

1. LEGEMIDLETS NAVN

DARZALEX 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med 5 ml inneholder 100 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml).

Hvert hetteglass med 20 ml inneholder 400 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml).

Daratumumab er et humant monoklonalt IgG1 κ -antistoff mot CD38-antigen, som produseres i en mammalsk cellelinje (ovarieceller fra kinesisk hamster) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert 5 ml hetteglass med infusjonsvæske, oppløsning inneholder 273,3 mg sorbitol (E420).

Hvert 20 ml hetteglass med infusjonsvæske, oppløsning inneholder 1 093 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er fargeløs til gul.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

DARZALEX er indisert:

- i kombinasjon med lenalidomid og deksametason eller med bortezomib, melfalan og prednison til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.
- i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon er aktuelt.
- i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, eller bortezomib og deksametason, til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.
- som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

DARZALEX skal administreres av helsepersonell, i et miljø med tilgjengelige ressurser for resuscitering.

Det skal gis pre- og post-infusjonsbehandling for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) med daratumumab. Se nedenfor "Anbefalte samtidige legemidler", "Håndtering av infusjonsrelaterte reaksjoner" og pkt. 4.4.

Dosering

Doseringsplan i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (4-ukers syklusregime) og ved monoterapi

Den anbefalte dosen er DARZALEX 16 mg/kg kroppsvikt gitt som en intravenøs infusjon i henhold til følgende doseringsplan i tabell 1.

Tabell 1: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (Rd) (doseringsregime med 4-ukers syklus) og ved monoterapi

Uke	Plan
Uke 1 til 8	hver uke (totalt 8 doser)
Uke 9 til 24 ^a	hver andre uke (totalt 8 doser)
Fra og med uke 25 til sykdomsprogresjon ^b	hver fjerde uke

^a Første dose ved dosering hver 2. uke gis i uke 9.

^b Første dose ved dosering hver 4. uke gis i uke 25.

Deksametason skal gis i en dose på 40 mg/uke (eller en redusert dose på 20 mg/uke for pasienter > 75 år).

For dose og doseringsplan for legemidler som gis sammen med DARZALEX, se pkt. 5.1 og tilhørende preparatomtaler.

Doseringsplan i kombinasjon med bortezomib, melfalan og prednison (6-ukers syklusregime)

Den anbefalte dosen er DARZALEX 16 mg/kg kroppsvikt gitt som en intravenøs infusjon i henhold til følgende doseringsplan i tabell 2.

Tabell 2: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med bortezomib, melfalan og prednison (VMP), doseringsregime med 6-ukers syklus)

Uke	Plan
Uke 1 til 6	hver uke (totalt 6 doser)
Uke 7 til 54 ^a	hver tredje uke (totalt 16 doser)
Fra og med uke 55 til sykdomsprogresjon ^b	hver fjerde uke

^a Første dose ved dosering hver 3. uke gis i uke 7.

^b Første dose ved dosering hver 4. uke gis i uke 55.

Bortezomib gis to ganger i uken i uke 1, 2, 4 og 5 i den første 6-ukers syklusen, etterfulgt av **én gang** i uken i uke 1, 2, 4 og 5 i ytterligere åtte 6-ukers sykluser. For informasjon om VMP-dose og doseringsplan når det gis sammen med DARZALEX, se pkt. 5.1.

Doseringsplan i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason (4-ukers syklusregime) til behandling av pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) er aktuelt

Den anbefalte dosen er DARZALEX 16 mg/kg kroppsvikt gitt som en intravenøs infusjon i henhold til følgende doseringsplan i tabell 3.

Tabell 3: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason (VTd), doseringsregime med 4-ukers syklus)

Behandlingsfase	Uke	Plan
Induksjon	Uke 1 til 8	hver uke (totalt 8 doser)
	Uke 9 til 16 ^a	hver andre uke (totalt 4 doser)
Avbrudd for høydose kjemoterapi og ASCT		
Konsolidering	Uke 1 til 8 ^b	hver andre uke (totalt 4 doser)

^a Første dose ved dosering hver 2. uke gis i uke 9.

^b Første dose ved dosering hver 2. uke gis i uke 1 etter gjenopptakelse av behandling etter ASCT.

Deksametason skal gis i en dose på 40 mg på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 i syklus 1 og 2, og 40 mg på dag 1-2 og 20 mg påfølgende doseringsdager (dag 8, 9, 15, 16) i syklus 3-4. Deksametason 20 mg skal gis på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16 i syklus 5 og 6.

For dose og doseringsplan for legemidler som gis sammen med DARZALEX, se pkt. 5.1 og tilhørende preparatomtaler.

Doseringsplan i kombinasjon med bortezomib og deksametason (3-ukers syklusregime)

Den anbefalte dosen er DARZALEX 16 mg/kg kroppsvikt gitt som en intravenøs infusjon i henhold til følgende doseringsplan i tabell 4.

Tabell 4: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med bortezomib og deksametason (Vd) (doseringsregime med 3-ukers syklus)

Uke	Plan
Uke 1 til 9	hver uke (totalt 9 doser)
Uke 10 til 24 ^a	hver tredje uke (totalt 5 doser)
Fra og med uke 25 til sykdomsprogresjon ^b	hver fjerde uke

^a Første dose ved dosering hver 3. uke gis i uke 10.

^b Første dose ved dosering hver 4. uke gis i uke 25.

Deksametason skal gis i en dose på 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i de første 8 syklusene med bortezomibbehandling eller en redusert dose på 20 mg/uke for pasienter som er > 75 år, undervektige (BMI < 18,5), har dårlig kontrollert diabetes mellitus eller tidligere intoleranse overfor steroidbehandling.

For dose og doseringsplan for legemidler som gis sammen med DARZALEX, se pkt. 5.1 og tilhørende preparatomtaler.

Infusjonshastighet

Etter fortykning skal DARZALEX-infusjonen administreres intravenøst med innledende infusjonshastighet presentert i tabell 5 nedenfor. Gradvis økning av infusjonshastigheten bør overveies kun ved fravær av infusjonsreaksjoner.

For å forenkle administrasjonen kan den første dosen på 16 mg/kg i uke 1 fordeles på to påfølgende dager, dvs. 8 mg/kg på henholdsvis dag 1 og dag 2, se tabell 5 nedenfor.

Tabell 5: Infusjonshastighet ved administrasjon av DARZALEX (16 mg/kg)

	Fortynningsvolum	Innledende hastighet (første time)	Økning av hastighet ^a	Maksimal hastighet
Uke 1 infusjon				
<i>Alternativ 1 (enkeldoseinfusjon)</i>				
Uke 1 dag 1 (16 mg/kg)	1 000 ml	50 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time
<i>Alternativ 2 (splitdoseinfusjon)</i>				
Uke 1 dag 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time
Uke 1 dag 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time
Uke 2 (16 mg/kg) infusjon^b	500 ml	50 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time
Påfølgende (fra og med uke 3, 16 mg/kg) infusjoner^c	500 ml	100 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time

^a Gradvis økning av infusjonshastigheten bør overveies kun ved fravær av infusjonsreaksjoner.

^b Et fortynningsvolum på 500 ml til dosen 16 mg/kg skal kun brukes hvis det ikke var noen IRR forrige uke. Ellers brukes et fortynningsvolum på 1 000 ml.

^c En modifisert innledende hastighet (100 ml/time) ved påfølgende infusjoner (dvs. fra og med uke 3) bør kun brukes hvis det ikke var noen IRR ved de forrige infusjonene. Fortsett ellers å bruke instruksene angitt i tabellen for infusjonshastighet i uke 2.

Håndtering av infusjonsrelaterte reaksjoner

Pre-infusjonsbehandling skal gis for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) før behandling med DARZALEX.

Ved enhver IRR uavhengig av grad/alvorlighetsgrad, skal DARZALEX-infusjonen avbrytes umiddelbart og symptomer håndteres.

Håndtering av IRR kan også kreve reduksjon av infusjonshastighet eller seponering av behandling med DARZALEX som beskrevet nedenfor (se pkt. 4.4).

- Grad 1-2 (mild til moderat): Straks reaksjonssymptomene opphører skal infusjonen gjenopptas med ikke mer enn halvparten av hastigheten hvor IRR oppsto. Hvis pasienten ikke får flere IRR-symptomer, kan økning av infusjonshastigheten gjenopptas med klinisk passende økninger og intervaller opp til maksimal hastighet på 200 ml/time (tabell 5).
- Grad 3 (alvorlig): Straks reaksjonssymptomene opphører kan det overveies å starte infusjonen igjen med ikke mer enn halvparten av hastigheten hvor reaksjonen oppsto. Hvis pasienten ikke får flere symptomer, kan økning av infusjonshastigheten gjenopptas med passende økninger og intervaller (tabell 5). Prosedyren over skal gjentas ved eventuelt tilbakefall av grad 3-symptomer. DARZALEX skal seponeres permanent ved tredje forekomst av en infusjonsreaksjon av grad 3 eller høyere.
- Grad 4 (livstruende): DARZALEX-behandling skal seponeres permanent.

Glemt dose

Dersom en planlagt dose av DARZALEX ikke gis, skal dosen gis så snart som mulig og doseringsplanen justeres deretter, slik at behandlingsintervallet opprettholdes.

Dosemodifisering

Ingen dosereduksjon av DARZALEX er anbefalt. Doseutsettelse kan være nødvendig for at blodcelletallet skal normaliseres ved hematologisk toksisitet (se pkt. 4.4). For informasjon om legemidler som gis i kombinasjon med DARZALEX, se tilhørende preparatomtaler.

Anbefalte samtidige legemidler

Pre-infusjonsbehandling

Pre-infusjonsbehandling for å redusere risikoen for IRR skal gis til alle pasienter 1-3 timer før hver infusjon av DARZALEX som følger:

- Kortikosteroid (med lang eller middels virketid)
 - Monoterapi:
Metylprednisolon 100 mg, eller likeverdig, gitt intravenøst. Etter andre infusjon kan dosen av kortikosteroid reduseres (oral eller intravenøs metylprednisolon 60 mg).
 - Kombinasjonsbehandling:
Deksametason 20 mg (eller likeverdig) gitt før hver DARZALEX-infusjon.
Når deksametason er det kortikosteroidspesifikke bakgrunnsregimet, vil deksametasondosen i stedet fungere som pre-infusjonsbehandling på dager med DARZALEX-infusjon (se pkt. 5.1).
Deksametason gis intravenøst før første DARZALEX-infusjon, og oral administrasjon kan overveies før påfølgende infusjoner. Ytterligere kortikosteroidspesifikt bakgrunnsregime (f.eks. prednison) skal ikke tas på dager med DARZALEX-infusjon når pasienter har fått deksametason som en pre-infusjonsbehandling.
- Antipyretikum (oral paracetamol 650 til 1 000 mg)
- Antihistamin (oral eller intravenøs difenhydramin 25 til 50 mg eller likeverdig).

Post-infusjonsbehandling

Post-infusjonsbehandling skal gis for å redusere risikoen for forsinkede IRR, som følger:

- **Monoterapi:**
Et oralt kortikosteroid (20 mg metylprednisolon eller likeverdig dose av et kortikosteroid med middels eller lang virketid i samsvar med lokal standardbehandling) skal gis på hver av de to dagene etter alle infusjoner (med oppstart dagen etter infusjonen).
- **Kombinasjonsbehandling:**
Overvei å gi lave doser av oralt metylprednisolon (≤ 20 mg) eller likeverdig dagen etter DARZALEX-infusjonen. Hvis et kortikosteroidspesifikt bakgrunnsregime (f.eks. deksametason, prednison) gis dagen etter DARZALEX-infusjonen, er det imidlertid mulig at det ikke er behov for ytterligere post-infusjonsbehandling (se pkt. 5.1).

I tillegg skal det hos pasienter med anamnese med kronisk obstruktiv lungesykdom overveies å bruke post-infusjonsbehandling som omfatter bronkodilatorer med kort og lang virketid og inhalasjonssteroider. Dersom pasienten ikke får vesentlige IRR etter de første fire infusjonene, kan legen velge å seponere inhalert post-infusjonsbehandling.

