	Schema
Vecka 1 till 8	en gång i veckan (totalt 8 doser)
Vecka 9 till 24 <sup>b</sup>	varannan vecka (totalt 8 doser)
Vecka 25 och framåt tills sjukdomsprogression <sup>c</sup>	var fjärde vecka

<sup>a</sup> I den kliniska studien gavs DARZALEX tills sjukdomsprogression eller i maximalt 24 cykler (~ 2 år) från första dos med studiebehandling.

<sup>b</sup> Första dos vid dosering varannan vecka ges vecka 9.

<sup>c</sup> Första dos vid dosering var fjärde vecka ges vecka 25.

Information om dos och doseringsschema för läkemedel som administreras samtidigt med DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion finns i avsnitt 5.1 och i respektive produktresumé.

#### *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.

I kliniska studier krävdes ingen modifiering av hastighet eller dos av DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion för att hantera IRR.

#### Rekommenderade samtidiga läkemedel

##### *Premedicinering före injektion*

För att minska risken för IRR ska alla patienter erhålla premedicinering (oral eller intravenös) 1-3 timmar före varje administrering av DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion, enligt följande:

- Kortikosteroid (långverkande eller medellångverkande)
  - Monoterapi:  
Metylprednisolon 100 mg eller motsvarande. Efter den andra injektionen kan kortikosteroiddosen reduceras till 60 mg metylprednisolon.
  - Kombinationsbehandling:  
Dexametason 20 mg (eller motsvarande) administrerat före varje injektion av DARZALEX injektionsvätska lösning för subkutan injektion. När dexametason är den bakgrundsregimspecifika kortikosteroiden, fungerar dexametasondosen istället som premedicinering de dagar då DARZALEX administreras (se avsnitt 5.1). Ytterligare bakgrundsregimspecifika kortikosteroider (t.ex. prednison) ska inte tas på samma dagar som DARZALEX administreras, när patienter har fått dexametason (eller liknande) som premedicinering.
- Antipyretika (paracetamol 650 till 1 000 mg).
- Antihistamin (oralt eller intravenöst difenhydramin 25–50 mg eller motsvarande).

### *Läkemedel efter injektion*

Efter injektion ska läkemedel för att minska 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 injektion (med början dagen efter injektionen).
- Kombinationsbehandling:  
Överväg administrering med oralt metylprednisolon i låg dos ( $\leq 20$  mg) eller motsvarande dagen efter DARZALEX-injektionen. Om en bakgrundsregimspecifik kortikosteroid (t.ex. dexametason, prednison) administreras dagen efter DARZALEX-injektionen behövs eventuellt inte några ytterligare läkemedel efter injektionen (se avsnitt 5.1).

Om patienten inte upplever några omfattande IRR efter de första tre injektionerna kan eftermedicinering med kortikosteroider (exklusive kortikosteroider som används som bakgrundsregim) sättas ut.

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

### *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. Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Äldre*

Ingen dosjustering anses nödvändig (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrik population*

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

#### *Kroppsvikt (> 120 kg)*

Ett begränsat antal patienter med kroppsvikt > 120 kg har studerats med en fast dos (1 800 mg) DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion och effekten hos dessa patienter har inte fastställts. I nuläget kan ingen dosjustering baserat på vikt rekommenderas (se avsnitt 4.4. och 5.2).

### Administreringssätt

DARZALEX subkutan beredning är inte avsedd för intravenös administrering och ska endast ges som subkutan injektion i de rekommenderade doserna. Anvisningar om särskilda försiktighetsåtgärder före administrering finns i avsnitt 6.6.

För att förhindra att nålen täpps till ska den hypodermiska injektionsnålen eller det subkutana infusionssetet monteras på sprutan precis före injektion.

**Injicera 15 ml DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion i den subkutana vävnaden i buken cirka 7,5 cm till höger eller vänster om naveln under cirka 3-5 minuter.**

Eftersom det inte finns tillgängliga data, ska inte DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion injiceras på andra ställen på kroppen.

Växla injektionsställen för injektioner som ges efter varandra.

DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion ska aldrig injiceras i områden med röd, blånad, öm eller hård hud eller områden med ärrbildning.

Pausa injektionen eller sänk injektionshastigheten om patienten upplever smärta. Om smärtan inte lindras vid en långsammare injektion, kan ett andra injektionställe på motsatt sida av buken väljas för administrering av den kvarvarande dosen.

Under behandling med DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion ska inte andra läkemedel för subkutan användning administreras på samma ställe som DARZALEX.

### **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 injektionsvätska, lösning för subkutan injektion kan orsaka svåra och/eller allvarliga IRR, inklusive anafylaktiska reaktioner. I kliniska studier upplevde cirka 9 % (74/832) patienter en IRR. De flesta IRR uppkom efter den första injektionen och var av grad 1-2. IRR som uppkom vid efterföljande injektioner sågs hos 1 % av patienterna (se avsnitt 4.8).

Mediantiden till debut av IRR efter DARZALEX-injektion var 3,2 timmar (intervall 0,15-83 timmar). Majoriteten av IRR uppkom på behandlingsdagen. Fördröjda IRR uppkom hos 1 % av patienterna.

Tecken och symtom på IRR kan inkludera luftvägssymptom, såsom nästäppa, hosta, halsirritation, allergisk rinit, väsande andning samt pyrexia, bröstsmärta, klåda, frossa, kräkningar, illamående, hypotoni och dimsyn. Allvarliga reaktioner har förekommit, inklusive bronkospasm, hypoxi, dyspné, hypertoni, takykardi och okulära biverkningar (inklusive koroidal effusion, akut myopi och akut trångvinkelglaukom) (se avsnitt 4.8).

Patienter ska premediceras med antihistaminer, antipyretika och kortikosteroider samt övervakas och få råd avseende IRR, särskilt under och efter den första och andra injektionen. Om en anafylaktisk reaktion eller livshotade (grad 4) reaktion uppkommer ska lämplig akutvård sättas in omedelbart. Behandlingen med DARZALEX ska omedelbart och permanent sättas ut (se avsnitt 4.2 och 4.3).

För att minska risken för fördröjda IRR ska orala kortikosteroider administreras till alla patienter efter DARZALEX-injektion (se avsnitt 4.2). Patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom i anamnesen kan kräva ytterligare eftermedicinering för att hantera andningskomplikationer. Eftermedicinering med t.ex. kort- eller långverkande bronkodilatorer och inhaleda kortikosteroider ska övervägas till patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom. Om okulära symtom uppträder, avbryt behandlingen 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. Hos patienter med låg kroppsvikt som fick DARZALEX subkutan beredning observerades högre frekvenser av neutropeni, men detta var inte förknippat med högre frekvenser av allvarliga infektioner. 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-administreringen. 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 $\kappa$ -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 $\kappa$ -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.

### Kroppsvikt (> 120 kg)

Det finns en risk för minskad effekt med DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion hos patienter med kroppsvikt > 120 kg (se avsnitt 4.2 och 5.2).

## Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller sorbitol (E420). Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

Daratumumab är en monoklonal IgG1 $\kappa$ -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 med daratumumab intravenös eller subkutan beredning och lenalidomid, pomalidomid, talidomid, bortezomib, melfalan, prednison, karfilzomib, cyklofosamid 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 IgG $\kappa$ -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. Djuurstudier 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 bröstmjölk.

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 ( $\geq 20\%$  av patienterna) med daratumumab (alla svårighetsgrader inkluderade; antingen intravenösa eller subkutana beredningar) vid administrering antingen som monoterapi eller i kombinationsbehandling var IRR, trötthet, illamående, diarré, förstoppning, pyrex, hosta, neutropeni, trombocytopeni, anemi, perifert ödem, perifer sensorisk neuropati och övre luftvägsinfektion. Allvarliga biverkningar var pneumoni, bronkit, övre luftvägsinfektion, sepsis, lungödem, influensa, pyrex, dehydrering, diarré, förmaksflimmer och synkope.

Säkerhetsprofilen för den subkutan beredningen av DARZALEX liknade den för den intravenösa beredningen, bortsett från en lägre förekomst av IRR. I fas-III-studien MMY3012 var neutropeni den enda biverkning som rapporterades med  $\geq 5\%$  högre frekvens för DARZALEX subkutan beredning jämfört med intravenös daratumumab (grad 3 eller 4: 13 % respektive 8 %).

#### Tabell över biverkningar

Tabell 6 sammanfattar de biverkningar som uppträdde hos patienter som fick DARZALEX subkutan beredning eller intravenös beredning av daratumumab.

Data återspeglar exponering för DARZALEX subkutan beredning (1 800 mg) hos 639 patienter med multipelt myelom. Data inkluderar 260 patienter från en aktivt kontrollerad fas III-studie (MMY3012) som fick DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion som monoterapi och 149 patienter från en aktivt kontrollerad fas-III-studie (MMY3013) som fick DARZALEX subkutan beredning i kombination med pomalidomid och dexametason (D-Pd). Data återspeglar dessutom tre öppna kliniska studier i vilka patienterna fick DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion antingen som monoterapi ( $n = 31$ , MMY1004 och MMY1008) eller i kombination (MMY2040) med antingen bortezomib, melfalan och prednison (D-VMP,  $n = 67$ ), lenalidomid och dexametason (D-Rd,  $n = 65$ ) eller bortezomib, lenalidomid och dexametason (D-VRd,  $n = 67$ ). Dessutom återspeglar data exponeringen av 193 patienter med nyligen diagnostiserad AL-amylodios från en fas-III-studie med aktiv kontroll (AMY3001) i vilken patienter fick DARZALEX subkutan beredning i kombination med bortezomib, cyklofosamid och dexametason (D-VCD).

Säkerhetsdata återspeglar också exponering för intravenöst daratumumab (16 mg/kg) hos 2 324 patienter med multipelt myelom, inkluderande 1 910 patienter som fick intravenöst daratumumab i kombination med bakgrundsregimer och 414 patienter som fick intravenöst daratumumab som monoterapi. Biverkningar efter marknadsintroduktion är också inkluderade.

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 och AL-amyloidos behandlade med intravenöst daratumumab eller subkutant daratumumab**

Organsystemklass	Biverkning	Frekvens	Incidens (%)	
			Alla grader	Grad 3-4
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion <sup>a</sup>	Mycket vanliga	37	2
	Pneumoni <sup>a</sup>		17	10
	Bronkit <sup>a</sup>		14	1
	Urinvägsinfektion	Vanliga	6	1
	Influensa		4	1 <sup>#</sup>
	Sepsis <sup>a</sup>		4	3
	Covid-19 <sup>g</sup>		7	4
	Cytomegalovirusinfektion <sup>a</sup>	Mindre vanliga	< 1	< 1 <sup>#</sup>
Reaktivering av hepatit B-virus <sup>a</sup>	< 1		< 1	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni <sup>a</sup>	Mycket vanliga	39	33
	Trombocytopeni <sup>a</sup>		29	17
	Anemi <sup>a</sup>		27	12
	Lymfopeni <sup>a</sup>		14	11
	Leukopeni <sup>a</sup>		11	6
Immunsystemet	Hypogammaglobulinemi <sup>a</sup>	Vanliga	2	< 1 <sup>#</sup>
	Anafylaktisk reaktion <sup>b</sup>	Sällsynta	-	-
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Mycket vanliga	10	1
	Hyperglykemi	Vanliga	6	3
	Hypokalcemi		5	1
	Dehydrering		2	1 <sup>#</sup>
Psykiatriska tillstånd	Insomni	Mycket vanliga	15	1 <sup>#</sup>
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati	Mycket vanliga	26	3
	Huvudvärk		10	< 1 <sup>#</sup>
	Yrsel	Vanliga	9	< 1 <sup>#</sup>
	Parestesi		9	< 1
	Synkope		3	2 <sup>#</sup>
Hjärtat	Förmaksflimmer	Vanliga	3	1
Blodkärl	Hypertoni <sup>a</sup>	Vanliga	9	4
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta <sup>a</sup>	Mycket vanliga	21	< 1 <sup>#</sup>
	Dyspné <sup>a</sup>		18	2
	Lungödem <sup>a</sup>	Vanliga	1	< 1
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanliga	29	4
	Förstoppning		28	1
	Illamående		22	1 <sup>#</sup>
	Kräkningar		14	1 <sup>#</sup>
	Pankreatit <sup>a</sup>	Vanliga	1	< 1
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	Mycket vanliga	10	1 <sup>#</sup>
	Klåda	Vanliga	6	< 1 <sup>#</sup>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta	Mycket vanliga	16	2
	Muskelspasmer		11	< 1 <sup>#</sup>
	Artralgi		10	< 1 <sup>#</sup>
	Muskuloskeletal bröstsmärta	Vanliga	6	< 1 <sup>#</sup>
Allmänna symtom och/eller symtom vid	Trötthet	Mycket vanliga	23	4
	Perifert ödem <sup>a</sup>		22	1

<b>administreringsstället</b>	Pyrexia		21	1
	Asteni		18	2
	Frossa	Vanliga	8	< 1 <sup>#</sup>
	Reaktioner vid injektionsstället <sup>d,e</sup>		8	0
<b>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	Infusionsrelaterade reaktioner <sup>c</sup>			
	Daratumumab intravenöst <sup>f</sup>	Mycket vanliga	39	5
	Daratumumab subkutan <sup>e</sup>	Vanliga	9	1 <sup>#</sup>

<sup>#</sup> Ingen grad 4.