Profylakse mot herpes zoster-virusreakivering

Antiviral profylakse skal overveies til forebygging av herpes zoster-virusreakivering.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle studier av daratumumab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er blitt utført. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser er dosejustering ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle studier av daratumumab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er blitt utført. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser er dosejustering ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering anses nødvendig (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av DARZALEX hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

DARZALEX er til intravenøs bruk. Det administreres som en intravenøs infusjon etter fortykning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. For instruksjoner om fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

DARZALEX kan forårsake alvorlige IRR, inkludert anafylaktiske reaksjoner (se pkt. 4.8). Disse reaksjonene kan være livstruende, og fatale utfall har blitt rapportert.

Alle pasienter skal overvåkes for IRR i hele infusjonsperioden. Hos pasienter som opplever IRR, uavhengig av grad, skal overvåking fortsettes etter infusjon inntil symptomene opphører.

I kliniske studier ble IRR rapportert hos ca. halvparten av alle pasienter behandlet med DARZALEX.

De fleste IRR oppsto ved første infusjon og var av grad 1-2 (se pkt. 4.8). Fire prosent av alle pasienter fikk en IRR ved mer enn én infusjon. Alvorlige reaksjoner har forekommet, inkludert bronkospasme, hypoksi, dyspné, hypertensjon, larynxødem, lungeødem og øyebivirkninger (inkludert koroidal effusjon, akutt myopi og akutt vinkelblokkglaukom). Symptomene omfattet hovedsakelig nesetetthet, hoste, halsirritasjon, frysninger, oppkast og kvalme. Mindre vanlige symptomer var pipende utpust, allergisk rhinitt, feber, ubehag i brystet, pruritus, hypotensjon og tåkesyn (se pkt. 4.8).

Pasienter skal premedisineres med antihistaminer, antipyretika og kortikosteroider før behandling med DARZALEX for å redusere risikoen for IRR. DARZALEX-infusjon skal avbrytes ved enhver IRR, uavhengig av alvorlighetsgrad, og medisinsk håndtering/symptomatisk behandling av IRR skal iverksettes etter behov. Hos pasienter med IRR grad 1, 2 eller 3, skal infusjonshastigheten reduseres når infusjonen startes opp igjen. Hvis en anafylaktisk reaksjon eller livstruende (grad 4) infusjonsreaksjon oppstår, skal gjenopplivingsforsøk iverksettes umiddelbart. DARZALEX-behandling skal seponeres umiddelbart og permanent (se pkt. 4.2 og 4.3).

For å redusere risikoen for forsinket IRR skal orale kortikosteroider gis til alle pasienter etter DARZALEX-infusjoner. I tillegg skal det hos pasienter med anamnese med kronisk obstruktiv lungesykdom overveies å bruke post-infusjonsbehandling (f.eks. inhalasjonssteroider, bronkodilatorer med kort og lang virketid) for å håndtere eventuelle luftveiskomplikasjoner. Dersom øyesymptomer oppstår, skal DARZALEX-infusjon avbrytes og umiddelbar oftalmologisk evaluering foretas før DARZALEX gjenopptas (se pkt. 4.2).

Nøytropeni/trombocytopeni

DARZALEX kan øke nøytropeni og trombocytopeni induisert av bakgrunnsterapi (se pkt. 4.8). Komplette blodcelletelling skal foretas regelmessig under behandling i henhold til preparatomtale for bakgrunnsterapier. Pasienter med nøytropeni skal overvåkes for tegn på infeksjon. Det kan være nødvendig å utsette DARZALEX for å oppnå normalisering av blodcelletallet. Ingen dosereduksjon av DARZALEX er anbefalt. Overvei støttebehandling med transfusjoner eller vekstfaktorer.

Interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test)

Daratumumab bindes til CD38 som finnes i lave nivåer på erytrocytter, noe som kan medføre positiv indirekte Coombs test. Daratumumabmediert positiv indirekte Coombs test kan foreligge i inntil 6 måneder etter siste daratumumabinfusjon. Man skal være oppmerksom på at daratumumab bundet til erytrocytter kan maskere påvisning av antistoffer mot svake antigener i pasientens serum. Bestemmelse av pasientens ABO- og Rh-blodtype påvirkes ikke.

Pasienter skal typebestemmes og screenes før oppstart av daratumumabbehandling. Fenotyping kan vurderes før oppstart av daratumumabbehandling, avhengig av lokal praksis. Genotyping av erytrocytter påvirkes ikke av daratumumab og kan utføres når som helst.

Ved en planlagt transfusjon skal blodtransfusjonssenteret gjøres oppmerksom på denne interferensen med indirekte antiglobulintester (se pkt. 4.5). Ved behov for en akutt transfusjon kan det gis ikke-kryssmatchede ABO/RhD-kompatible erytrocytter i henhold til lokal blodbankpraksis.

Interferens med bestemmelse av komplett respons

Daratumumab er et humant IgG-kappa monoklonalt antistoff som kan påvises ved både serumproteinelektroforese (SPE) og immunfikserings (IFE)-analyse som brukes ved klinisk overvåkning av endogent M-protein (se pkt. 4.5). Denne interferensen kan påvirke bestemmelse av komplett respons og sykdomsprogresjon hos enkelte pasienter med IgG-kappa myelomprotein.

Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV)

Reaktivering av hepatitt B, i noen tilfeller fatal, er rapportert hos pasienter behandlet med DARZALEX. HBV-screening skal foretas hos alle pasienter før oppstart av behandling med DARZALEX.

Pasienter med tegn på positiv HBV-serologi skal overvåkes for kliniske tegn og laboratorietegn på HBV-reaktivering under og i minst seks måneder etter avsluttet DARZALEX-behandling. Pasienter skal håndteres i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer. Hvis klinisk indisert skal det overveies å konsultere en spesialist på hepatittsykdom.

Hos pasienter som utvikler reaktivering av HBV under behandling med DARZALEX, skal behandling med DARZALEX avbrytes og egnet behandling iverksettes. Hos pasienter hvor HBV-reaktiveringen er under tilstrekkelig kontroll skal det diskuteres med leger som har ekspertise innen håndtering av HBV, hvorvidt DARZALEX-behandling skal gjenopptas.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder sorbitol (E420). Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse skal ikke gis dette legemidlet uten at det er strengt nødvendig.

En detaljert sykdomshistorie med symptomer på medfødt fruktoseintoleranse skal registreres for hver enkelt pasient før legemidlet gis til pasienten.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Daratumumab er et IgG1 κ monoklonalt antistoff, så det er lite sannsynlig at nyreutskillelse og leverenzymmediert metabolisme av intakt daratumumab er vesentlige eliminasjonsveier. Varianter av legemiddelmetaboliserende enzymer forventes derfor ikke å påvirke eliminasjonen av daratumumab. På grunn av høy affinitet til én spesifikk epitop på CD38, forventes daratumumab ikke å påvirke legemiddelmetaboliserende enzymer.

Kliniske farmakokinetiske undersøkelser av daratumumab i kombinasjon med lenalidomid, pomalidomid, talidomid, bortezomib og deksametason indikerte ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner mellom daratumumab og disse småmolekylære legemidlene.

Interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test)

Daratumumab bindes til CD38 på erytrocytter og interfererer med kompatibilitetstesting, inkludert antistoffscreening og kryssmatching (se pkt. 4.4). Metoder for å redusere daratumumabinterferens omfatter behandling av erytrocyttreagens med ditiotreitol (DTT) for å bryte daratumumabs binding eller andre lokalt validerte metoder. Da Kells blodgruppesystem også er følsomt for DTT-behandling, skal Kell-negative enheter leveres etter alloantistoffer er utelukket eller identifisert ved hjelp av DTT-behandlede erytrocytter. Alternativt kan fenotyping eller genotyping også vurderes (se pkt. 4.4).

Interferens med serumproteinelektroforese og immunfikseringstester

Daratumumab kan påvises ved serumproteinelektroforese (SPE) og immunfikserings (IFE)-analyse som brukes ved sykdomsovervåkning av monoklonale immunoglobuliner (M-protein). Dette kan medføre falsk positive SPE- og IFE-analyseresultater for pasienter med IgG-kappa myelomprotein, og

påvirke innledende vurdering av komplett respons etter IMWG-kriteriene (*International Myeloma Working Group*). Hos pasienter med vedvarende svært god partiell respons, der daratumumabinterferens mistenkes, vurderer å bruke en validert daratumumabspesifikk IFE-analyse for å skille daratumumab fra eventuelt gjenværende endogent M-protein i pasientens serum, slik at en komplett respons lettere kan fastslås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under og i 3 måneder etter seponering av daratumumabbehandling.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av daratumumab hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). DARZALEX er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om daratumumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med DARZALEX skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det foreligger ingen data til bestemmelse av mulige effekter av daratumumab på fertilitet hos menn eller kvinner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

DARZALEX har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue er imidlertid rapportert hos pasienter som tar daratumumab, og dette skal det tas hensyn til ved kjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene uavhengig av grad (≥ 20 % av pasientene), var IRR, fatigue, kvalme, diaré, forstoppelse, feber, dyspné, hoste, nøyttropeni, trombocytopeni, anemi, perifert ødem, asteni, perifer sensorisk nevropati og øvre luftveisinfeksjon. Alvorlige bivirkninger var sepsis, pneumoni, bronkitt, øvre luftveisinfeksjon, lungeødem, influensa, feber, dehydrering, diaré og atrieflimmer.

Bivirkningstabell

Tabell 6 oppsummerer bivirkningene som oppsto hos pasienter som fikk DARZALEX. Data reflekterer eksponering for DARZALEX (16 mg/kg) hos 2 066 pasienter med myelomatose, inkludert 1 910 pasienter som fikk DARZALEX i kombinasjon med bakgrunnsregimer og 156 pasienter som fikk DARZALEX som monoterapi. Bivirkninger etter markedsføring er også inkludert.

I studie MMY3006 var antall resulterende CD34+ celler numerisk lavere i D-VTd-armen sammenlignet med VTd-armen (median: D-VTd: $6,3 \times 10^6$ /kg, VTd $8,9 \times 10^6$ /kg), og blant de som fullførte mobilisering var det flere pasienter i D-VTd-gruppen som fikk plerixafor sammenlignet med VTd-armen (D-VTd: 21,7 %, VTd: 7,9 %). Graden av engraftment og hematopoietisk rekonstituering

var tilsvarende hos de transplanterte forsøkspersonene i D-VTd- og VTd-armene (D-VTd: 99,8 %, VTd: 99,6 %, målt som restituering av nøytrofile granulocytter $> 0,5 \times 10^9/l$, leukocytter $> 1,0 \times 10^9/l$ og trombocytter $> 50 \times 10^9/l$ uten transfusjon).

Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 6: Bivirkninger hos myelomatosepasienter behandlet med DARZALEX 16 mg/kg

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens	Forekomst (%)	
			Alle grader	Grad 3-4
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon ^a	Svært vanlige	41	3
	Bronkitt ^a		17	2
	Pneumoni ^a		16	10
	Urinveisinfeksjon	Vanlige	8	1
	Influenza		5	1*
	Sepsis ^a		4	4
	Cytomegalovirus-infeksjon ^a		1	< 1*
	Covid-19 ^d		7	4
	Reaktivering av hepatitt B-virus ^b	Mindre vanlige	-	-
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni ^a	Svært vanlige	44	39
	Trombocytopeni ^a		31	19
	Anemi ^a		27	12
	Lymfopeni ^a		14	11
	Leukopeni ^a		12	6
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypogammaglobulinemi ^a	Vanlige	3	< 1*
	Anafylaktisk reaksjon ^b	Sjeldne	-	-
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert appetitt	Svært vanlige	12	1
	Hyperglykemi	Vanlige	7	3
	Hypokalsemi		6	1
	Dehydrering		3	1*
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati	Svært vanlige	32	3
	Hodepine		12	< 1*
	Parestesi		11	< 1
	Synkope	Vanlige	2	2*
Hjertesykdommer	Atrieflimmer	Vanlige	4	1
Karsykdommer	Hypertensjon ^a	Svært vanlige	10	5
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste ^a	Svært vanlige	25	< 1*
	Dyspné ^a		21	3
	Lungeødem ^a	Vanlige	1	< 1
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse	Svært vanlige	33	1
	Diaré		32	4
	Kvalme		26	2*
	Oppkast		16	1*
	Pankreatitt ^a	Vanlige	1	1
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter	Svært vanlige	18	2
	Muskelkramper		14	< 1*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Svært vanlige	26	4
	Perifert ødem ^a		26	1
	Feber		23	2
	Asteni		21	2
	Frysninger	Vanlige	9	< 1*

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelatert reaksjon ^e	Svært vanlige	40	4
--	---	---------------	----	---

* Ingen grad 4.