<sup>a</sup> Anger grupperade termer.

<sup>b</sup> Biverkningar efter marknadsintroduktionen.

<sup>c</sup> Infusionsrelaterade reaktioner inkluderar termer som av prövarna bestämts vara relaterade till infusionen/injektionen med daratumumab.

<sup>d</sup> Reaktioner vid injektionsstället inkluderar termer fastställda av prövaren som relaterade till injektion av daratumumab.

<sup>e</sup> Frekvens endast baserad på studier av daratumumab subkutan (n = 832).

<sup>f</sup> Frekvens endast baserad på studier av daratumumab intravenöst (n = 2 324).

Anm: Baserat på 3 156 patienter med multipelt myelom och AL-amylidos behandlade med daratumumab intravenöst eller daratumumab subkutan.

<sup>g</sup> 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.

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Infusionsrelaterade reaktioner (IRR)*

I kliniska prövningar (monoterapi och kombinationsbehandlingar; n = 832) med DARZALEX subkutan beredning var incidensen IRR av alla grader 8,2 % vid den första injektionen av DARZALEX (1 800 mg, vecka 1), 0,4 % vid injektion i vecka 2, och 1,1 % vid efterföljande injektioner. IRR av grad 3 sågs hos 0,8 % av patienterna. Inga patienter hade IRR av grad 4.

Tecken och symtom på IRR kan inkludera luftvägssymptom såsom nästäppa, hosta, halsirritation, allergisk rinit, väsande andning samt pyrexia, bröstsmärta, klåda, frossa, kräkningar, illamående, dimsyn och hypotoni. Allvarliga reaktioner har förekommit, inklusive bronkospasm, hypoxi, dyspné, hypertoni, takykardi och okulära biverkningar (inklusive koroidal effusion, akut myopi och akut trångvinkelglaukom) (se avsnitt 4.4).

### *Reaktioner vid injektionsstället*

I kliniska studier (n = 832) med DARZALEX subkutan beredning var incidensen av alla grader av reaktioner vid injektionsstället 7,7 %. Det var inga reaktioner vid injektionsstället av grad 3 eller 4. De vanligaste (> 1 %) reaktionerna vid injektionsstället var erytem.

### *Infektioner*

Hos patienter med multipelt myelom som fick daratumumab som monoterapi, var den totala incidensen av infektioner likartad mellan DARZALEX subkutan beredning (52,9 %) och grupper som fick intravenös beredning daratumumab (50,0 %). Infektioner av grad 3 eller 4 förekom med liknande frekvens för DARZALEX subkutan beredning (11,7 %) och intravenöst daratumumab (14,3 %). De flesta infektioner var hanterbara och ledde sällan till utsättning av behandling. Pneumoni var den mest frekvent rapporterade infektionen av 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 fatal utgång orsakades primärt av pneumoni och sepsis.

Hos patienter med multipelt myelom som fick kombinationsbehandling med intravenöst daratumumab rapporterades följande:

Grad 3 eller 4 infektioner:

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 %.

Grad 5 (fatala) infektioner:

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 %.

Hos patienter med multipelt myelom som fick DARZALEX subkutan beredning i kombinationsbehandling rapporterades följande:

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

Grad 5 (fatala) infektioner: DPd: 5 %, Pd: 3 %.

Förkortningar: D = daratumumab; Vd = bortezomib-dexametason; Rd = lenalidomid-dexametason;

Pd = pomalidomid-dexametason; VMP = bortezomib-melfalan-prednison; VTd = bortezomib-talidomid-dexametason.

Hos patienter med AL-amyloidos som fick DARZALEX subkutan beredning i kombinationsbehandling, rapporterades följande:

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

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

Förkortningar: D = daratumumab; VCd = bortezomib-cyklofosamid-dexametason

### *Hemolys*

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

### *Hjärtproblem och AL-amyloidos-relaterad kardiomyopati*

Majoriteten av patienterna i AMY3001 hade AL-amyloidos-relaterad kardiomyopati vid *baseline* (D-VCd 72 % jämfört med VCd 71 %). Hjärtproblem av grad 3 eller 4 inträffade hos 11 % av D-VCd-patienterna jämfört med 10 % av VCd-patienter, medan allvarliga hjärtproblem inträffade hos 16 % av D-VCd-patienterna jämfört med 13 % hos VCd-patienterna. Allvarliga hjärtproblem som inträffade hos  $\geq 2\%$  av patienterna inkluderade hjärtsvikt (D-VCd 6,2 % jämfört med VCd 4,3 %), hjärtstillestånd (D-VCd 3,6 % jämfört med VCd 1,6 %) och förmaksflimmer (D-VCd 2,1 % jämfört med VCd 1,1 %). Alla D-VCd patienter som fick svåra eller dödliga hjärtproblem hade AL-amyloidos-relaterad kardiomyopati vid *baseline*. Den längre genomsnittliga behandlingstiden i D-VCd-gruppen jämfört med VCd-gruppen (9,6 månader respektive 5,3 månader) ska tas i beaktande när frekvensen av hjärtproblem jämförs mellan de två behandlingsgrupperna. Exponeringsjusterade incidenser (antal patienter med händelse per 100 patientmånader i riskzon) av totala hjärtproblem av grad 3 eller 4 (1,2 jämfört med 2,3), hjärtsvikt (0,5 jämfört med 0,6), hjärtstillestånd (0,1 jämfört med 0,0) och förmaksflimmer (0,2 jämfört med 0,1) var jämförbara mellan D-VCd-gruppen och VCd-gruppen.

Med en medianuppföljningstid på 11,4 månader berodde total dödlighet (D-VCd 14 % jämfört med VCd 15 %) i båda behandlingsgrupperna i studien AMY3001 främst på amyloidos-relaterad kardiomyopati.

### 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 patienter med en ECOG-poäng på 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) i överensstämmelse med säkerhetsanalysen för den totala populationen (se avsnitt 5.1).

### *Äldre patienter*

Av de 3 549 patienter som fick daratumumab (n = 832 subkutan; n = 2 717 intravenöst) vid den rekommenderade dosen var 38 % från 65 till yngre än 75 år och 16 % 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 = 1 976) var de vanligaste allvarliga biverkningarna som oftare förekom hos äldre ( $\geq 65$  år) pneumoni och sepsis. Bland patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation (n = 777) var den vanligaste

allvarliga biverkningen som oftare förekom hos äldre ( $\geq 75$  år) pneumoni. Bland patienter med nyligen diagnostiserad AL-amyloidosis (n = 193) var pneumoni den vanligaste allvarliga biverkan, som förekommer mer frekvent hos äldre ( $\geq 65$  år).

#### 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](http://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.

### 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 symptomatisk 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.

DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion innehåller rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20). rHuPH20 verkar lokalt och övergående genom att bryta ner hyaluronsyra ([HA], en naturligt förekommande glykosaminoglykan som finns i hela kroppen) i den extracellulära matrixen i det subkutana utrymmet, genom att klyva länken mellan de två sockerarter (N-acetylglukosamin och glukuronsyra) som HA utgörs av. rHuPH20 har en halveringstid i huden på mindre än 30 minuter. Hyaluronsyra-nivåerna i subkutan vävnad återgår till de normala inom 24 till 48 timmar, på grund av den snabba biosyntesen av hyaluronsyra.

### Verkningsmekanism

Daratumumab är en human monoklonal IgG1 $\kappa$ -antikropp (mAb) som binder till CD38-protein som uttrycks på ytan hos celler vid en rad olika hematologiska maligniteter, inklusive klonala plasmaceller vid multipelt myelom och AL-amyloidosis, likväl hos andra celltyper och vävnader. 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, antikropsberoende cellmedierad cytotoxicitet och antikropsberoende cellulär fagocytos hos maligniteter som uttrycker CD38. En undergrupp av myeloida suppressorceller (CD38+MDSC), regulatoriska T-celler (CD38+T<sub>regs</sub>) och B-celler

(CD38+B<sub>regs</sub>) 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 cyklasenzymaktiviteten 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<sup>dim</sup>) i perifert helblod och benmärg observerades vid daratumumab-behandling. Basalnivåerna av NK-celler uppvisade dock inget samband med det kliniska svaret.

### Immunogenicitet

Hos patienter med multipelt myelom och AL-amyloidos som fick subkutan daratumumab som monoterapi och i kombination i kliniska studier utvecklade mindre än 1 % av patienterna behandlingsorsakade anti-daratumumab-antikroppar.

Hos patienter med multipelt myelom och AL-amyloidos var incidensen av behandlingsuppkomna icke-neutraliserande anti-rHuPH20-antikroppar 7,3 % (55/750) hos patienter som antingen fick DARZALEX subkutan beredning som monoterapi eller DARZALEX subkutan beredning som kombinationsbehandling. Anti-rHuPH20-antikropparna tycktes inte ha någon påverkan på exponeringen av daratumumab. Den kliniska relevansen av utveckling av anti-daratumumab- eller anti-rHuPH20-antikroppar efter behandling med DARZALEX subkutan beredning är inte känd.

### Klinisk erfarenhet av DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion (subkutan beredning)

#### *Monoterapi – recidiverande/refraktärt multipelt myelom*

MMY3012, en öppen, randomiserad non-inferiority fas III-studie som jämförde effekt och säkerhet för behandling med DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion (1 800 mg) med intravenöst (16 mg/kg) daratumumab hos patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom som hade fått minst 3 tidigare behandlingslinjer inklusive en proteasomhämmare (PI) och ett immunmodulerande medel (IMiD) eller som var dubbelrefraktär mot en PI och ett IMiD. Behandlingen fortsatte till oacceptabel toxicitet eller sjukdomsprogression uppkom.

Totalt 522 patienter randomiserades: 263 till gruppen med DARZALEX subkutan beredning och 259 till gruppen med intravenöst daratumumab. Demografin vid *baseline* och sjukdomsegenskaper var likartade mellan de två behandlingsgrupperna. Median patientålder var 67 år (intervall: 33-92 år), 55 % var män och 78 % var kaukasier. Median patientvikt var 73 kg (intervall: 29-138 kg). Patienterna hade fått en median på 4 tidigare behandlingslinjer. Totalt 51 % av patienterna hade tidigare genomgått autolog stamcellstransplantation (ASCT), 100 % av patienterna hade tidigare behandlats med både PIs och IMiDs, och de flesta patienter var refraktära mot en tidigare systemisk behandling, inklusive både PIs och IMiDs (49 %).