^a Indikerer gruppering av betegnelser.

^b Bivirkning etter markedsføring.

^c Infusjonsrelatert reaksjon omfatter betegnelser utprøvere har vurdert som relaterte til infusjon, se nedenfor.

^d Insidens er basert på en undergruppe av pasienter som fikk minst én dose studiebehandling fra og med 1. februar 2020 (starten av covid-19-pandemien) i studiene MMY3003, MMY3006, MMY3008 og MMY3013.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)

I kliniske studier (monoterapi og kombinasjonsbehandlinger, N = 2 066) var forekomsten av IRR uavhengig av grad 37 % ved første (16 mg/kg, uke 1) infusjon av DARZALEX, 2 % ved infusjon i uke 2 og kumulativt 6 % ved påfølgende infusjoner. Færre enn 1 % av pasientene hadde en grad 3/4 IRR ved uke 2 eller påfølgende infusjoner.

Median tid til en reaksjon oppsto var 1,5 timer (variasjon: 0 til 72,8 timer). Forekomsten av infusjonsjusteringer på grunn av reaksjoner var 36 %. Median infusjonsvarighet for 16 mg/kg ved uke 1, uke 2 og påfølgende infusjoner var henholdsvis ca. 7, 4 og 3 timer.

Alvorlige IRR omfattet bronkospasme, dyspné, larynxødem, lungeødem, øyebivirkninger (inkludert koroidal effusjon, akutt myopi og akutt vinkelblokkglaukom), hypoksi og hypertensjon. Andre IRR omfattet tett nese, hoste, frysninger, halsirritasjon, tåkesyn, oppkast og kvalme (se pkt. 4.4).

Etter at dosering av DARZALEX ble avbrutt i forbindelse med ASCT (studie MMY3006) i median 3,75 (variasjon: 2,4; 6,9) måneder, var forekomsten av infusjonsrelaterte reaksjoner ved gjenopptakelse av DARZALEX 11 % ved første infusjon etter ASCT.

Infusjonshastighet/fortynningsvolum brukt ved gjenopptakelse var den samme som ble brukt ved siste DARZALEX-infusjon før avbruddet for ASCT. Infusjonsrelaterte reaksjoner som forekom ved gjenopptakelse av DARZALEX etter ASCT var sammenfallende med de rapportert i tidligere studier ved infusjon i uke 2 eller senere, med hensyn til symptomer og alvorlighetsgrad (grad 3/4: < 1 %).

I studie MMY1001 fikk pasienter som fikk daratumumab kombinasjonsbehandling (n = 97) den første daratumumabdosen på 16 mg/kg i uke 1 fordelt på to dager, dvs. 8 mg/kg på henholdsvis dag 1 og dag 2. Forekomsten av IRR uavhengig av grad var 42 %, hvor 36 % av pasientene fikk IRR på dag 1 i uke 1, 4 % på dag 2 i uke 1 og 8 % ved påfølgende infusjoner. Median tid til en reaksjon oppsto var 1,8 timer (variasjon: 0,1 til 5,4 timer). Forekomsten av infusjonsavbrudd på grunn av reaksjoner var 30 %. Median infusjonsvarighet var 4,2 timer for uke 1 dag 1, 4,2 timer for uke 1 dag 2 og 3,4 timer ved påfølgende infusjoner.

Infeksjoner

Hos pasienter som fikk DARZALEX i kombinasjonsbehandling ble infeksjoner av grad 3 eller 4 rapportert som følger:

Studier med residiverende/refraktære pasienter: DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 28 %, Rd: 23 %; DPd: 28 %

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

Pneumoni var den vanligst rapporterte alvorlige (grad 3 eller 4) infeksjonen på tvers av studiene. I studier med aktiv kontroll forekom seponering av behandling på grunn av infeksjoner hos 1-4 % av pasientene. Fatale infeksjoner var hovedsakelig pneumoni og sepsis.

Hos pasienter som fikk DARZALEX i kombinasjonsbehandling ble fatale infeksjoner (grad 5) rapportert som følger:

Studier med residiverende/refraktære pasienter: DVd: 1 %, Vd: 2 %; DRd: 2 %, Rd: 1 %; DPd: 2 %
Studier med nydiagnostiserte pasienter: D-VMP: 1 %, VMP: 1 %; DRd: 2 %, Rd: 2 %, DVTd: 0 %, VTd: 0 %.

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

Hemolyse

Det foreligger en teoretisk risiko for hemolyse. Kontinuerlig overvåkning for dette sikkerhetssignalet vil bli utført i kliniske studier og sikkerhetsdata etter markedsføring.

Andre spesielle populasjoner

I fase III-studien MMY3007 som sammenlignet behandling med D-VMP med behandling med VMP hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke var aktuelt, var sikkerhetsanalyse av undergruppen av pasienter med en ECOG funksjonsskår på 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84), sammenfallende med den totale populasjonen (se pkt. 5.1).

Eldre pasienter

Av de 2 459 pasientene som fikk DARZALEX i anbefalt dose, var 38 % i alderen 65 til 75 år, og 15 % var 75 år eller eldre. Ingen generelle forskjeller i effekt basert på alder ble observert. Forekomsten av alvorlige bivirkninger var høyere hos eldre enn hos yngre pasienter. Blant pasienter med residiverende og refraktær myelomatose (n = 1 213) var de vanligste alvorlige bivirkningene som forekom hyppigere hos eldre (≥ 65 år) pneumoni og sepsis. Blant pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke var aktuelt (n = 710), var den vanligste alvorlige bivirkningen som forekom hyppigere hos eldre (≥ 75 år) pneumoni.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Det foreligger ingen erfaring med overdosering i kliniske studier. Doser opp til 24 mg/kg har blitt gitt intravenøst i en klinisk studie.

Behandling

Det er intet kjent spesifikt antidot ved overdosering med daratumumab. Ved en eventuell overdosering skal pasienten overvåkes for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger, og egnet symptomatisk behandling skal iverksettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, CD38 (differensieringsklynge 38)-hemmere, ATC-kode: L01FC01.

Virkningsmekanisme

Daratumumab er et IgG1 κ humant monoklonalt antistoff (mAb) som bindes til CD38-proteinet som uttrykkes i høyt nivå på overflaten av myelomatose tumorceller, samt andre celletyper og vev i ulike nivåer. CD38-proteinet har mange funksjoner, som reseptormediert adhesjon, signalmediering og enzymatisk aktivitet.

Det er vist at daratumumab potent hemmer *in vivo*-vekst av tumorceller som uttrykker CD38. Basert på *in vitro*-studier kan daratumumab medføre immunmediert tumorcelledød via mange effektorfunksjoner. Disse studiene indikerer at daratumumab kan inducere tumorcellelyse via komplementavhengig cytotoxicitet, antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet og antistoffavhengig cellulær fagocytose ved malign sykdom med CD38-uttrykk. En undergruppe av myeloide suppressorceller (CD38+MDSCs), regulatoriske T-celler (CD38+T_{regs}) og B-celler (CD38+B_{regs}) reduseres av daratumumabmediert cellelyse. Det er også kjent at T-celler (CD3+, CD4+ og CD8+) uttrykker CD38 avhengig av utviklingsstadium og aktiveringsnivå. Signifikant økning i absolutt CD4+ og CD8+ T-celletal og prosentandel av lymfocytter ble observert i perifert fullblod og benmarg ved daratumumabbehandling. I tillegg verifiserte DNA-sekvensering av T-celleresektorer at T-celleklonalitet økte ved daratumumabbehandling, noe som indikerer immunmodulerende effekter som kan bidra til klinisk respons.

Daratumumab induerte apoptose *in vitro* etter Fc-mediert kryssbinding. I tillegg modulerte daratumumab CD38-relatert enzymatisk aktivitet, noe som hemmet cyklaseenzymaktivitet og stimulerte hydrolaseaktivitet. Betydningen av disse *in vitro*-effektene ved klinisk bruk og implikasjonene for tumorvekst er ikke godt kjent.

Farmakodynamiske effekter

Naturlige drepercelle (natural killer (NK)) - og T-celletal

Det er kjent at NK-celler uttrykker høye nivåer av CD38 og er følsomme for daratumumabmediert cellelyse. Fall i absolutt antall og prosentandel av NK-celler totalt (CD16+CD56+) og aktiverte (CD16+CD56^{dim}) NK-celler i perifert fullblod og benmarg ble observert ved daratumumabbehandling. Baselinenivå av NK-celler viste imidlertid ikke noen sammenheng med klinisk respons.

Immunogenisitet

Hos pasienter behandlet med intravenøs daratumumab i kliniske studier var det færre enn 1 % som utviklet behandlingsrelaterte anti-daratumumabantistoffer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Nydiagnostisert myelomatose

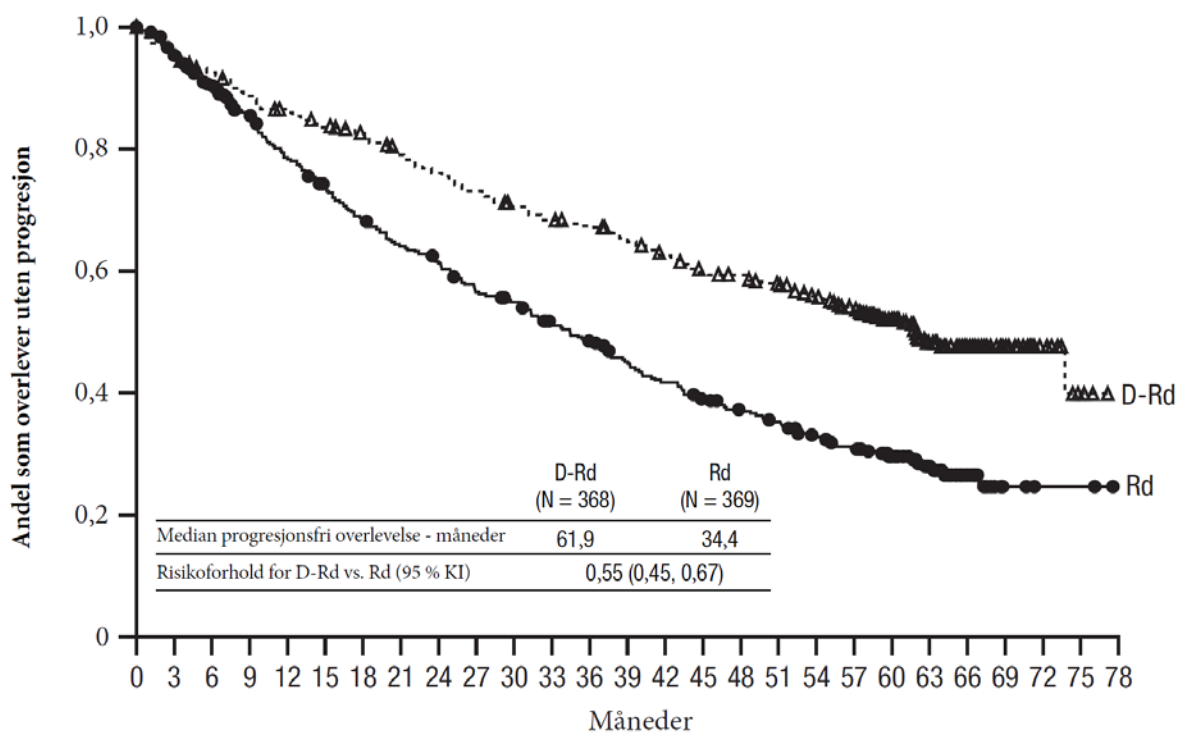
Kombinasjonsbehandling med lenalidomid og deksametason hos pasienter hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt

Studie MMY3008, en åpen, randomisert, fase III-studie med aktiv kontroll, sammenlignet behandling med DARZALEX 16 mg/kg i kombinasjon med lenalidomid og lavdose deksametason (DRd) med behandling med lenalidomid og lavdose deksametason (Rd) hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose. Lenalidomid (25 mg én gang daglig oralt på dag 1-21 av gjentatte 28-dagers [4-ukers] sykluser) ble gitt sammen med lavdose oral eller intravenøs deksametason 40 mg/uke (eller en redusert dose på 20 mg/uke for pasienter > 75 år eller med kroppsmasseindeks [BMI] < 18,5). På dager med DARZALEX-infusjon ble deksametason-dosen gitt som en pre-infusjonsbehandling. Dosejusteringer for lenalidomid og deksametason ble foretatt i henhold til tilvirkers forskrivningsinformasjon. Behandlingen fortsatte i begge grupper frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Totalt 737 pasienter ble randomisert: 368 til DRd-armen og 369 til Rd-armen. Demografiske og sykdomsparametre ved baseline var like i de to behandlingsgruppene. Median alder var 73 år (variasjon: 45-90 år) og 44 % av pasientene var ≥ 75 år. De fleste pasientene var hvite (92 %), menn (52 %), 34 % hadde en ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) funksjonsskår på 0. Førtilni komma fem prosent hadde en ECOG funksjonsskår på 1 og 17 % hadde en ECOG funksjonsskår på ≥ 2. Tjuesju prosent hadde ISS (*International Staging System*)-stadium I, 43 % hadde ISS-stadium II og 29 % hadde ISS-stadium III. Effekt ble evaluert ved progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på IMWG-kriteriene (*International Myeloma Working Group*) og totaloverlevelse (OS).