Studien uppfyllde sina co-primära endpoints för total svarsfrekvens (ORR) med svarskriterier från IMWG (tabell 7) och maximal C<sub>dalvärde</sub> vid fördoseringscykel 3 dag 1 (se avsnitt 5.2).

**Tabell 7: Viktiga resultat från studie MMY3012**

	<b>Subkutan daratumumab (n = 263)</b>	<b>Intravenöst daratumumab (n = 259)</b>
<b>Primär endpoint</b>		
Total svarsrekvens (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) <sup>a</sup>	108 (41,1 %)	96 (37,1 %)
95 % CI (%)	(35,1 %; 47,3 %)	(31,2 %; 43,3%)
Svarsfrekvenskvot (95 % CI) <sup>b</sup>		1,11 (0,89; 1,37)
CR eller bättre, n (%)	5 (1,9 %)	7 (2,7 %)
Mycket bra partiellt svar (VGPR)	45 (17,1 %)	37 (14,3 %)
Partiellt svar (PR)	58 (22,1 %)	52 (20,1 %)
<b>Sekundär endpoint</b>		
Frekvens av infusionsrelaterad reaktion, n (%) <sup>c</sup>	33 (12,7 %)	89 (34,5 %)
Progressionsfri överlevnad, månader		
Median (95 % CI)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Riskkvot (95% CI)		0,99 (0,78; 1,26)

<sup>a</sup> Baserad på *intent-to-treat*-populationen.

<sup>b</sup> p-värde < 0,0001 från *Farrington-Manning*-test för *non-inferiority*-hypotes.

<sup>c</sup> Baserad på säkerhetspopulation. p-värde < 0,0001 från Cochran-Mantel-Haenszel chitvå-test.

Efter en medianuppföljningstid på 29,3 månader var median-OS 28,2 månader (95 % CI: 22,8, NE) i DARZALEX-armen med subkutan formulering och 25,6 månader (95 % CI: 22,1, NE) i den intravenösa daratumumab-armen.

Säkerhets- och toleransresultat, inklusive patienter med låg vikt, överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för DARZALEX subkutan beredning och intravenöst daratumumab.

Resultat från *modified-CTSQ*, ett patientrapporterat frågeformulär som bedömer patientens nöjdhet med behandlingen, visade att patienter som fick DARZALEX subkutan formulering var nöjdare med behandlingen jämfört med patienter som fick intravenöst daratumumab. Öppna studier är dock föremål för bias.

#### *Kombinationsbehandlingar vid multipelt myelom*

MMY2040 var en öppen studie som utvärderade effekt och säkerhet för DARZALEX subkutan formulering 1 800 mg:

- i kombination med bortezomib, melfalan och prednison (D-VMP) hos patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom som inte är lämpliga för transplantation. Bortezomib administrerades som subkutan injektion med dosen 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta två gånger i veckan vid vecka 1, 2, 4 och 5 under den första 6-veckorscykeln (cykel 1; 8 doser), följt av administrering en gång i veckan vid vecka 1, 2, 4 och 5 under åtta ytterligare 6-veckorscykler (cykel 2-9; 4 doser per cykel). Melfalan 9 mg/m<sup>2</sup> och prednison 60 mg/m<sup>2</sup> administrerades oralt dag 1 till 4 i de nio 6-veckorscyklerna (cykel 1-9). Behandling med DARZALEX subkutan beredning fortsatte till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppkom.
- i kombination med lenalidomid och dexametason (D-Rd) till patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom. Lenalidomid (25 mg en gång dagligen oralt dag 1-21 av upprepade 28-dagars [4 veckor] cykler) gavs med lågdos dexametason 40 mg/vecka (eller en reducerad dos på 20 mg/vecka till patienter > 75 år eller BMI < 18,5). Behandlingen med DARZALEX subkutan beredning fortsatte till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppkom.
- i kombination med bortezomib, lenalidomid och dexametason (D-VRd) till patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom och som är lämpliga för transplantation. Bortezomib administrerades som subkutan injektion med dosen 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta två gånger i veckan vid vecka 1 och 2. Lenalidomid administrerades oralt med dosen 25 mg en gång dagligen dag 1-14; lågdos dexametason administrerades med dosen 40 mg/vecka i 3-veckorscykler. Total behandlingslängd var 4 cykler.

Totalt 199 patienter (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67) inkluderades. Effektergebnat fastställdes med datoralgoritm med kriterier från IMWG. Studien uppfyllde dess primära endpoint ORR för D-VMP och D-Rd och primär endpoint VGPR eller bättre för D-VRd (se tabell 8).

**Tabell 8: Effektergebnat från studie MMY2040**

	<b>D-VMP (n = 67)</b>	<b>D-Rd (n = 65)</b>	<b>D-VRd (n = 67)</b>
Övergripande svarsfrekvens (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) <sup>a</sup>	60 (89,6 %)	61 (93,8 %)	65 (97,0 %)
90 % CI(%)	(81,3 %; 95,0 %)	(86,5 %; 97,9 %)	(90,9 %; 99,5 %)
Stringent komplett respons (sCR)	13 (19,4 %)	12 (18,5 %)	6 (9,0 %)
Komplett respons (CR)	19 (28,4 %)	13 (20,0 %)	5 (7,5 %)
Mycket bra partiellt svar (VGPR)	20 (29,9 %)	26 (40,0 %)	37 (55,2 %)
Partiellt svar (PR)	8 (11,9 %)	10 (15,4 %)	17 (25,4 %)
VGPR eller bättre (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-melfalan-prednison; D-Rd = Daratumumab-lenalidomid-dexametason;

D-VRd = Daratumumab-bortezomib-lenalidomid-dexametason; Daratumumab = DARZALEX subkutan beredning;

CI = konfidensintervall.

<sup>a</sup> Baserat på behandlade patienter.

#### *Kombinationsbehandling med pomalidomid och dexametason (Pd)*

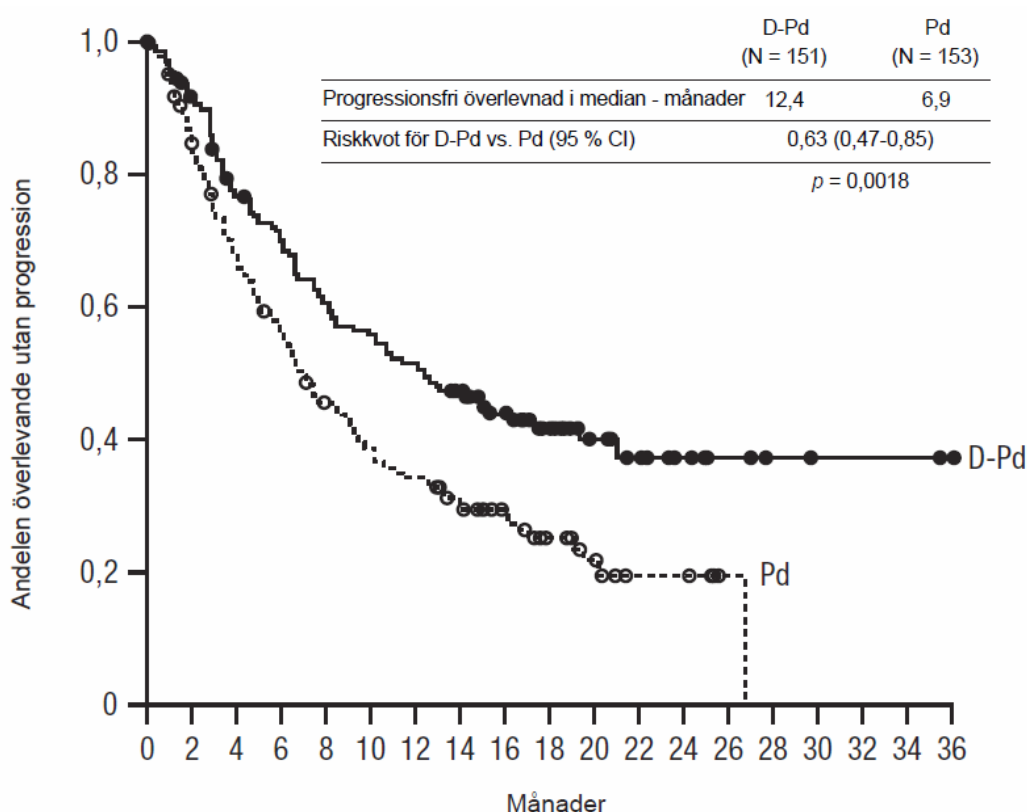
Studie MMY3013 var en öppen, randomiserad fas III-studie med aktiv kontroll som jämförde behandling med DARZALEX subkutan beredning (1 800 mg) i kombination med pomalidomid och lågdos dexametason (D-Pd) mot behandling med pomalidomid och lågdos dexametason (Pd) hos patienter med multipelt myelom som hade fått minst en tidigare behandlingslinje med lenalidomid och en proteasomhämmare (PI). Pomalidomid (4 mg oralt en gång dagligen på dag 1-21 i upprepade 28-dagars [4 veckors] cykler) gavs tillsammans med lågdos oralt eller intravenöst dexametason 40 mg/vecka (eller en reducerad dos på 20 mg/vecka till patienter > 75 år). På administreringsdagen för subkutan DARZALEX gavs 20 mg av dexametasondos som premedicinering, och resten gavs dagen efter administreringen. Hos patienter med en reducerad dexametasondos gavs hela dosen på 20 mg som premedicinering före den subkutana DARZALEX-beredningen. Dosjusteringar för pomalidomid och dexametason gjordes enligt tillverkarens forskrivningsinformation. Behandlingen pågick i båda grupperna till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Totalt 304 patienter randomiserades: 151 till D-Pd-gruppen och 153 till Pd-gruppen. Patienter med dokumenterad sjukdomsprogression under eller efter den senaste regimen inkluderades i studien. Patienter som hade utslag  $\geq$  grad 3 vid tidigare behandling exkluderades i enlighet med pomalidomids produktresumé. Demografi och sjukdomskaraktetiska vid *baseline* var lika mellan de två grupperna. Medianåldern var 67 år (intervall: 35 till 90 år), 18 % var  $\geq$  75 år, 53 % var män, och 89 % kaukasier. Patienterna hade i median fått 2 tidigare behandlingslinjer. Alla patienter hade tidigare fått behandling med en proteasomhämmare (PI) och lenalidomid, och 56 % av patienterna hade tidigare genomgått stamcellstransplantation (ASCT). Nittiosex procent (96 %) av patienterna fick tidigare behandling med bortezomib. Majoriteten av patienterna var refraktära mot lenalidomid (80 %), en PI (48 %), eller både en immunomodulator och en PI (42 %). Elva procent av patienterna hade fått 1 tidigare behandlingslinje; alla var refraktära mot lenalidomid och 32,4 % var refraktära mot både lenalidomid och en PI. Effekten utvärderades genom progressionsfri överlevnad (PFS) baserat på kriterier från IMWG (*International Myeloma Working Group*).

Med en medianuppföljningstid på 16,9 månader visade den primära analysen av PFS i MMY3013-studien en statistiskt signifikant förbättring i D-Pd-gruppen jämfört med Pd-gruppen; median PFS var 12,4 månader i D-Pd-gruppen och 6,9 månader i Pd-gruppen (HR [95 % CI]: 0,63 [0,47; 0,85]; p-värde = 0,0018), vilket representerar en 37 %-ig minskning av risken för sjukdomsprogression eller död för patienter som behandlades med D-Pd jämfört med Pd.



**Figur 1: Kaplan-Meier-kurva över PFS i studie MMY3013**



Patienter med risk

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

Ytterligare en planerad uppföljningsanalys av OS efter en medianuppföljning på 39,6 månader utfördes. Vid en OS-mognad på 57 % var median-OS 34,4 månader i D-Pd-gruppen och 23,7 månader i Pd-gruppen (HR [95 % CI]: 0,82 [0,61; 1,11]).

Ytterligare effektresultat från studie MMY3013 visas i tabell 9 nedan.

**Tabell 9: Effektresultat från studie MMY3013<sup>a</sup>**

	D-Pd (n = 151)	Pd (n = 153)
<b>Total svarsfrekvens (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)<sup>a</sup></b>	104 (68,9 %)	71 (46,4 %)
p-värde <sup>b</sup>	< 0,0001	
Stringent komplett respons (sCR)	14 (9,3 %)	2 (1,3 %)
Komplett respons (CR)	23 (15,2 %)	4 (2,6 %)
Mycket bra partiellt svar (VGPR)	40 (26,5 %)	24 (15,7 %)
Partiellt svar (PR)	27 (17,9 %)	41 (26,8 %)
<b>MRD-negativ frekvens<sup>c</sup> n (%)</b>	13 (8,7 %)	3 (2,0 %)
95 % CI (%)	(4,7 %; 14,3 %)	(0,4 %; 5,6 %)
p-värde <sup>d</sup>	0,0102	

D-Pd=daratumumab-pomalidomid-dexametason; Pd=pomalidomid-dexametason; MRD=minimal kvarvarande sjukdom; CI=konfidsintervall.

<sup>a</sup> Baserat på *intent-to-treat*-populationen.

<sup>b</sup> p-värde från Cochran Mantel-Haenszel chitvå-test justerad för stratifieringsfaktorer.

<sup>c</sup> MRD-negativ frekvens är baserat på *intent-to-treat*-populationen och ett gränsvärde på  $10^{-5}$ .

<sup>d</sup> p-värde från Fishers exakta test.

Hos de som svarade på behandling var mediantid till svar 1 månad (intervall: 0,9 till 9,1 månader) i D-Pd-gruppen och 1,9 månader (intervall: 0,9 till 17,3 månader) i Pd-gruppen. Mediantid för varaktighet av svar hade inte uppnåtts i D-Pd-gruppen (intervall: 1 till 34,9+ månader) och var 15,9 månader (intervall: 1+ till 24,8 månader) i Pd-gruppen.

#### *Kombinationsbehandling med bortezomib, cyklofosfamid och dexametason hos patienter med AL-amyloidos*

Studie AMY3001, en öppen, randomiserad, aktivt kontrollerad fas III-studie, jämförde behandling med DARZALEX subkutan beredning (1 800 mg) i kombination med bortezomib, cyklofosfamid och dexametason (D-VCd) mot behandling med enbart bortezomib, cyklofosfamid och dexametason (VCd) hos patienter med nyligen diagnostiserad systemisk AL-amyloidos. Randomiseringen stratifierades för AL-amyloidos *Cardiac Staging System*, länder som normalt erbjuder autolog stamcellstransplantation (ASCT) till patienter med AL-amyloidos, och njurfunktion.

Alla patienter som inkluderades i studie AMY3001 hade nyligen diagnostiserad AL-amyloidos med minst ett påverkat organ, mätbar hematologisk sjukdom, hjärtpåverkan grad I-IIIa (baserat på *European Modification of Mayo 2004 Cardiac Stage*), och NYHA klass I-IIIa. Patienter med NYHA klass IIIB och IV exkluderades.

Bortezomib (s.c.; 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta), cyklofosfamid (oralt eller i.v.; 300 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta; maxdos 500 mg), och dexametason (oralt eller i.v.; 40 mg eller reducerad dos på 20 mg för patienter > 70 år eller BMI (*body mass index*) < 18,5 eller de som hade hypervolemi, dåligt kontrollerad diabetes mellitus eller tidigare intolerans mot steroidbehandling) administrerades veckovis på dag 1, 8, 15 och 22 i upprepade 28-dagars (4 veckors) cykler. På dagarna för DARZALEX-doseringen gavs 20 mg av dexametason-dosen som premedicinering innan injektionen och resten gavs dagen efter DARZALEX-administreringen. Bortezomib, cyklofosfamid och dexametason gavs i sex 28-dagars (4 veckors) cykler till båda behandlingsgrupperna, medan behandlingen med DARZALEX fortsatte till sjukdomsprogression, start med efterföljande behandling eller maximalt i 24 cykler (~2 år) från första dos med studiebehandlingen. Dosjusteringar för bortezomib, cyklofosfamid och dexametason gjordes i enlighet med tillverkarnas förskrivningsinformation.

Totalt 388 patienter randomiserades: 195 till D-VCd-gruppen och 193 till VCd-gruppen. Demografi och sjukdomskaraktäristika vid *baseline* var lika mellan de båda behandlingsgrupperna. Majoriteten (79 %) av patienterna hade sjukdom med fria lätta kedjor av lambda typ. Patienternas medianålder var 64 år (intervall: 34 till 87); 47 % var ≥ 65 år; 58 % var män; 76 % kaukasier, 17 % asiater och 3 % afroamerikaner; 23 % hade AL-amyloidos med hjärtpåverkan av grad I, 40 % hade grad II, 35 % hade grad IIIa, och 2 % hade grad IIIB. Alla patienter hade ett eller fler påverkade organ och medianvärdet för antal påverkade organ var 2 (intervall: 1-6) och 66 % av patienterna hade 2 eller fler organ involverade. Involveringen av vitala organ var: 71 % hjärta, 59 % njurar och 8 % lever. Patienter med grad 2 sensorisk eller grad 1 smärtsam perifer neuropati exkluderades. Den primära endpointen för effekt var graden av hematologiskt komplett respons (HemCR) bestämd av en oberoende kommitté (*Independent Review Committee, IRC*) baserat på internationella konsensuskriterier. Studie AMY3001 visade en förbättring av HemCR i D-VCd-gruppen jämfört med VCd-gruppen. Effektergebnaten är sammanfattade i tabell 10.

**Tabell 10: Effektergebnat från studie AMY3001<sup>a</sup>**

	<b>D-VCd (n = 195)</b>	<b>VCd (n = 193)</b>	<b>p-värde</b>
Hematologiskt komplett respons (HemCR), n (%)	104 (53,3 %)	35 (18,1 %)	< 0,0001 <sup>b</sup>
Mycket bra partiellt svar (VGPR), n (%)	49 (25,1 %)	60 (31,1 %)	
Partiellt svar (PR), n (%)	26 (13,3 %)	53 (27,5 %)	
Hematologiskt VGPR eller bättre (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5 %)	95 (49,2 %)	< 0,0001 <sup>b</sup>

Progressions-fri överlevnad vid försämring av stora organ (MOD-PFS), Riskkvot med 95 % CI <sup>c</sup>	0,58 (0,36; 0,93)	0,0211 <sup>d</sup>
--	-------------------	---------------------

D-VCd = daratumumab-bortezomib-cyklofosamid-dexametason; VCd = bortezomib-cyklofosamid-dexametason

<sup>a</sup> Baserad på *intent-to-treat* populationen.

<sup>b</sup> p-värde från Cochran Mantel-Haenszel chitvå-test.

<sup>c</sup> MOD-PFS definierad som hematologisk progression, försämring av stora organ (hjärta eller njure) eller död.

<sup>d</sup> Nominellt p-värde från IPCW (*inverse probability censoring weighted*) log-rank test.

För patienter som svarade på behandling var mediantid till HemCR 60 dagar (intervall: 8 till 299 dagar) i D-VCd-gruppen och 85 dagar (intervall: 14 till 340 dagar) i VCd-gruppen. Mediantid till VGPR eller bättre var 17 dagar (intervall: 5 till 336 dagar) i D-VCd-gruppen och 25 dagar (intervall: 8 till 171 dagar) i VCd-gruppen. Mediantid för varaktighet av HemCR uppnåddes inte i någon av grupperna.

Medianuppföljningstid för studien är 11,4 månader. Medianen för progressions-fri överlevnad vid försämring av stora organ (MOD-PFS) uppnåddes inte i någon av patientgrupperna.

Data för total överlevnad (OS) var inte klara. Totalt observerades 56 dödsfall [n = 27 (13,8 %) D-VCd jämfört med n = 29 (15 %) VCd-gruppen].

#### Klinisk erfarenhet med daratumumab koncentrat till infusionsvätska, lösning (intravenös beredning)

##### *Nyligen diagnostiserat multipelt myelom*

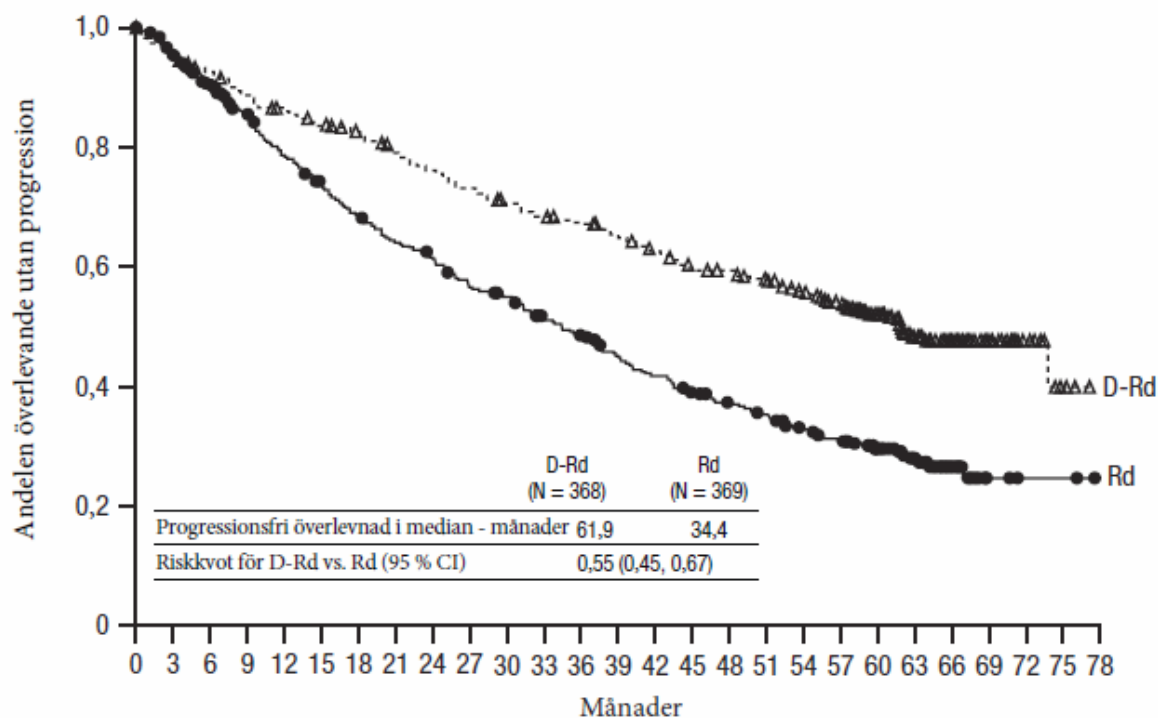
##### *Kombinationsbehandling med lenalidomid och dexametason hos patienter som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation*

Studie MMY3008, en öppen, randomiserad fas III-studie med aktiv kontroll, jämförde behandling med intravenöst daratumumab 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 infusioner av intravenöst daratumumab gavs dexametasondosen som läkemedel före infusion. Dosanpassningar 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 2: Kaplan-Meier-kurva över PFS i studie MMY3008