Ved en median oppfølging på 28 måneder, viste den primære analysen av PFS i studie MMY3008 en bedring i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median PFS var ikke nådd i DRd-armen og var 31,9 måneder i Rd-armen (risikoforhold [HR] = 0,56; 95 % KI: 0,43, 0,73; $p < 0,0001$), som representerer 44 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller dødsfall hos pasienter behandlet med DRd. Resultater fra en oppdatert PFS-analyse etter en median oppfølging på 64 måneder, fortsatte å vise en bedring i PFS for pasienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median PFS var 61,9 måneder i DRd-armen og 34,4 måneder i Rd-armen (HR = 0,55; 95 % KI: 0,45, 0,67).

Figur 1: Kaplan-Meier kurve for PFS i studie MMY3008

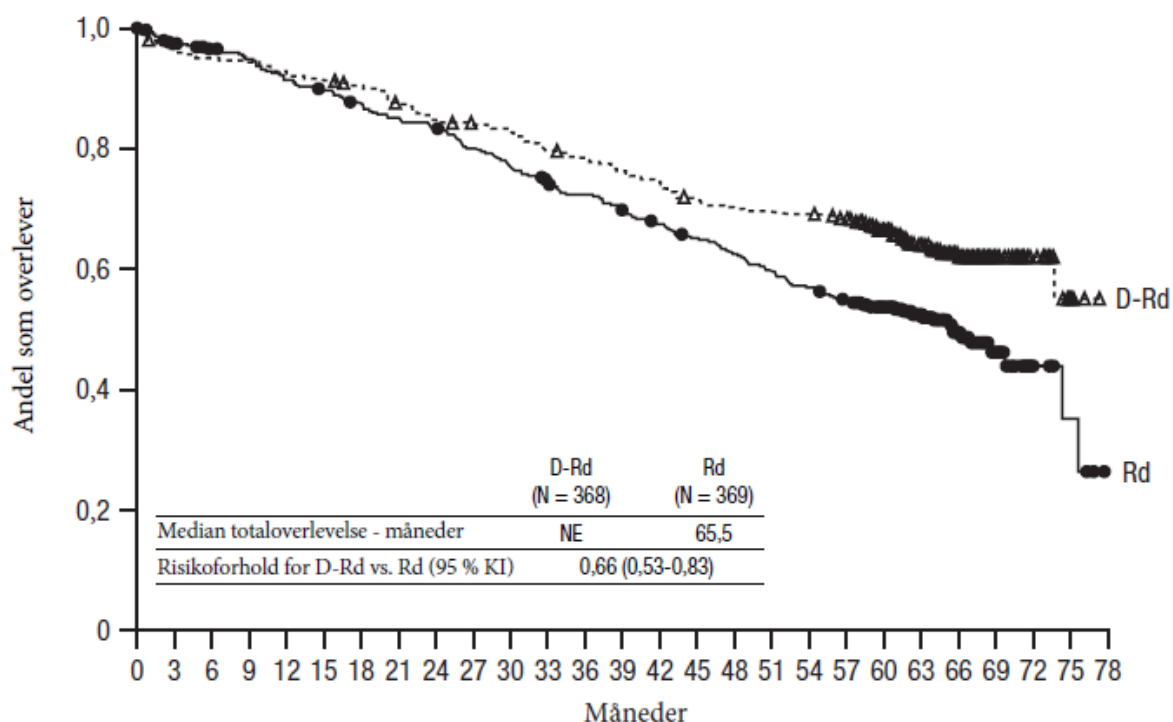


Antall pasienter med risiko

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

Ved en median oppfølging på 56 måneder, har DRd vist en fordel med hensyn til OS sammenlignet med Rd-armen (HR = 0,68; 95 % KI: 0,53, 0,86; $p = 0,0013$). Resultater fra en oppdatert OS-analyse etter en median oppfølging på 64 måneder, fortsatte å vise en bedring i OS for pasienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median OS ble ikke nådd i DRd-armen og var 65,5 måneder i Rd-armen (HR = 0,66; 95 % KI: 0,53, 0,83).

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



Antall pasienter med risiko

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

Ytterligere effektresultater fra studie MMY3008 er presentert i tabell 7 nedenfor.

Tabell 7: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3008^a

	DRd (n = 368)	Rd (n = 369)
Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) ^a	342 (92,9 %)	300 (81,3 %)
p-verdi ^b	< 0,0001	
Stringent komplett respons (sCR)	112 (30,4 %)	46 (12,5 %)
Komplett respons (CR)	63 (17,1 %)	46 (12,5 %)
Svært god partiell respons (VGPR)	117 (31,8 %)	104 (28,2 %)
Partiell respons (PR)	50 (13,6 %)	104 (28,2 %)
CR eller bedre (sCR + CR)	175 (47,6 %)	92 (24,9 %)
p-verdi ^b	< 0,0001	
VGPR eller bedre (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3 %)	196 (53,1 %)
p-verdi ^b	< 0,0001	
MRD negativrate ^{a,c} n (%)	89 (24,2 %)	27 (7,3 %)
95 % KI (%)	(19,9 %, 28,9 %)	(4,9 %, 10,5 %)
Oddsforhold med 95 % KI ^d	4,04 (2,55, 6,39)	
p-verdi ^e	< 0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-deksametason, Rd = lenalidomid-deksametason, MRD = minimal restsykdom, KI = konfidensintervall.

^a Basert på "Intent-to-treat"-populasjon.

^b p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

^c Basert på en grenseverdi på 10^{-5} .

^d Det brukes et Mantel-Haenszel-estimat for vanlig oddsforhold for ikke-stratifiserte tabeller. Et oddsforhold > 1 indikerer en fordel for DRd.

^e p-verdi fra Fishers eksakt test.

Hos respondere var median tid til respons 1,05 måneder (variasjon: 0,2 til 12,1 måneder) i DRd-gruppen og 1,05 måneder (variasjon: 0,3 til 15,3 måneder) i Rd-gruppen. Median

responsvarighet var ikke nådd i DRd-gruppen og var 34,7 måneder (95 % KI: 30,8, kan ikke anslås) i Rd-gruppen.

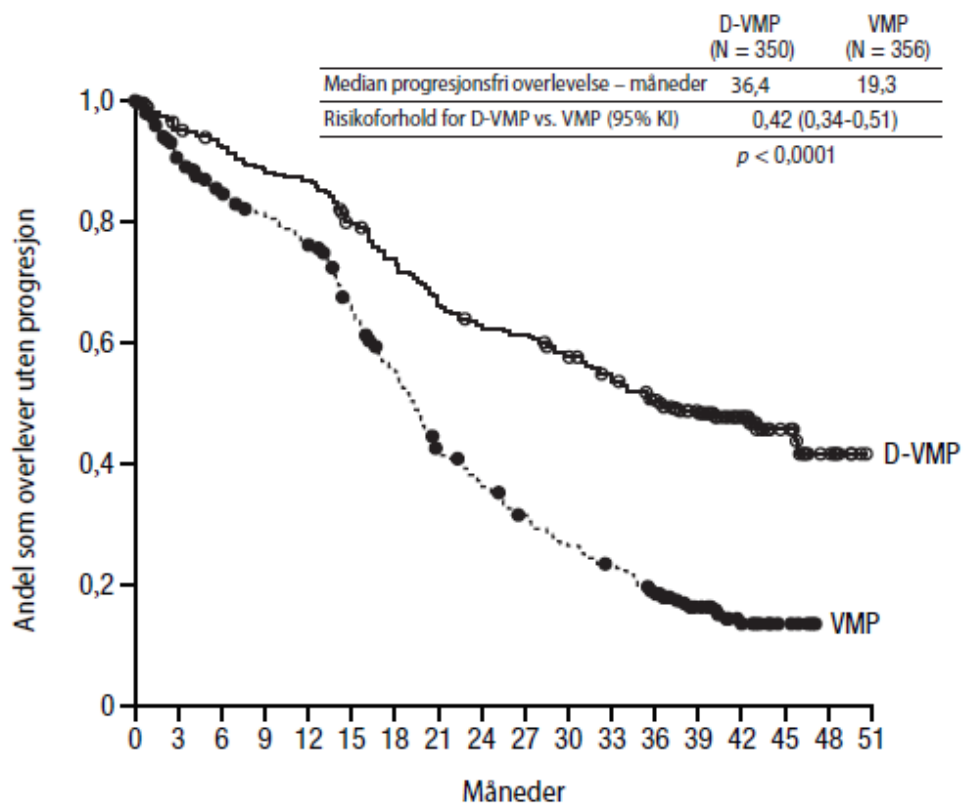
Kombinasjonsbehandling med bortezomib, melfalan og prednison (VMP) hos pasienter hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt

Studie MMY3007, en åpen, randomisert, fase III-studie med aktiv kontroll, sammenlignet behandling med DARZALEX 16 mg/kg i kombinasjon med bortezomib, melfalan og prednison (D-VMP) med behandling med VMP hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose. Bortezomib ble gitt ved subkutan injeksjon i en dose på 1,3 mg/m² kroppsoverflate to ganger i uken i uke 1, 2, 4 og 5 i den første 6-ukers syklusen (syklus 1, 8 doser), etterfulgt av én gang i uken i uke 1, 2, 4 og 5 i ytterligere åtte 6-ukers sykluser (syklus 2-9, 4 doser per syklus). Melfalan 9 mg/m² og prednison 60 mg/m² ble gitt oralt på dag 1 til 4 i de ni 6-ukers syklusene (syklus 1-9). DARZALEX-behandling fortsatte frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Totalt 706 pasienter ble randomisert: 350 til D-VMP-armen og 356 til VMP-armen. Demografiske og sykdomsparametre ved baseline var like i de to behandlingsgruppene. Median alder var 71 år (variasjon: 40-93 år) og 30 % av pasientene var ≥ 75 år. De fleste pasientene var hvite (85 %), kvinner (54 %), 25 % hadde en ECOG funksjonsskår på 0, 50 % hadde en ECOG funksjonsskår på 1 og 25 % hadde en ECOG funksjonsskår på 2. Pasientene hadde IgG/IgA/lett kjede myelom i henholdsvis 64 %/22 %/10 % av tilfellene, 19 % hadde sykdom i ISS-stadium I, 42 % hadde ISS-stadium II, 38 % hadde ISS-stadium III og 84 % hadde standardrisiko cytogenetikk. Effekt ble evaluert ved PFS basert på IMWG-kriteriene og totaloverlevelse (OS).

Ved en median oppfølging på 16,5 måneder, viste den primære analysen av PFS i studie MMY3007 en bedring i D-VMP-armen sammenlignet med VMP-armen. Median PFS ble ikke nådd i D-VMP-armen og var 18,1 måneder i VMP-armen (HR = 0,5; 95 % KI: 0,38, 0,65; $p < 0,0001$). Resultater fra en oppdatert PFS-analyse etter en median oppfølging på 40 måneder fortsatte å vise en bedring i PFS for pasienter i D-VMP-armen sammenlignet med VMP-armen. Median PFS var 36,4 måneder i D-VMP-armen og 19,3 måneder i VMP-armen (HR = 0,42; 95 % KI: 0,34, 0,51; $p < 0,0001$), som representerer 58 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller dødsfall hos pasienter behandlet med D-VMP.