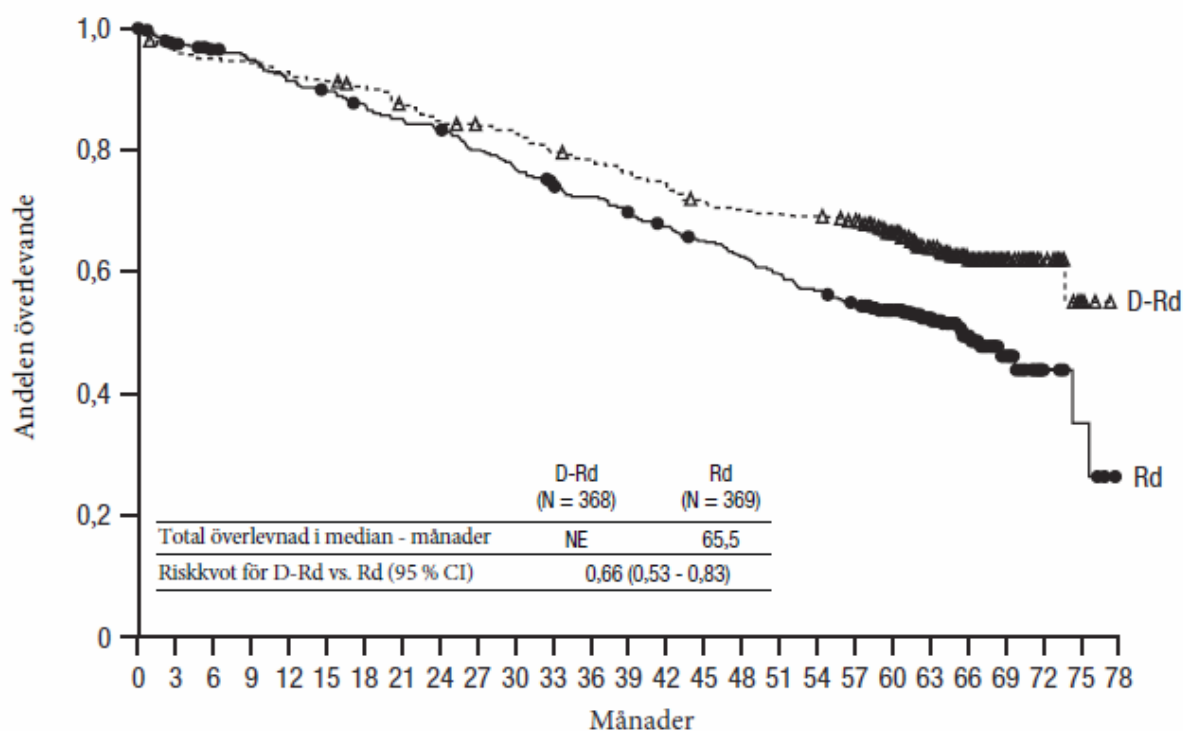


Patienter med risk

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 64 månader fortsatte att visa en förbättring av OS för patienter i DRd-armen jämfört med Rd-armen. Median-OS uppnåddes inte i DRd-armen och var 65,5 månader i Rd-armen (HR = 0,66; 95 % CI: 0,53; 0,83).

**Figur 3: Kaplan-Meier-kurva över OS i studie MMY3008**



Patienter med risk

Rd	369	351	343	336	324	317	308	300	294	281	270	258	251	241	232	223	214	204	195	186	157	117	65	26	8	4	0
D-Rd	368	350	346	344	338	334	328	316	305	302	297	286	280	273	266	255	249	248	246	240	200	148	103	42	16	5	0

Ytterligare effektresultat från studie MMY3008 presenteras i tabell 11 nedan.

**Tabell 11: Ytterligare effektresultat från studie MMY3008<sup>a</sup>**

	DRd (n = 368)	Rd (n = 369)
Total svarsfrekvens (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) <sup>a</sup>	342 (92,9 %)	300 (81,3 %)
p-värde <sup>b</sup>	< 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 <sup>b</sup>	< 0,0001	
VGPR eller bättre (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3 %)	196 (53,1 %)
p-värde <sup>b</sup>	< 0,0001	
MRD-negativ frekvens <sup>a,c</sup> n(%)	89 (24,2 %)	27 (7,3 %)
95 % CI (%)	(19,9 %; 28,9 %)	(4,9 %; 10,5 %)
Oddsquot med 95 % CI <sup>d</sup>	4,04 (2,55; 6,39)	
p-värde <sup>e</sup>	< 0,0001	

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

<sup>a</sup> Baserat på *intent-to-treat*-populationen.

<sup>b</sup> p-värde från Cochran Mantel-Haenszel chitvå-test.

<sup>c</sup> Baserat på tröskelvärde  $10^{-5}$ .

<sup>d</sup> En Mantel-Haenszel-uppskattning av oddsquoten för stratifierade tabeller används. En oddsquot > 1 indikerar en fördel för DRd.

<sup>e</sup> 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 uppnått i DRd-gruppen och var 34,7 månader (95 % CI: 30,8; ej möjlig att uppskatta) i Rd-gruppen.

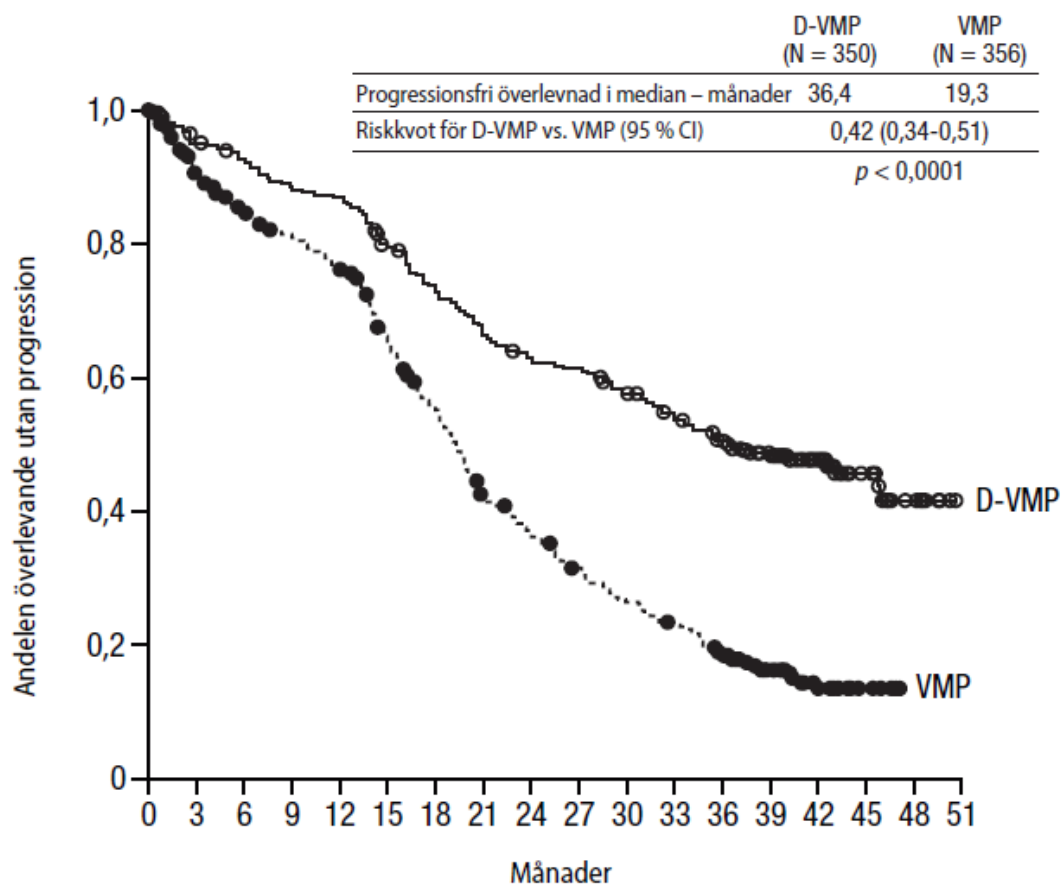
*Kombinationsbehandling med bortezomib, melfalan och prednison (VMP) hos patienter som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation*

I studie MMY3007, en öppen, randomiserad, fas III-studie med aktiv kontroll, jämfördes behandling med intravenöst daratumumab 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/m<sup>2</sup> kroppsyta 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/m<sup>2</sup> och prednison i 60 mg/m<sup>2</sup> administrerades oralt på dag 1 till 4 i de nio 6-veckorscyklerna (cykel 1-9). Behandling med intravenöst daratumumab 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 uppnått 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 4: Kaplan-Meier-kurva över PFS i studie MMY3007

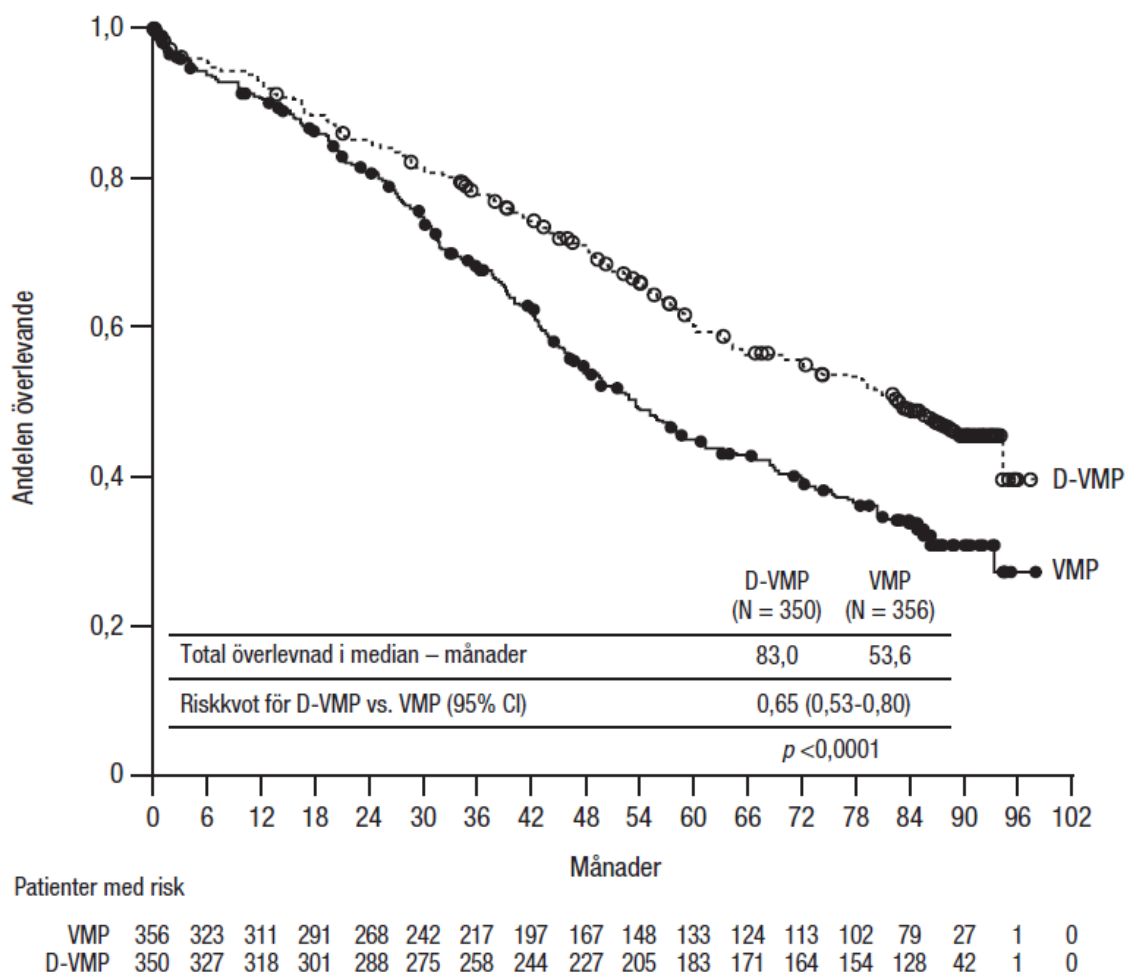


Patienter med risk

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 5: Kaplan-Meier-kurva över OS i studie MMY3007**



Ytterligare effektresultat från studie MMY3007 presenteras i tabell 12 nedan.

**Tabell 12: Ytterligare effektresultat från studie MMY3007<sup>a</sup>**

	D-VMP (n = 350)	VMP (n = 356)
Total svarsfrekvens (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-värde <sup>b</sup>	< 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) <sup>c</sup> (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Oddsquot med 95 % CI <sup>d</sup>	4,36 (2,64; 7,21)	
p-värde <sup>e</sup>	< 0,0001	

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

<sup>a</sup> Baserat på *intent-to-treat*-populationen.

<sup>b</sup> p-värde från Cochran Mantel-Haenszel chitvå-test.

<sup>c</sup> Baserat på tröskelvärdet  $10^{-5}$ .

<sup>d</sup> En Mantel-Haenszel-uppskattning av den vanliga oddsquoten för stratifierade tabeller används. En oddsquot > 1 indikerar en fördel för D-VMP.

<sup>e</sup> 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 resultaten 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 intravenöst daratumumab 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/m<sup>2</sup> 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 intravenös daratumumabinfusion 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 13: Effektrésultat från studie MMY3006<sup>a</sup>**

	<b>D-VTd (n = 543)</b>	<b>VTd (n = 542)</b>	<b>p-värde</b>
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 <sup>c,d</sup> n (%)	346 (63,7 %)	236 (43,5 %)	< 0,0001
95 % CI (%)	(59,5 %; 67,8 %)	(39,3 %; 47,8 %)	
Oddsquot med 95 % CI <sup>e</sup>	2,27 (1,78; 2,90)		
MRD-negativitet i kombination med CR eller bättre <sup>c</sup> n (%)	183 (33,7 %)	108 (19,9 %)	< 0,0001
95 % CI (%)	(29,7 %; 37,9 %)	(16,6 %; 23,5 %)	
Oddsquot med 95 % CI <sup>e</sup>	2,06 (1,56; 2,72)		

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

<sup>a</sup> Baserat på *intent-to-treat*-populationen.

<sup>b</sup> p-värde från Cochran Mantel-Haenszel chitvå-test.

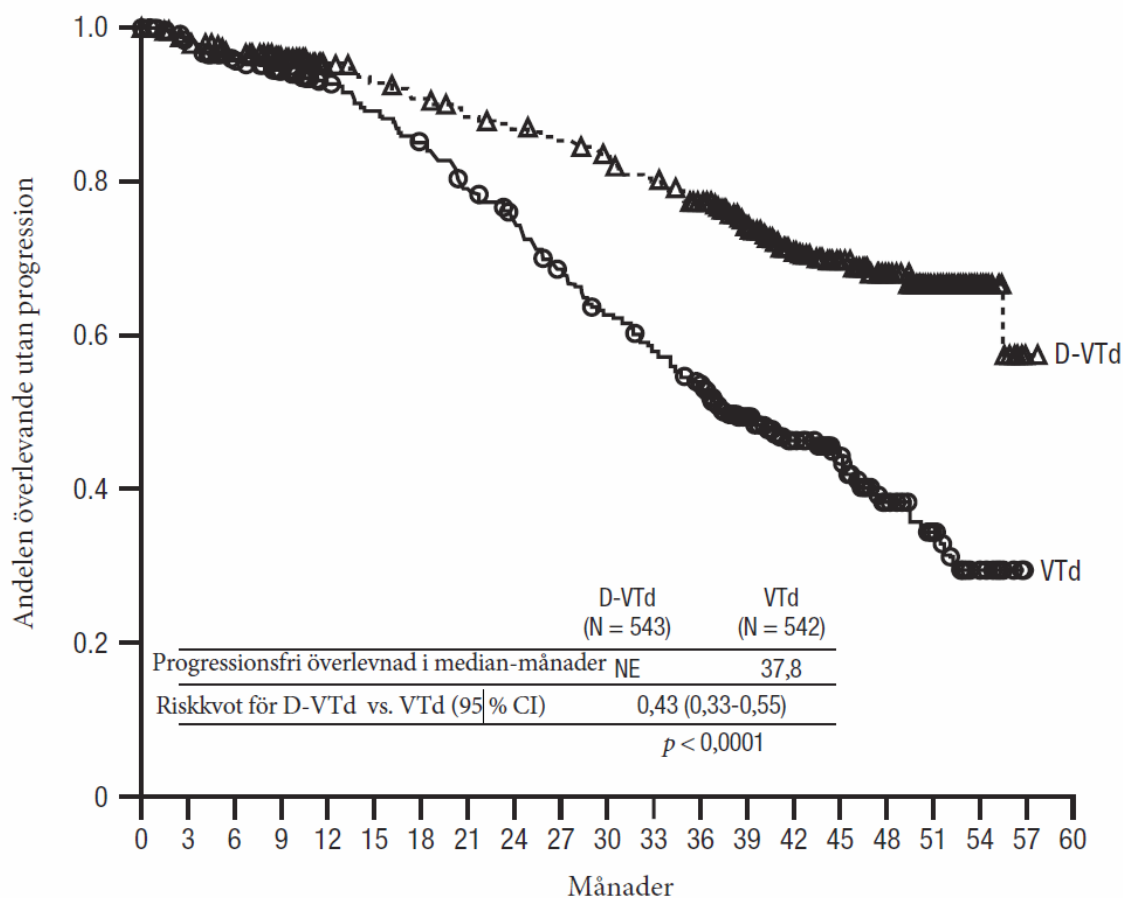
<sup>c</sup> Baserat på tröskelvärdet  $10^{-5}$ .

<sup>d</sup> Oavsett respons per IMWG.

<sup>e</sup> 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 uteslöts 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 uteslöts, 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 6: 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 intravenöst daratumumab 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 intravenöst daratumumab till sjukdomsprogression. Patienternas medianålder var 63,5 år (31-84 år), 11 % av patienterna var  $\geq 75$  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 interimsanalysen baserad på den oberoende granskningskommitténs (IRC) bedömning redovisas i tabell 14 nedan.

**Tabell 14: IRC-bedömda effektergebnat för studie MMY2002**

Effekt-endpoint	Intravenöst daratumumab 16 mg/kg n = 106
Övergripande svarsfrekvens <sup>1</sup> (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n ( %)]	31 (29,2)
95 % CI ( %)	(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 svarsduration [månader (95 % CI)]	7,4 (5,5; NE)
Mediantid till svar [månader (intervall)]	1 (0,9; 5,6)

<sup>1</sup> Primär effekt-endpoint (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 median-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 intravenöst daratumumab 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 svarsduration 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*

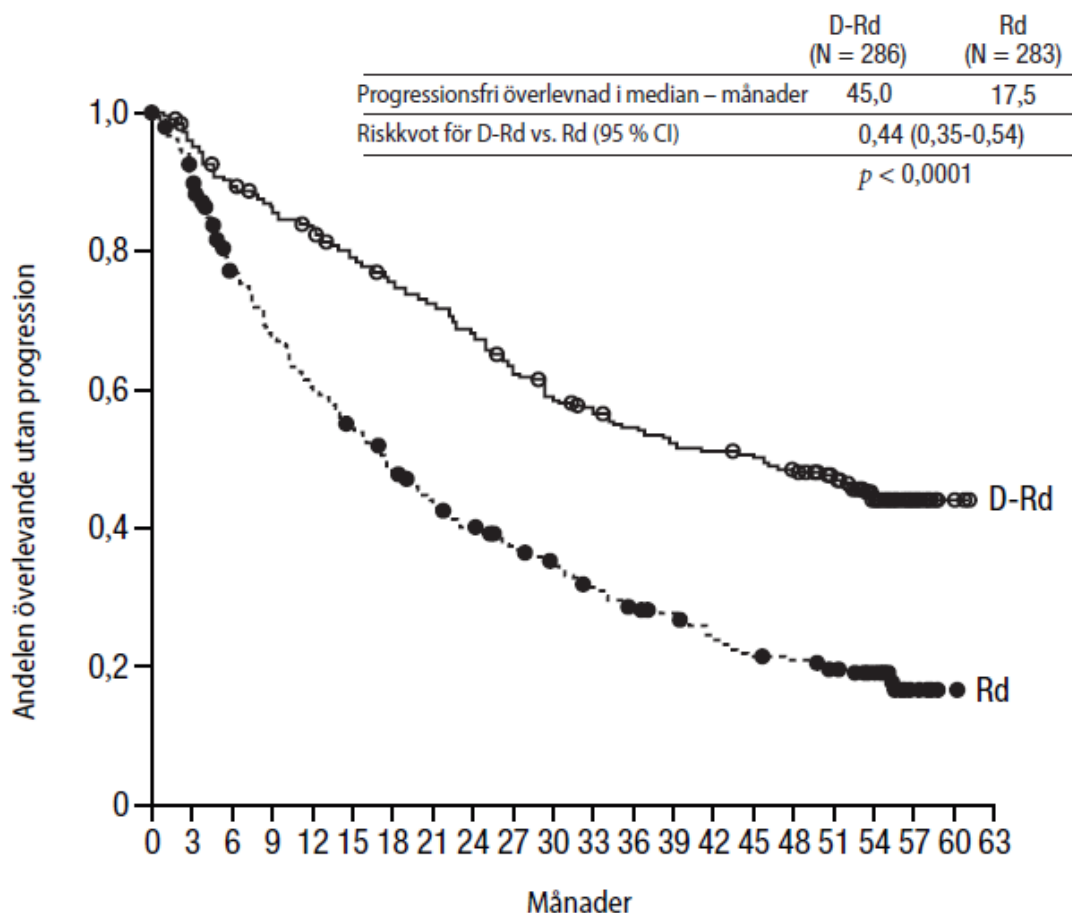
I studie MMY3003, en öppen, randomiserad, fas III-studie med aktiv kontroll, jämfördes behandling med intravenöst daratumumab 16 mg/kg i kombination med lenalidomid och dexametason i låg dos (DRd) med behandling med lenalidomid och dexametason i låg dos (Rd) hos patienter med recidiverande eller refraktärt 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 intravenös daratumumabinfusion 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. Den intravenösa daratumumabarmen 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 7).