Figur 3: Kaplan-Meier kurve for PFS i studie MMY3007

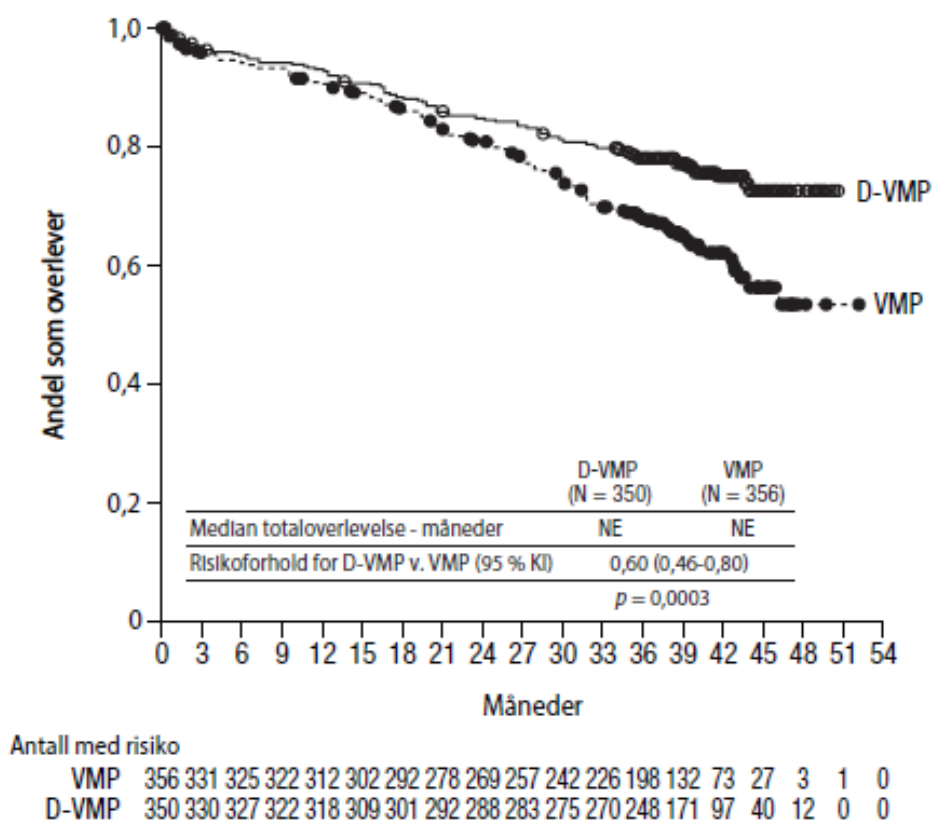


Antall pasienter med risiko

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

Etter en median oppfølging på 40 måneder, har D-VMP vist en fordel med hensyn til OS sammenlignet med VMP-armen (HR = 0,60; 95 % KI: 0,46, 0,80; $p = 0,0003$), som representerer 40 % reduksjon i risiko for dødsfall i D-VMP-armen. Median OS ble ikke nådd i noen av armene.

Figur 4: Kaplan-Meier kurve for OS i studie MMY3007



Ytterligere effektresultater fra studie MMY3007 er presentert i tabell 8 nedenfor.

Tabell 8: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3007^a

	D-VMP (n = 350)	VMP (n = 356)
Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-verdi ^b	< 0,0001	
Stringent komplett respons (sCR) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Komplett respons (CR) [n (%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Svært god partiell respons (VGPR) [n (%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Partiell respons (PR) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD negativrate (95 % KI) ^c (%)	22,3 (18,0, 27,0)	6,2 (3,9, 9,2)
Oddsforhold med 95 % KI ^d	4,36 (2,64, 7,21)	
p-verdi ^e	< 0,0001	

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melfalan-prednison, VMP = bortezomib-melfalan-prednison, MRD = minimal restsykdom, KI = konfidensintervall.

^a Basert på "Intent-to-treat"-populasjon.

^b p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

^c Basert på en grenseverdi på 10^{-5} .

^d Det brukes et Mantel-Haenszel-estimat for vanlig oddsforhold for stratifiserte tabeller. Et oddsforhold > 1 indikerer en fordel for D-VMP.

^e p-verdi fra Fishers eksakt test.

Hos respondere var median tid til respons 0,79 måneder (variasjon: 0,4 til 15,5 måneder) i D-VMP-gruppen og 0,82 måneder (variasjon: 0,7 til 12,6 måneder) i VMP-gruppen. Median responsvarighet ble ikke nådd i D-VMP-gruppen og var 21,3 måneder (variasjon: 18,4, kan ikke anslås) i VMP-gruppen.

En undergruppeanalyse ble utført for pasienter som var minst 70 år, eller 65-69 år med ECOG funksjonsskår på 2, eller yngre enn 65 år med signifikant komorbiditet eller ECOG funksjonsskår på 2 (D-VMP: n = 273, VMP: n = 270). Effekresultatene i denne undergruppen var sammenfallende med den totale populasjonen. I denne undergruppen ble median PFS ikke nådd i D-VMP-gruppen og var 17,9 måneder i VMP-gruppen (HR = 0,56; 95 % KI: 0,42, 0,75; p < 0,0001). Total responsrate var 90 % i D-VMP-gruppen og 74 % i VMP-gruppen (VGPR-rate: 29 % i D-VMP-gruppen og 26 % i VMP-gruppen; CR: 22 % i D-VMP-gruppen og 18 % i VMP-gruppen; sCR-rate: 20 % i D-VMP-gruppen og 7 % i VMP-gruppen). Sikkerhetsresultatene i denne undergruppen var sammenfallende med den totale populasjonen. I tillegg var sikkerhetsanalyse for undergruppen av pasienter med en ECOG funksjonsskår på 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) også sammenfallende med den totale populasjonen.

Kombinasjonsbehandling med bortezomib, talidomid og deksametason (VTd) hos pasienter hvor autolog stamcelletransplantasjon er aktuelt (ASCT)

Studie MMY3006 er en todelt, åpen, randomisert, fase III-studie med aktiv kontroll. Del 1 sammenlignet induksjons- og konsolideringsbehandling med DARZALEX 16 mg/kg i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason (D-VTd) med behandling med bortezomib, talidomid og deksametason (VTd) hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor ASCT var aktuelt. Behandlingens konsolideringsfase startet minst 30 dager etter ASCT, når pasienten var tilstrekkelig restituert og engraftment var fullført. I del 2 ble forsøkspersoner med minst en partiell respons (PR) ved dag 100 etter transplantasjon randomisert på nytt i forholdet 1:1, til vedlikeholdsbehandling med daratumumab eller kun observasjon. Kun resultater fra del 1 er beskrevet i det følgende.

Bortezomib ble gitt ved subkutan injeksjon eller intravenøs injeksjon i en dose på 1,3 mg/m² kroppsoverflate to ganger i uken i to uker (dag 1, 4, 8 og 11) av gjentatte 28-dagers (4-ukers) induksjonsbehandlingssykluser (syklus 1-4) og to konsolideringssykluser (syklus 5 og 6) etter ASCT etter syklus 4. Talidomid ble gitt oralt i en dose på 100 mg daglig i de seks bortezomibsyklusene. Deksametason (oralt eller intravenøst) ble gitt i en dose på 40 mg på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 av syklus 1 og 2, 40 mg på dag 1-2 og 20 mg påfølgende doseringsdager (dag 8, 9, 15, 16) av syklus 3-4. Deksametason 20 mg ble gitt på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16 i syklus 5 og 6. På dager med DARZALEX-infusjon ble deksametasondosen gitt intravenøst som en pre-infusjonsbehandling. Dosejusteringer for bortezomib, talidomid og deksametason ble foretatt i henhold til tilvirkers forskrivningsinformasjon.

Totalt 1 085 pasienter ble randomisert: 543 til D-VTd-armen og 542 til VTd-armen. Demografiske og sykdomsparametre ved baseline var like i de to behandlingsgruppene. Median alder var 58 år (variasjon: 22 til 65 år). Alle pasienter var ≤ 65 år: 43 % var i aldersgruppen ≥ 60-65 år, 41 % var i aldersgruppen ≥ 50-60 år og 16 % var yngre enn 50 år. Det var flest menn (59 %), 48 % hadde en ECOG funksjonsskår på 0, 42 % hadde en ECOG funksjonsskår på 1, og 10 % hadde en ECOG funksjonsskår på 2. Førte prosent (40 %) hadde sykdom i ISS-stadium I, 45 % hadde ISS-stadium II og 15 % hadde ISS-stadium III.

Effekt ble evaluert ved stringent komplett respons (sCR)-rate ved dag 100 etter transplantasjon og PFS.

Tabell 9: Effekresultater fra studie MMY3006^a

	D-VTd (n = 543)	VTd (n = 542)	p-verdi ^b
Responsvurdering ved dag 100 etter transplantasjon			
Stringent komplett respons (sCR)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)	0,0010
CR eller bedre (sCR+CR)	211 (38,9 %)	141 (26,0 %)	< 0,0001
Svært god partiell respons eller bedre (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4 %)	423 (78,0 %)	
MRD negativitet ^{c, d} n (%)	346 (63,7 %)	236 (43,5 %)	< 0,0001
95 % KI (%)	(59,5 %, 67,8 %)	(39,3 %, 47,8 %)	
Oddsforhold med 95 % KI ^e	2,27 (1,78, 2,90)		

MRD negativitet i kombinasjon med CR eller bedre ^c n (%)	183 (33,7 %)	108 (19,9 %)	< 0,0001
95 % KI (%)	(29,7 %, 37,9 %)	(16,6 %, 23,5 %)	
Oddsforhold med 95 % KI ^c	2,06 (1,56, 2,72)		

D-VTd= daratumumab-bortezomib-talidomid-deksametason, VTd = bortezomib-talidomid-deksametason, MRD = minimal restsykdom, KI = konfidensintervall.

^a Basert på "Intent-to-treat"-populasjon.

^b p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

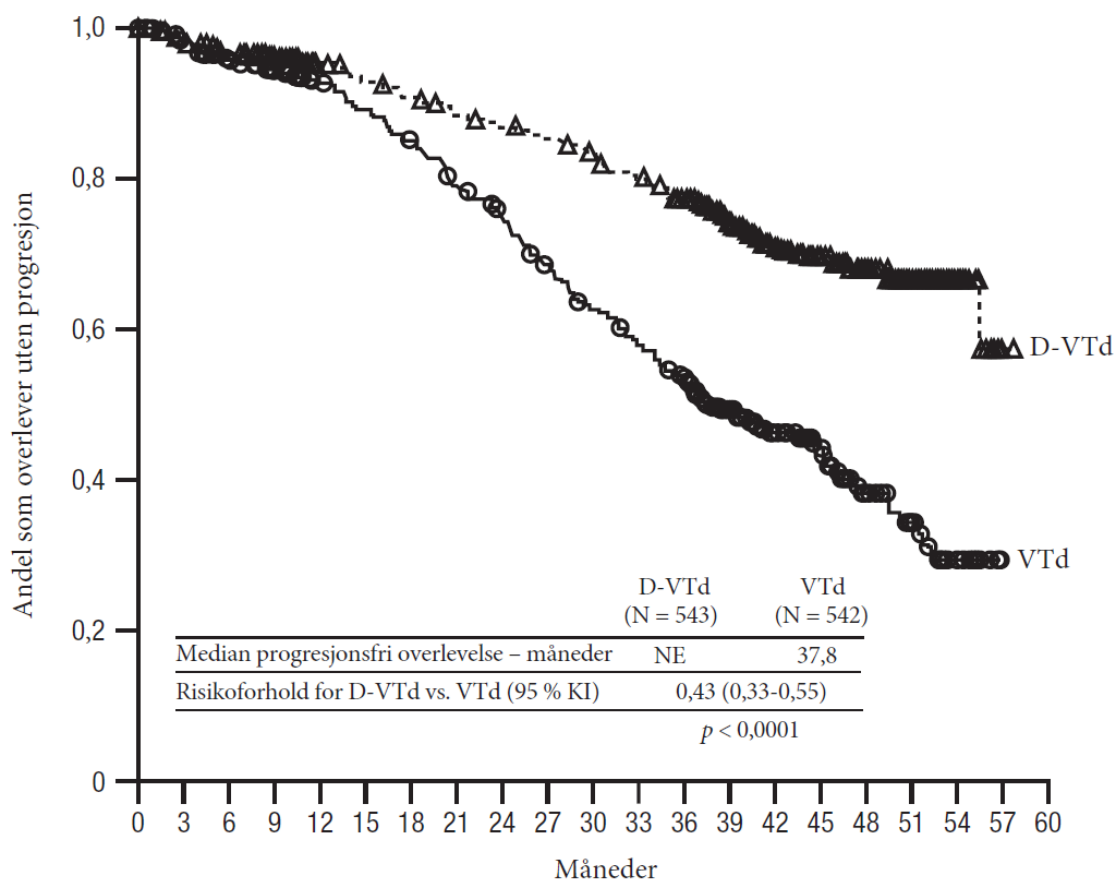
^c Basert på en grenseverdi på 10^{-5} .