**Figur 7: Kaplan-Meier-kurva för PFS i studie MMY3003**

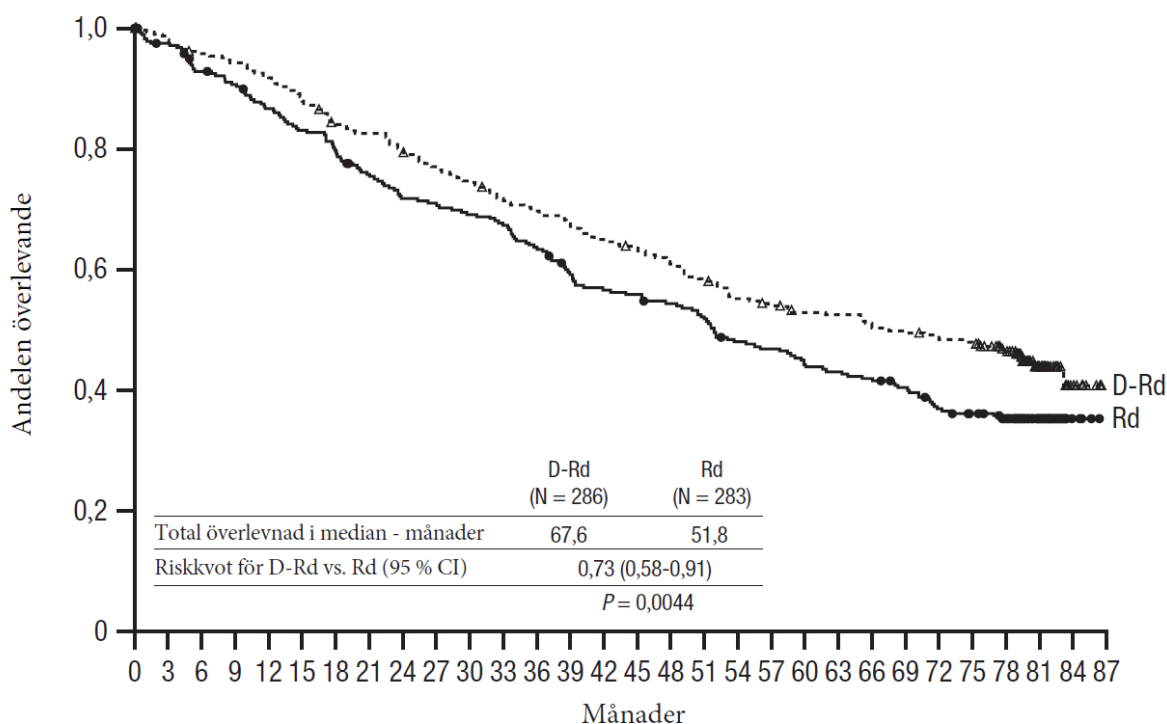


**Patienter med risk**

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

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 8: 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 15 nedan.

**Tabell 15: 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 <sup>a</sup>	< 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) <sup>b</sup> (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Oddsquot med 95 % CI <sup>c</sup>	9,31 (4,31; 20,09)	
p-värde <sup>d</sup>	< 0,0001	

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

<sup>a</sup> p-värde från Cochran Mantel-Haenszel chitvå-test.

<sup>b</sup> Baserat på *intent-to-treat*-populationen och ett gränsvärde på  $10^{-5}$ .

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

<sup>d</sup> p-värdet kommer från Fishers exakta test.

#### Kombinationsbehandling med bortezomib

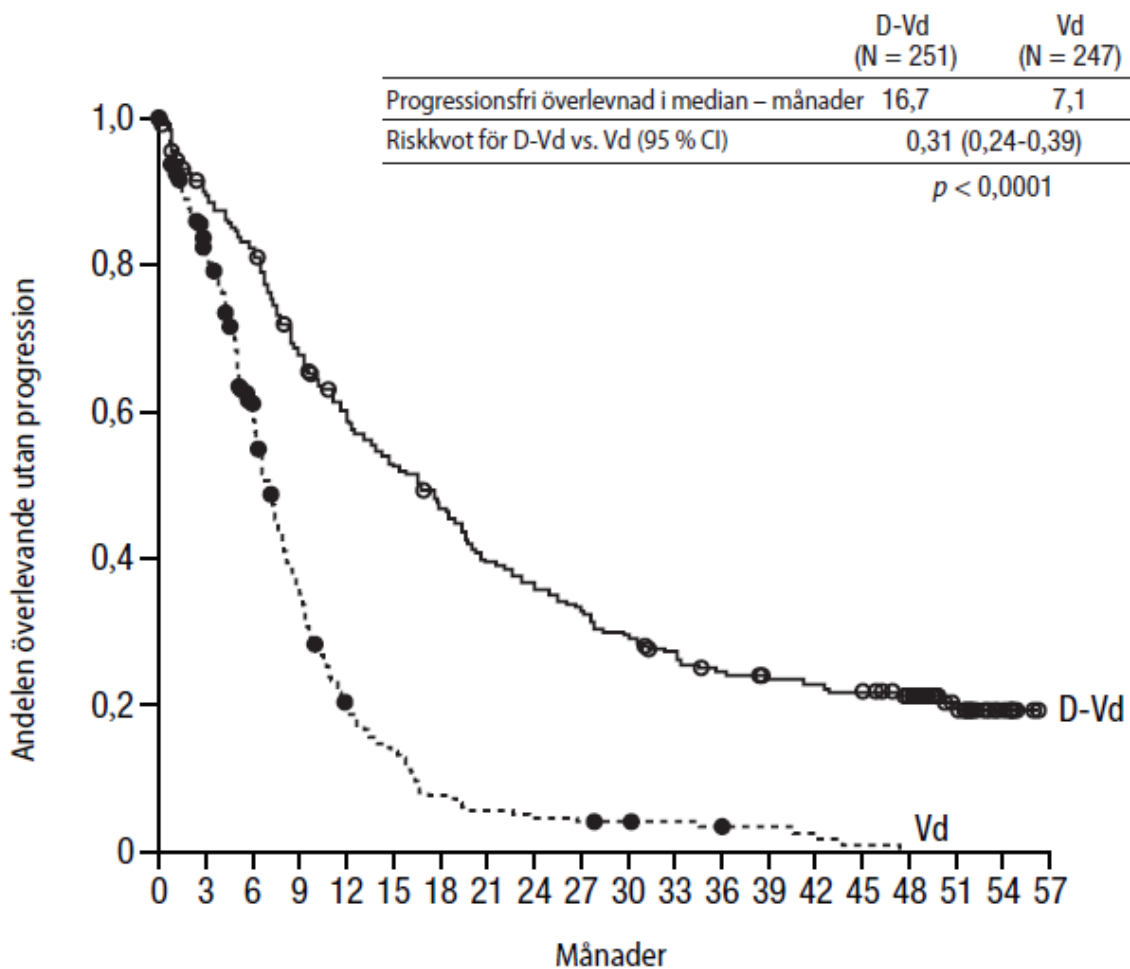
I studie MMY3004, en öppen, randomiserad, fas III-studie med aktiv kontroll, undersöktes behandling med intravenöst daratumumab 16 mg/kg i kombination med bortezomib och dexametason (DVd) jämfört med behandling med bortezomib och dexametason (Vd) hos patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom som fått behandling minst en gång tidigare. Bortezomib administrerades genom subkutan injektion eller intravenös injektion med dosen 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 intravenös daratumumabinfusion administrerades 20 mg av dexametasondosen som premedicinering före infusionen. Behandlingen med intravenöst daratumumab fortsatte tills sjukdomen progredierade eller tills dess att oacceptabel toxicitet uppnåts.

Totalt 498 patienter randomiserades; 251 till DVd-armen och 247 till Vd-armen. Den intravenösa daratumumabarmen och kontrollarmen hade liknande demografi och sjukdomsegenskaper vid *baseline*. Patienternas medianålder var 64 år (30 till 88 år) och 12 % var  $\geq 75$  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. Trettio tre 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 9).

Figur 9: Kaplan-Meier-kurva för PFS i studie MMY3004



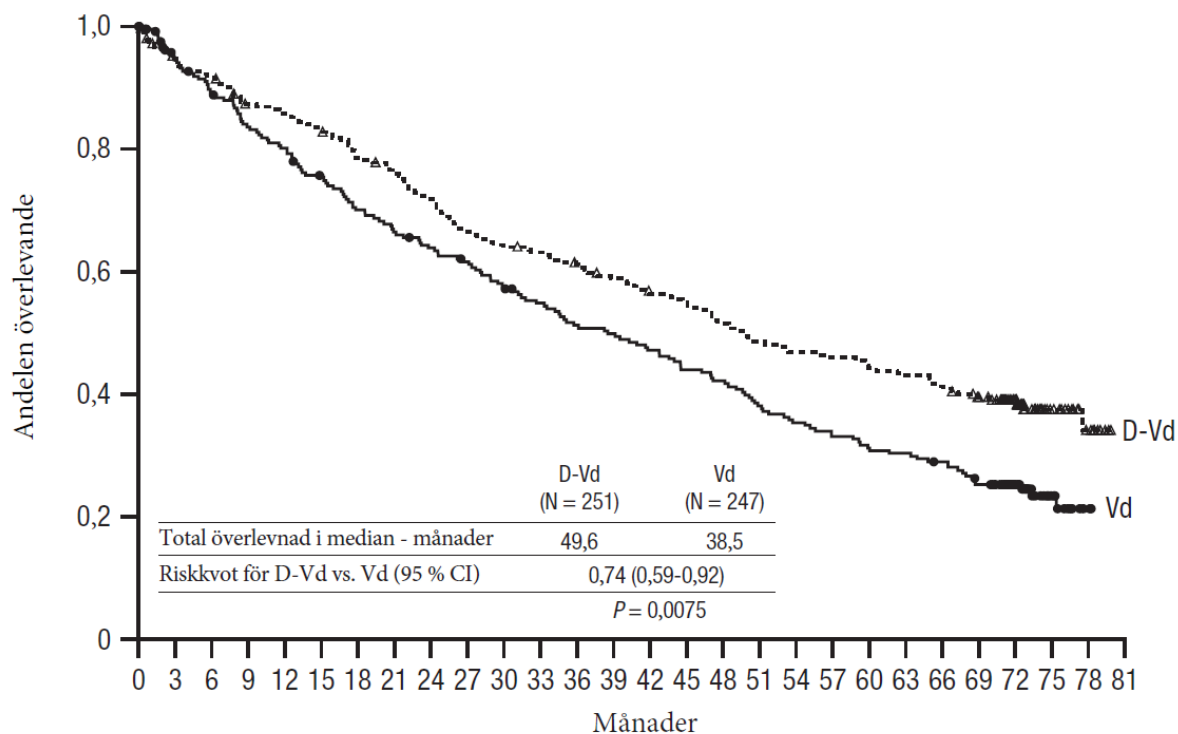
Patienter med risk

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 10: 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 16 nedan.

**Tabell 16: 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 <sup>a</sup>	< 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) <sup>b</sup>	8,8 % (5,6 %; 13,0 %)	1,2 % (0,3 %; 3,5 %)
Oddsquot med 95 % CI <sup>c</sup>	9,04 (2,53; 32,21)	
p-värde <sup>d</sup>	0,0001	

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

<sup>a</sup> p-värde från Cochran Mantel-Haenszel chitvå-test.

<sup>b</sup> Baserat på *intent-to-treat*-populationen och ett gränsvärde på  $10^{-5}$ .

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

<sup>d</sup> 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  $C_{max}$ .

## Pediatrik population

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

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Hos patienter med multipelt myelom visade daratumumabexponering i en monoterapi studie med den rekommenderade administreringen av 1 800 mg DARZALEX subkutan beredning (varje vecka under 8 veckor, varannan vecka under 16 veckor och en gång i månaden därefter) jämfört med 16 mg/kg intravenöst daratumumab med samma doseringsschema *non-inferiority* för den co-primära endpointen för maximal  $C_{dalvärke}$  (cykel 3 dag 1 före dos), med genomsnittligt  $\pm$  SD på  $593 \pm 306 \mu\text{g/ml}$  jämfört med  $522 \pm 226 \mu\text{g/ml}$  för intravenöst daratumumab, med en geometrisk medelvärdeskvot på 107,93 % (90 % CI: 95,74-121,67).

I en kombinationsstudie, AMY3001, med AL-amyloidos patienter, var maximalt  $C_{dalvärke}$  (cykel 3 dag 1 före dos) liknande som för multipelt myelom med genomsnittlig  $\pm$  SD på  $597 \pm 232 \mu\text{g/ml}$  efter den rekommenderade administreringen av 1 800 mg DARZALEX subkutan beredning (varje vecka under 8 veckor, varannan vecka under 16 veckor och en gång i månaden därefter).