^d Uavhengig av respons basert på IMWG.

^e Det brukes et Mantel-Haenszel-estimat for vanlig oddsforhold for stratifiserte tabeller.

Ved en median oppfølging på 18,8 måneder, viste den primære analysen av PFS hvor pasienter som ble randomisert til vedlikeholdsbehandling med daratumumab ved andre randomisering ble utelatt, ved dato for andre randomisering HR = 0,50; 95 % KI: 0,34, 0,75; p = 0,0005. Resultater fra en oppdatert PFS-analyse etter en median oppfølging på 44,5 måneder hvor pasienter som ble randomisert til vedlikeholdsbehandling med daratumumab ved andre randomisering ble utelatt, viste HR = 0,43; 95 % KI: 0,33, 0,55; p < 0,0001. Median PFS ble ikke nådd i D-VTd-armen og var 37,8 måneder i VTd-armen.

Figur 5: Kaplan-Meier kurve for PFS i studie MMY3006



Antall pasienter med risiko

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

Residiverende/refraktær myelomatose

Monoterapi:

Klinisk effekt og sikkerhet av DARZALEX som monoterapi ved behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og

et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling, ble påvist i to åpne studier.

I studie MMY2002 fikk 106 pasienter med residiverende og refraktær myelomatose 16 mg/kg DARZALEX frem til sykdomsprogresjon. Pasientenes medianalder var 63,5 år (variasjon: 31 til 84 år), 11 % av pasientene var ≥ 75 år, 49 % var menn og 79 % var kaukasiere. Pasientene hadde i median fått 5 tidligere behandlingslinjer. Åtti prosent av pasientene hadde tidligere fått autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). Tidligere behandlinger omfattet bortezomib (99 %), lenalidomid (99 %), pomalidomid (63 %) og karfilzomib (50 %). Ved baseline var 97 % av pasientene refraktære overfor forrige behandlingslinje, 95 % var refraktære overfor både en proteasomhemmer (PI) og immunmodulerende middel (IMiD), 77 % var refraktære overfor alkylerende midler, 63 % var refraktære overfor pomalidomid og 48 % av pasientene var refraktære overfor karfilzomib.

Effektresultater fra den forhåndsdefinerte interimanalysen basert på vurdering av en uavhengig komité (Independent Review Committee, IRC) er presentert i tabell 10 nedenfor.

Tabell 10: IRC-vurderte effektresultater for studie MMY2002

Effektendepunkt	DARZALEX 16 mg/kg N = 106
Total responsrate ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95 % KI (%)	31 (29,2) (20,8, 38,9)
Stringent komplett respons (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Komplett respons (CR) [n]	0
Svært god partiell respons (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Partiell respons (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Klinisk effekttrate (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Median responsvarighet [måneder (95% KI)]	7,4 (5,5, NE)
Median tid til respons [måneder (variasjon:)]	1 (0,9, 5,6)

¹ Primært effektendepunkt (kriterier fra *International Myeloma Working Group*).

KI = konfidensintervall, NE = kan ikke anslås, MR = minimal respons.

Total responsrate (ORR) i MMY2002 var lik uavhengig av type av tidligere myelombehandling. Ved oppdatering av overlevelse etter en median oppfølgingsvarighet på 14,7 måneder, var median OS 17,5 måneder (95 % KI: 13,7, kan ikke anslås).

I studie GEN501 fikk 42 pasienter med residiverende og refraktær myelomatose 16 mg/kg DARZALEX frem til sykdomsprogresjon. Pasientenes medianalder var 64 år (variasjon: 44 til 76 år), 64 % var menn og 76 % var kaukasiere. Pasientene i studien hadde i median fått 4 tidligere behandlingslinjer. Syttifire prosent (74 %) av pasientene hadde tidligere fått ASCT. Tidligere behandlinger omfattet bortezomib (100 %), lenalidomid (95 %), pomalidomid (36 %) og karfilzomib (19 %). Ved baseline var 76 % av pasientene refraktære overfor forrige behandlingslinje, 64 % var refraktære overfor både en PI og IMiD, 60 % var refraktære overfor alkylerende midler, 36 % var refraktære overfor pomalidomid og 17 % var refraktære overfor karfilzomib.

Den forhåndsdefinerte interimanalysen viste at behandling med daratumumab 16 mg/kg medførte 36 % ORR med 5 % CR og 5 % VGPR. Median tid til respons var 1 (variasjon: 0,5 til 3,2) måneder. Median responsvarighet ble ikke nådd (95 % KI: 5,6 måneder, kan ikke anslås).

Ved oppdatering av overlevelse etter en median oppfølgingsvarighet på 15,2 måneder, var median OS ikke nådd (95 % KI: 19,9 måneder, kan ikke anslås), med 74 % av forsøksåersonene fortsatt i live.

Kombinasjonsbehandling med lenalidomid

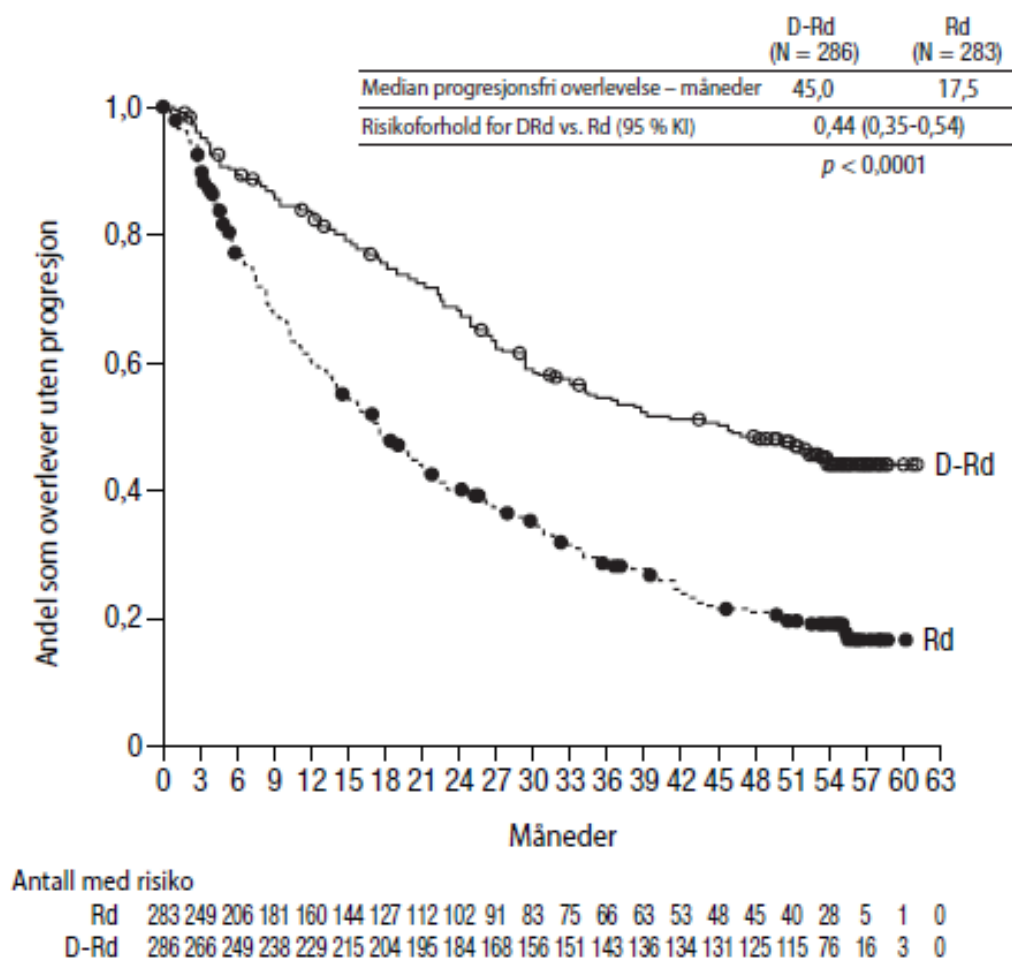
Studie MMY3003, en åpen, randomisert fase III-studie med aktiv kontroll, sammenlignet behandling med DARZALEX 16 mg/kg i kombinasjon med lenalidomid og lavdose deksametason (DRd) mot behandling med lenalidomid og lavdose deksametason (Rd) hos pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose som hadde fått minst én tidligere behandling. Lenalidomid (25 mg én gang daglig oralt på dag 1-21 av gjentatte 28-dagers [4-ukers] sykluser) ble gitt sammen med lavdose

deksametason 40 mg/uke (eller en redusert dose på 20 mg/uke for pasienter > 75 år eller med BMI < 18,5). På dager med DARZALEX-infusjon ble 20 mg av deksametasondosen gitt som en pre-infusjonsbehandling og resten ble gitt dagen etter infusjonen. Behandlingen fortsatte i begge grupper frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Totalt 569 pasienter ble randomisert, 286 til DRd-armen og 283 til Rd-armen. Demografiske og sykdomsparametre ved baseline var like i DARZALEX- og kontrollarmen. Median pasientalder var 65 år (variasjon: 34 til 89 år) og 11 % var ≥ 75 år. De fleste pasientene (86 %) hadde tidligere fått en PI, 55 % av pasientene hadde tidligere fått et IMiD, inkludert 18 % av pasientene som hadde fått lenalidomid, og 44 % av pasientene hadde tidligere fått både PI og IMiD. Ved baseline var 27 % av pasientene refraktære overfor forrige behandlingslinje. Atten prosent (18 %) av pasientene var kun refraktære overfor en PI, og 21 % var refraktære overfor bortezomib. Pasienter som var refraktære overfor lenalidomid ble ekskludert fra studien.

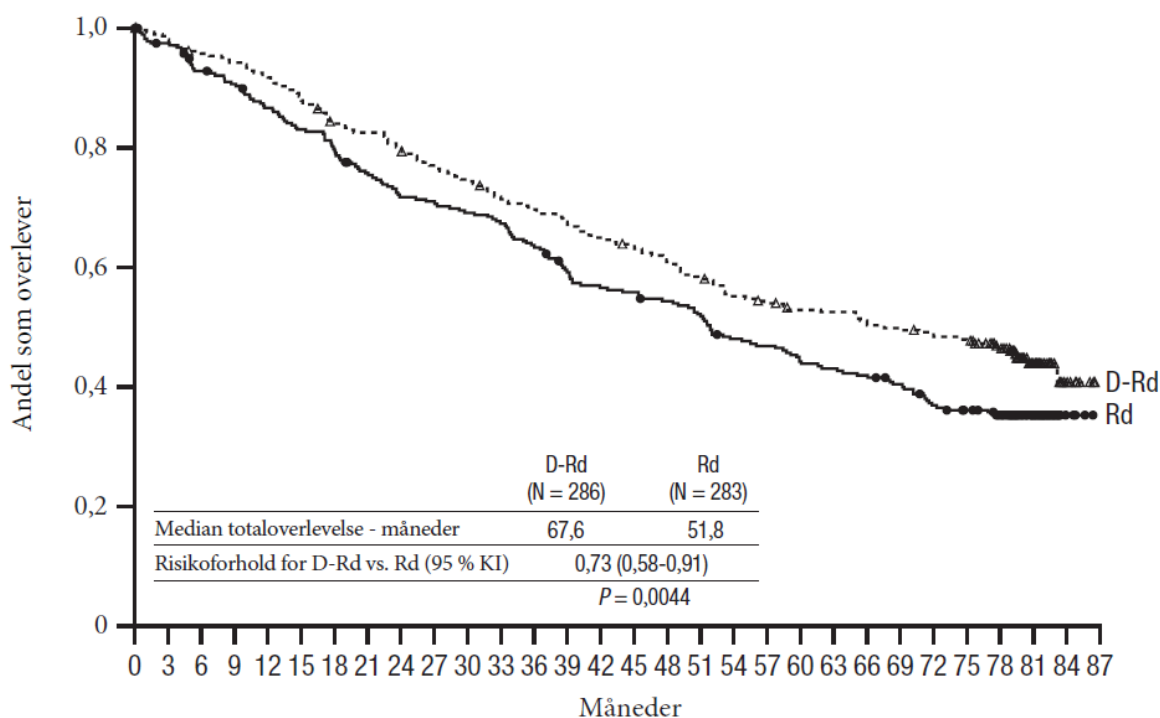
Ved en median oppfølging på 13,5 måneder, viste den primære analysen av PFS i studie MMY3003 en bedring i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median PFS var ikke nådd i DRd-armen og var 18,4 måneder i Rd-armen (HR = 0,37; 95 % KI: 0,27, 0,52; p < 0,0001). Resultater fra en oppdatert PFS-analyse etter en median oppfølging på 55 måneder fortsatte å vise en bedring i PFS for pasienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median PFS var 45,0 måneder i DRd-armen og 17,5 måneder i Rd-armen (HR = 0,44; 95 % KI: 0,35, 0,54; p < 0,0001), som representerer 56 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller dødsfall hos pasienter behandlet med DRd (se figur 6).

Figur 6: Kaplan-Meier kurve for PFS i studie MMY3003



Etter en median oppfølging på 80 måneder, har DRd vist en fordel med hensyn til OS sammenlignet med Rd-armen (HR = 0,73; 95 % KI: 0,58, 0,91; p = 0,0044). Median OS var 67,6 måneder i DRd-armen og 51,8 måneder i Rd-armen.

Figur 7: Kaplan-Meier kurve for OS i studie MMY3003



Antall med risiko

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

Ytterligere effektresultater fra studie MMY3003 er presentert i tabell 11 nedenfor.

Tabell 11: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3003

Antall pasienter med evaluerbar respons	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-verdi ^a	< 0,0001	
Stringent komplett respons (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Komplett respons (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Svært god partiell respons (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Partiell respons (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Median tid til respons [måneder (95 % KI)]	1,0 (1,0, 1,1)	1,3 (1,1, 1,9)
Median responsvarighet [måneder (95% KI)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4, NE)
MRD negativrate (95 % KI) ^b (%)	21,0 (16,4, 26,2)	2,8 (1,2, 5,5)
Oddsforhold med 95 % KI ^c	9,31 (4,31, 20,09)	
p-verdi ^d	< 0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-deksametason, Rd = lenalidomid-deksametason, MRD = minimal restsykdom, KI = konfidensintervall, NE = kan ikke anslås.

^a p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

^b Basert på "Intent-to-treat"-populasjon og grenseverdi 10^{-5} .

^c Det brukes et Mantel-Haenszel-estimat for vanlig oddsforhold. Et oddsforhold > 1 indikerer en fordel for DRd.

^d p-verdi er fra Fishers eksakt test basert på sannsynlighetforhold.

Kombinasjonsbehandling med bortezomib

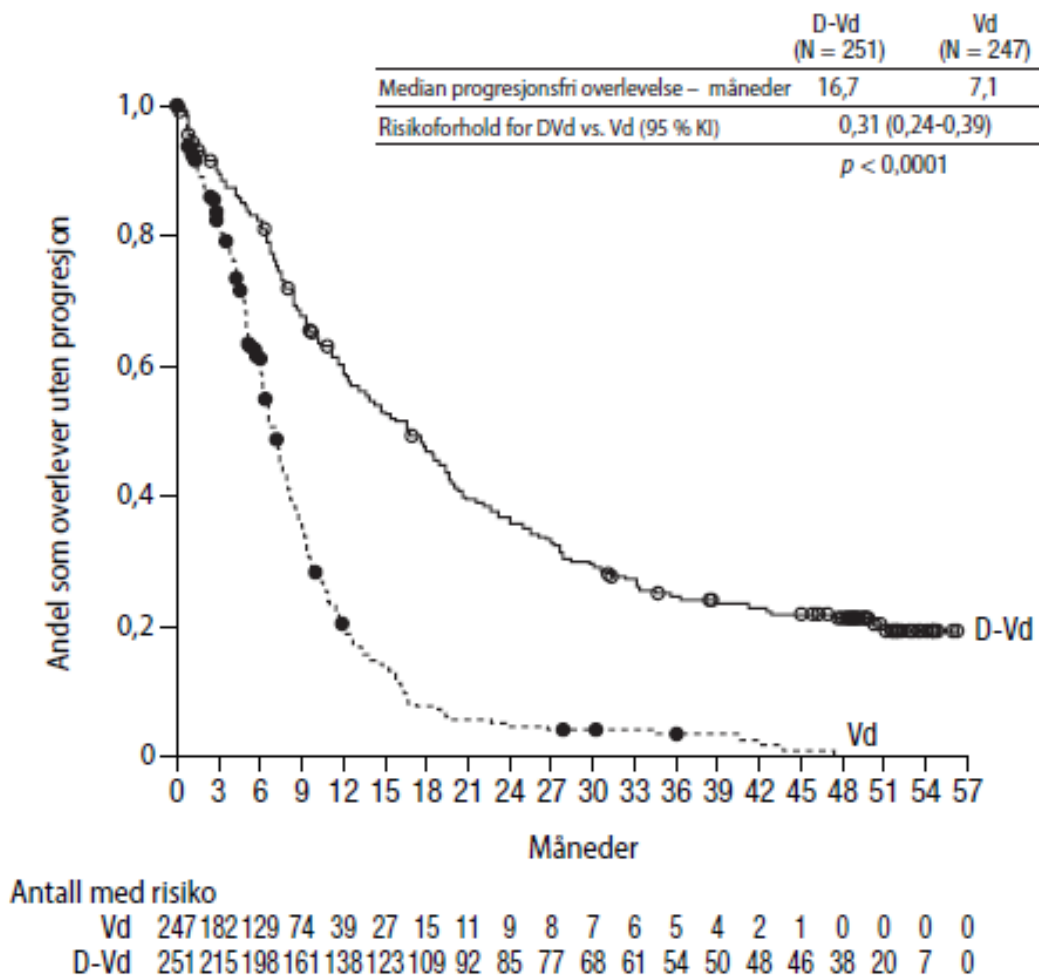
Studie MMY3004, en åpen, randomisert fase III-studie med aktiv kontroll, sammenlignet behandling med DARZALEX 16 mg/kg i kombinasjon med bortezomib og deksametason (DvD) mot behandling

med bortezomib og deksametason (Vd) hos pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose som hadde fått minst én tidligere behandling. Bortezomib ble gitt ved subkutan injeksjon eller intravenøs injeksjon i en dose på 1,3 mg/m² kroppsoverflate to ganger i uken i to uker (dag 1, 4, 8 og 11) av gjentatte 21-dagers [3-ukers] behandlingssykluser, i totalt 8 sykluser. Deksametason ble gitt oralt i en dose på 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i hver av de 8 bortezomibsyklusene (80 mg/uke i to av tre uker av bortezomibsyklusen) eller en redusert dose på 20 mg/uke for pasienter > 75 år, BMI < 18,5, dårlig kontrollert diabetes mellitus eller tidligere intoleranse overfor steroidbehandling. På dagene med DARZALEX-infusjon gis deksametason-dosen på 20 mg som en pre-infusjonsbehandling. DARZALEX-behandlingen fortsatte frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Totalt 498 pasienter ble randomisert, 251 til DVd-armen og 247 til Vd-armen. Demografiske og sykdomsparametre ved baseline var like i DARZALEX- og kontrollarmen. Median pasientalder var 64 år (variasjon: 30 til 88 år) og 12 % var ≥ 75 år. Sekstini prosent (69 %) av pasientene hadde tidligere fått en PI (66 % fikk bortezomib), og 76% av pasientene hadde fått et IMiD (42 % fikk lenalidomid). Ved baseline var 32 % av pasientene refraktære overfor forrige behandlingslinje. Trettititre prosent (33 %) av pasientene var kun refraktære overfor et IMiD, og 28 % var refraktære overfor lenalidomid. Pasienter som var refraktære overfor bortezomib ble ekskludert fra studien.

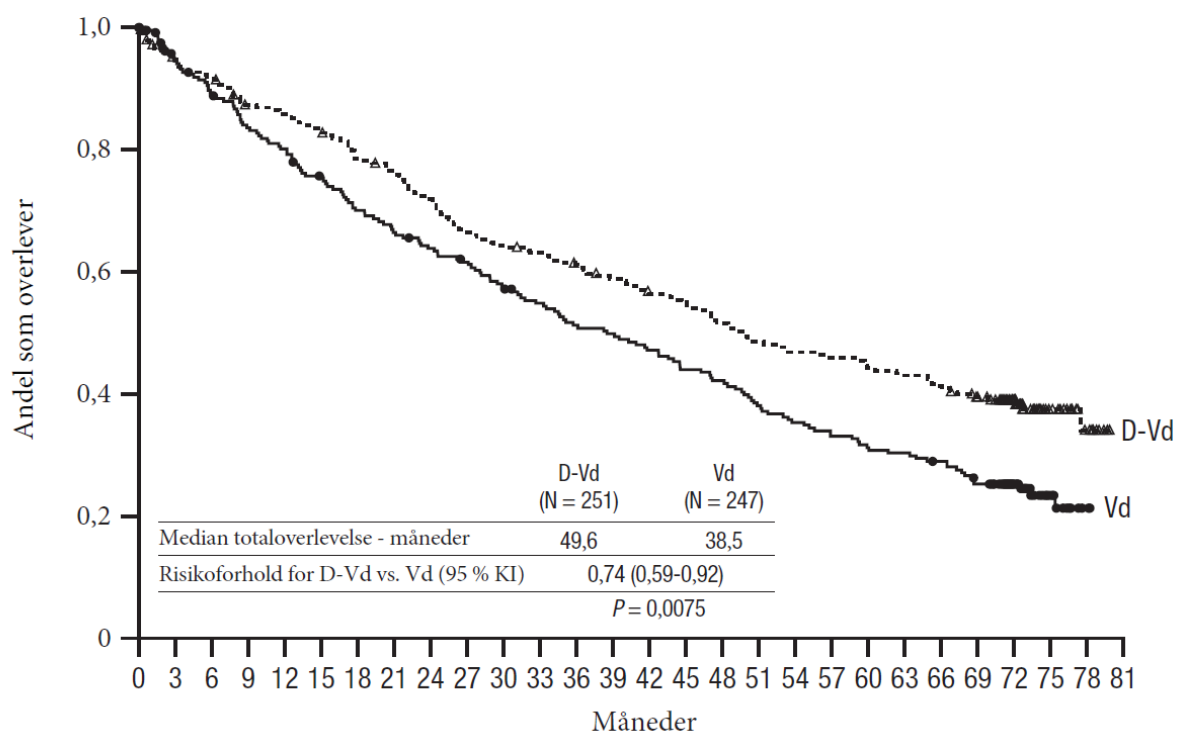
Ved en median oppfølging på 7,4 måneder, viste den primære analysen av PFS i studie MMY3004 en bedring i DVd-armen sammenlignet med Vd-armen. Median PFS var ikke nådd i DVd-armen og var 7,2 måneder i Vd-armen (HR [95 % KI]: 0,39 [0,28, 0,53], p-verdi < 0,0001). Resultater fra en oppdatert PFS-analyse etter en median oppfølging på 50 måneder fortsatte å vise en bedring i PFS for pasienter i DVd-armen sammenlignet med Vd-armen. Median PFS var 16,7 måneder i DVd-armen og 7,1 måneder i Vd-armen (HR [95 % KI]: 0,31 [0,24, 0,39], p-verdi < 0,0001), som representerer 69 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller dødsfall hos pasienter behandlet med DVd vs. Vd (se figur 8).

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



Etter en median oppfølging på 73 måneder, har DVd vist en fordel med hensyn til OS sammenlignet med Vd-armen (HR = 0,74; 95 % KI: 0,59, 0,92; $p = 0,0075$). Median OS var 49,6 måneder i DVd-armen og 38,5 måneder i Vd-armen.

Figur 9: Kaplan-Meier kurve for OS i studie MMY3004



Antall med risiko

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

Ytterligere effektresultater fra studie MMY3004 er presentert i tabell 12 nedenfor.