Efter den rekommenderade dosen 1 800 mg DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion ökade den maximala koncentrationer ( $C_{max}$ ) 4,8 gånger och den totala exponeringen ( $AUC_{0-7 \text{ dagar}}$ ) ökade 5,4 gånger från första till sista veckodosen (8:e dosen). Högsta dalkoncentrationer för DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion observeras vanligtvis i slutet av den veckovisa dosregimen för både monoterapi och kombinationsbehandling.

Hos patienter med multipelt myelom likande de simulerade dalkoncentrationerna efter 6 veckodoser med 1 800 mg DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion för kombinationsbehandling de för 1 800 mg DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion som monoterapi.

Hos patienter med multipelt myelom var daratumumabexponeringen i en kombinationsstudie med pomalidomid och dexametason (studie MMY3013) liknande som den vid monoterapi, med maximal  $C_{dalvärke}$  (cykel 3 dag 1 före dos) med genomsnittlig  $\pm$  SD på  $537 \pm 277 \mu\text{g/ml}$  efter den rekommenderade administreringen av 1 800 mg DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion (varje vecka under 8 veckor, varannan vecka under 16 veckor och en gång i månaden därefter).

## Absorption och distribution

Vid den rekommenderade dosen med 1 800 mg till patienter med multipelt myelom är den absoluta biotillgängligheten för DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion 69 %, med en absorptionshastighet på  $0,012 \text{ timmar}^{-1}$ , med maximala koncentrationer vid 70 till 72 timmar ( $T_{max}$ ). Vid den rekommenderade dosen 1 800 mg till patienter med AL-amyloidos var den absoluta biotillgängligheten inte beräknad, konstanten för absorptionshastighet var  $0,77 \text{ dagar}^{-1}$  (8,31 % CV) och maximala koncentrationer uppträdde vid 3 dagar.

Det för modellen uppskattade medelvärdet för distributionsvolym för centralt kompartiment var 5,25 l (36,9 % CV) och för perifert kompartiment ( $V_2$ ) 3,78 l vid daratumumab monoterapi, och det för modellen uppskattade medelvärdet för distributionsvolym för  $V_1$  var 4,36 l (28 % CV), och  $V_2$  var 2,80 l när daratumumab administrerades i kombination med pomalidomid och dexametason till patienter med multipelt myelom. Hos patienter med AL-amyloidos är den för modellen uppskattade skenbara distributionsvolymen efter subkutan administrering 10,8 l (3,1 % CV). Dessa resultat tyder på att daratumumab primärt är lokaliserat i kärlsystemet med begränsad extravaskulär vävnadsdistribution.

## Metabolism och eliminering

Daratumumab uppvisar både koncentrations- och tidsberoende farmakokinetik med parallell linjär och icke-linjär (mättnadsbar) eliminering som är typisk för målmedierad clearance. Baserat på den populationsfarmakokinetiska modellen uppskattas genomsnittligt clearancevärde för daratumumab vara 4,96 ml/timme (58,7 % CV) för daratumumab monoterapi och 4,32 ml/timme (43,5 % CV) när daratumumab administreras i kombination med pomalidomid och dexametason till patienter med multipelt myelom. Hos patienter med AL-amyloidos är skenbart clearance efter subkutan administrering 210 ml/dag (4,1 % CV). Det modellbaserade geometriska medelvärdet för halveringstid som förknippas med linjär eliminering är 20,4 dagar (22,4 % CV) för daratumumab monoterapi och 19,7 dagar (15,3 % CV) när daratumumab administreras i kombination med pomalidomid och dexametason till patienter med multipelt myelom, och 27,5 dagar (74,0 % CV) hos AL-amyloidos-patienter. För monoterapi- och kombinationsregimer uppnås steady state cirka 5 månader in i varje 4-veckorsdosering vid den rekommenderade dosen och schemat (1 800 mg; varje vecka under 8 veckor, varannan vecka under 16 veckor och var 4:e vecka därefter).

En populationsfarmakokinetisk analys utfördes med data från DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion som monoterapi och kombinationsbehandling i multipel myelom-studierna, och de förutspådda farmakokinetiska exponeringarna sammanfattas i tabell 17.

**Tabell 17: Daratumumabexponering efter administrering av DARZALEX subkutan beredning (1 800 mg) eller intravenöst daratumumab (16 mg/kg) som monoterapi till patienter med multipelt myelom**

PK-parametrar	Cyklar	Subkutant daratumumab Median (5:e; 95:e percentil)	Intravenös daratumumab Median (5:e; 95:e percentil)
$C_{dalvärde}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cykel 1, 1:a veckodos	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	Cykel 2, sista veckodos (Cykel 3 dag 1 $C_{dalvärde}$ )	563 (177; 1 063)	472 (144; 809)
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cykel 1, 1:a veckodos	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	Cykel 2, sista veckodos	592 (234; 1 114)	688 (369; 1 061)
$AUC_{0-7 \text{ dagar}}$ ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{dag}$ )	Cykel 1, 1:a veckodos	720 (293; 1 274)	1 187 (773; 1 619)
	Cykel 2, sista veckodos	4 017 (1 515; 7 564)	4 019 (1 740; 6 370)

Det utfördes en populationsfarmakokinetisk analys med data från 211 AL-amyloidos-patienter i kombinationsbehandling med DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion. Vid den rekommenderade dosen på 1 800 mg var de förväntade daratumumab-koncentrationerna något högre, men generellt inom samma intervall vid jämförelse mot patienter med multipelt myelom.

**Tabell 18: Daratumumab-exponering efter administrering av DARZALEX subkutan beredning (1 800 mg) hos patienter med AL-amyloidos**

Farmakokinetiska parametrar	Cyklar	Subkutant daratumumab median (5:e; 95:e percentilen)
$C_{dalvärde}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cykel 1, 1:a veckodosen	138 (86; 195)
	Cykel 2, sista veckodosen (Cykel 3 dag 1 $C_{dalvärde}$ )	662 (315; 1 037)
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cykel 1, 1:a veckodosen	151 (88; 226)
	Cykel 2, sista veckodosen	729 (390; 1 105)
$AUC_{0-7 \text{ dagar}}$ ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{dag}$ )	Cykel 1, 1:a veckodosen	908 (482; 1 365)
	Cykel 2, sista veckodosen	4 855 (2 562; 7 522)

## Särskilda populationer

### *Ålder och kön*

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser med patienter (33-92 år) som fick monoterapi eller olika kombinationsbehandlingar hade ålder ingen statistiskt signifikant effekt på farmakokinetiken för daratumumab. Ingen individualisering krävs för patienter baserat på ålder.

Kön hade en statistiskt signifikant effekt på farmakokinetiska parametrar hos patienter med multipelt myelom, men inte hos patienter med AL-amyloidos. Något högre exponering hos kvinnor än män observerades, men skillnaden i exponering anses inte vara kliniskt betydande. Ingen individualisering krävs för patienter baserat på kön.

### *Nedsatt njurfunktion*

Inga formella studier med DARZALEX subkutan beredning har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Populationsfarmakokinetiska analyser utfördes baserat på data om befintlig njurfunktion hos patienter med multipelt myelom som fick DARZALEX subkutan beredning som monoterapi eller olika kombinationsbehandlingar hos patienter med multipelt myelom eller AL-amyloidos. 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 DARZALEX subkutan beredning har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Populationsfarmakokinetiska analyser utfördes på patienter med multipelt myelom som fick DARZALEX subkutan beredning som monoterapi eller olika kombinationsbehandlingar hos patienter med multipelt myelom eller AL-amyloidos. Inga kliniskt viktiga skillnader i exponering för daratumumab observerades mellan patienter med normal leverfunktion och lätt nedsatt leverfunktion. Det var för få patienter med måttligt och kraftigt nedsatt leverfunktion för att dra meningsfulla slutsatser för dessa populationer.

### *Etnicitet*

Baserat på de populationsfarmakokinetiska analyserna hos patienter som fick antingen DARZALEX subkutan beredning som monoterapi eller olika kombinationsbehandlingar var exponeringen av daratumumab likartad hos alla etniciteter.

### *Kroppsvikt*

Administrering av den fasta dosen av DARZALEX subkutan formulering 1 800 mg som monoterapi uppnådde adekvat exponering hos alla subgrupper av kroppsvikt. Hos patienter med multipelt myelom var genomsnittlig cykel 3 dag 1  $C_{dalvärde}$  i subgruppen med lägre kroppsvikt ( $\leq 65$  kg) 60 % högre, och i subgruppen med högre kroppsvikt ( $> 85$  kg) 12 % lägre än i subgruppen med intravenöst daratumumab. Hos vissa patienter med kroppsvikt  $> 120$  kg observerades lägre exponering vilket kan leda till nedsatt effekt. Denna observation är dock baserad på begränsat antal patienter.

Hos patienter med AL-amyloidos observerades ingen meningsfull skillnad i  $C_{dalvärde}$  för olika kroppsvikt.

## **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.

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

Inga djurstudier har utförts för att utvärdera de potentiella effekterna av daratumumab på reproduktion eller utveckling eller för att fastställa eventuella effekter på fertilitet hos hanar eller honor.

Inga karcinogenicitets-, gentoxicitets- eller fertilitetsstudier har utförts med rekombinant humant hyaluronidas. Inga effekter sågs på reproduktionsvävnader och funktion och ingen systemisk

exponering av hyaluronidas hos apor som fick 22 000 enhet/kg/vecka subkutan (12 gånger högre än den humana dosen) under 39 veckor. Eftersom hyaluronidas är en rekombinant form av endogent humant hyaluronidas förväntas ingen karcinogenitet, mutagenes eller några effekter på fertilitet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20)

L-histidin

L-histidinhydrokloridmonohydrat

L-metionin

Polysorbat 20

Sorbitol (E420)

Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### **6.3 Hållbarhet**

#### Öppnad injektionsflaska

3 år.

Under hållbarhetstiden kan produkten, i opunkterade injektionsflaskor, förvaras i omgivningstemperatur ( $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) under en sammanhängande period på upp till 24 timmar. När produkten har tagits ut ur kylskåpet får den inte sättas in i kylskåpet igen (se avsnitt 6.6).

#### Beredd spruta

Kemisk och fysisk stabilitet i sprutan vid användning har påvisats under 24 timmar vid kylskåpsbetingelser ( $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), följt av högst 12 timmar vid  $15\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$  i omgivningsljus. Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart, såvida inte öppningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser användarens ansvar.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp ( $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnandet finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

15 ml lösning i en injektionsflaska av typ 1-glas med en elastomerförslutning och en aluminiumförslutning med en flip-off-knapp, innehållande 1 800 mg daratumumab. Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion är avsedd för engångsbruk och är bruksfärdig.

DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion ska vara en klar till opaliserande och färglös till gul lösning. Använd inte om opaka partiklar, missfärgning eller andra främmande partiklar förekommer.

DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion är kompatibel med sprutmaterial av polypropen eller polyeten, subkutana infusionsset av polypropen, polyeten eller polyvinylklorid (PVC) och överförings- och injektionsnålar av rostfritt stål.

#### Oöppnad injektionsflaska

Ta ut DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion ur kylskåpet (2° C - 8° C) och låt den uppnå omgivningstemperatur ( $\leq 30$  °C). Den opunkterade injektionsflaskan kan förvaras i omgivningstemperatur och omgivningsljus under högst 24 timmar i originalkartongen. Ljuskänsligt. Förvara inte i direkt solljus. Skaka inte.

#### Beredd spruta

Bered doseringssprutan under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Efter överföring från injektionsflaskan till sprutan kan DARZALEX injektionsvätska, lösning för subkutan injektion förvaras upp till 24 timmar i kylskåp, följt av upp till 12 timmar vid 15 °C - 25 °C i omgivningsljus (se avsnitt 6.3). Vid förvaring i kylskåp, låt lösningen nå omgivningstemperatur innan administrering.

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/1/16/1101/004

### **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**

02/2024

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