Tabell 12: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3004

Antall pasienter med evaluerbar respons	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-verdi ^a	< 0,0001	
Stringent komplett respons (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Komplett respons (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Svært god partiell respons (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Partiell respons (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Median tid til respons [måneder (variasjon:)]	0,9 (0,8, 1,4)	1,6 (1,5, 2,1)
Median responsvarighet [måneder (95% KI)]	NE (11,5, NE)	7,9 (6,7, 11,3)
MRD negativrate (95 % KI) ^b	8,8 % (5,6 %, 13,0 %)	1,2% (0,3 %, 3,5 %)
Oddsforhold med 95 % KI ^c	9,04 (2,53, 32,21)	
p-verdi ^d	0,0001	

DVd = daratumumab-bortezomib-deksametason, Vd = bortezomib-deksametason, MRD = minimal restsykdom, KI = konfidensintervall, NE = kan ikke anslås.

^a p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

^b Basert på "Intent-to-treat"-populasjon og grenseverdi 10^{-5} .

^c Det brukes et Mantel-Haenszel-estimat for vanlig oddsforhold. Et oddsforhold > 1 indikerer en fordel for DVd.

^d p-verdi er fra Fishers eksakt test basert på sannsynlighetforhold.

Hjertets elektrofysiologi

Daratumumab er et stort protein med liten sannsynlighet for direkte ionekanalinteraksjoner. Daratumumabs effekt på QTc-tiden ble evaluert i en åpen studie med 83 pasienter (studie GEN501) med residiverende og refraktær myelomatose etter daratumumabinfusjoner (4 til 24 mg/kg). Lineær blandet farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse indikerte ingen stor økning i gjennomsnittlig QTcF-tid (dvs. over 20 ms) ved C_{max} for daratumumab.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med DARZALEX i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved myelomatose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til daratumumab etter intravenøs administrasjon av daratumumab monoterapi ble evaluert hos pasienter med residiverende og refraktær myelomatose ved dosenivåer fra 0,1 mg/kg til 24 mg/kg.

I kohortene med 1 til 24 mg/kg økte maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) etter første dose omtrent proporsjonalt med dosen, og distribusjonsvolumet samsvarte med innledende distribusjon i plasmakompartimentet. Etter siste ukentlige infusjon økte C_{max} mer enn doseproporsjonalt, i samsvar med målmediert legemiddeldistribusjon. Økninger i AUC var mer en doseproporsjonale og clearance (Cl) falt ved økende dose. Disse observasjonene indikerer at CD38 kan bli mettet ved høyere doser, hvorpå betydningen av målbindingsclearance minimeres og clearance av daratumumab nærmer seg lineær clearance av endogent IgG1. Clearance falt også ved gjentatte doser, noe som kan være relatert til redusert tumorbelastning.

Terminal halveringstid øker ved økende dose og ved gjentatt dosering. Gjennomsnittlig (standardavvik [SD]) anslått terminal halveringstid for daratumumab etter første dose på 16 mg/kg var 9 (4,3) dager. Anslått terminal halveringstid for daratumumab etter siste dose på 16 mg/kg var økt, men det foreligger ikke tilstrekkelige data til å anslå dette med sikkerhet. Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse var gjennomsnittlig (SD) halveringstid forbundet med ikke-spesifikk lineær eliminering ca. 18 (9) dager. Dette er den terminale halveringstiden som kan forventes ved full metning av målmediert clearance og gjentatt dosering av daratumumab.

På slutten av perioden med ukentlig dosering i henhold til anbefalt doseringsplan for monoterapi med dose på 16 mg/kg, var gjennomsnittlig (SD) C_{max} - i serum lik 915 (410,3) mikrogram/ml, ca. 2,9 ganger høyere enn etter første infusjon. Gjennomsnittlig (SD) serumkonsentrasjon før dosering (trough) på slutten av perioden med ukentlig dosering var 573 (331,5) mikrogram/ml.

Fire populasjonsfarmakokinetiske analyser ble utført for å beskrive daratumumabs farmakokinetiske egenskaper og evaluere kovariaters påvirkning av omsetningen av daratumumab hos pasienter med myelomatose; analyse 1 (n = 223) hos pasienter som fikk DARZALEX monoterapi, mens analyse 2 (n = 694), analyse 3 (n = 352) og analyse 4 (n = 355) ble foretatt hos pasienter med myelomatose som fikk kombinasjonsbehandlinger med daratumumab. Analyse 2 omfattet 694 pasienter (n = 326 for lenalidomid-deksametason; n = 246 for bortezomib-deksametason; n = 99 for pomalidomid-deksametason; n = 11 for bortezomib-melfalan-prednison; og n = 12 for bortezomib-talidomid-deksametason), analyse 3 omfattet 352 pasienter (bortezomib-melfalan-prednison) og analyse 4 omfattet 355 pasienter (lenalidomid-deksametason).

Basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen av daratumumab monoterapi (analyse 1) oppnås steady-state for daratumumab ca. 5 måneder inn i perioden med dosering hver 4. uke (ved den 21. infusjonen), og gjennomsnittlig (SD) forhold mellom C_{max} ved steady-state og C_{max} etter første dose var 1,6 (0,5). Gjennomsnittlig (SD) sentralt distribusjonsvolum er 56,98 (18,07) ml/kg.

Tre ytterligere populasjonsfarmakokinetiske analyser (analyse 2, analyse 3 og analyse 4) ble utført hos pasienter med myelomatose som fikk kombinasjonsbehandlinger med daratumumab. Daratumumabs konsentrasjon-tid-profil var lik etter monoterapi og kombinasjonsbehandling. Gjennomsnittlig anslått terminal halveringstid forbundet med lineær clearance ved kombinasjonsbehandling var ca. 15-23 dager.

Basert på de fire populasjonsfarmakokinetiske analysene (analyse 1-4) ble kroppsvekt identifisert som statistisk signifikant kovariat for daratumumabclearance. Kroppsvektbasert dosering er derfor en egnet doseringsstrategi for myelomatosepasienter.

Simulering av farmakokinetikken til daratumumab ble utført for alle anbefalte doseringsplaner hos 1 309 pasienter med myelomatose. Simuleringsresultatene bekreftet at split- og enkeltdosering av første dose gir lik farmakokinetikk, med unntak av den farmakokinetiske profilen første behandlingsdag.

Spesielle populasjoner

Alder og kjønn

Basert på de fire individuelle populasjonsfarmakokinetiske analysene (analyse 1-4) av pasienter som fikk daratumumab monoterapi eller ulike kombinasjonsbehandlinger (analyse 1-4) hadde alder (variasjon: 31-93 år) ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til daratumumab, og eksponeringen for daratumumab var lik hos yngre (alder < 65 år, n = 518) og eldre (alder ≥ 65 år til < 75 år, n = 761, alder ≥ 75 år, n = 334) pasienter.

Kjønn påvirket ikke eksponering for daratumumab i klinisk relevant grad i de populasjonsfarmakokinetiske analysene.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle studier av daratumumab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er blitt utført. Fire individuelle populasjonsfarmakokinetiske analyser ble utført basert på tidligere nyrefunksjonsdata fra pasienter som fikk daratumumab monoterapi eller ulike kombinasjonsbehandlinger (analyse 1-4), og inkluderte totalt 441 pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl] ≥ 90 ml/minutt), 621 med lett nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 90 og ≥ 60 ml/minutt), 523 med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 60 og ≥ 30 ml/minutt) og 27 med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (CrCl < 30 ml/minutt). Ingen klinisk relevante forskjeller i eksponering for daratumumab ble observert mellom pasienter med nedsatt nyrefunksjon og de med normal nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle studier av daratumumab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er blitt utført. Det er lite sannsynlig at endringer i leverfunksjon vil påvirke eliminasjon av daratumumab da IgG1-molekyler som daratumumab ikke metaboliseres i lever. Fire individuelle populasjonsfarmakokinetiske analyser ble utført hos pasienter som fikk daratumumab monoterapi eller ulike kombinasjonsbehandlinger (analyse 1-4), og inkluderte totalt 1 404 pasienter med normal leverfunksjon (totalbilirubin [TB] og aspartataminotransferase [ASAT] ≤ øvre normalgrense [ULN]), 189 med lett nedsatt leverfunksjon (TB 1,0 x til 1,5 x ULN eller ASAT > ULN) og 8 pasienter med moderat (TB > 1,5 x til 3,0 x ULN, n = 7) eller alvorlig (TB > 3,0 x ULN, n = 1) nedsatt leverfunksjon. Ingen klinisk relevante forskjeller i eksponering for daratumumab ble observert mellom pasienter med nedsatt leverfunksjon og de med normal leverfunksjon.

Rase

Basert på fire individuelle populasjonsfarmakokinetiske analyser hos pasienter som fikk daratumumab monoterapi eller ulike kombinasjonsbehandlinger (analyse 1-4), var eksponeringen for daratumumab lik hos hvite (n = 1 371) og ikke-hvite (n = 242) forsøkspersoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologiske data er hentet fra studier med daratumumab hos sjimpanser og med et surrogat anti-CD38-antistoff hos cynomolgusaper. Ingen studier av kronisk toksisitet er blitt utført.

Karsinogenitet og mutagenitet

Ingen dyrestudier er blitt utført for å fastslå daratumumabs karsinogene potensial.

Reproduksjonstoksikologi

Ingen dyrestudier er blitt utført for å evaluere mulige effekter av daratumumab på reproduksjon eller utvikling.

Fertilitet

Ingen dyrestudier er blitt utført for å bestemme mulige effekter på fertilitet hos hanner eller hunner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

L-histidin
L-histidinhydrokloridmonohydrat
L-metionin
Polysorbat 20
Sorbitol (E420)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

2 år.

Etter fortynning

Av mikrobiologiske hensyn skal preparatet brukes umiddelbart, hvis ikke metode for åpning/fortynning utelukker risiko for mikrobiell kontaminering. Dersom det ikke brukes umiddelbart er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk, som ikke må være lenger enn 24 timer ved kjøleskapsbetingelser (2 °C - 8 °C) beskyttet mot lys, etterfulgt av 15 timer (inkludert infusjonstid) ved romtemperatur (15 °C - 25 °C) og rombelysning. Dersom det oppbevares i kjøleskap, la oppløsningen oppnå omgivelsestemperatur før administrering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml konsentrat i et hetteglass av type 1-glass med elastomerlukking og aluminiumsforsegling med flip-off lokk inneholdende 100 mg daratumumab. Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

20 ml konsentrat i et hetteglass av type 1-glass med elastomerlukking og aluminiumsforsegling med flip-off lokk inneholdende 400 mg daratumumab. Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

DARZALEX leveres også som en startpakke inneholdende 11 hetteglass: (6 x 5 ml hetteglass + 5 x 20 ml hetteglass).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

Tilbered infusjonsvæske, oppløsning ved hjelp av aseptisk teknikk som følger:

- Beregn dose (mg), totalvolum (ml) av DARZALEX-oppløsning og antall DARZALEX-hetteglass basert på pasientens vekt.
- Sjekk at DARZALEX-oppløsningen er fargeløs til gul. Skal ikke brukes hvis det foreligger ugjennomskinnelige partikler, misfarging eller andre fremmedpartikler.
- Ved hjelp av aseptisk teknikk, ta ut et volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning fra infusjonsposen/holderen tilsvarende nødvendig volum av DARZALEX-oppløsning.
- Trekk opp nødvendig volum av DARZALEX-oppløsning og fortynn til riktig volum ved å tilsette det til en infusjonspose/holder inneholdende natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (se pkt. 4.2). Infusjonsposen/holderen skal være laget av polyvinylklorid (PVC), polypropylen (PP), polyetylen (PE) eller polyolefinblanding (PP+PE). Fortynn ved aseptiske betingelser. Kast eventuell ubrukt væske som er igjen i hetteglasset.
- Vend posen/holderen forsiktig for å blande oppløsningen. Ikke rist.
- Inspiser parenterale legemidler visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Den fortynnete oppløsningen kan utvikle svært små, gjennomsiktige til hvite proteinaktige partikler siden daratumumab er et protein. Skal ikke brukes hvis synlige ugjennomskinnelige partikler, misfarging eller fremmedpartikler observeres.
- Da DARZALEX ikke inneholder konserveringsmiddel, skal fortynnete oppløsninger administreres innen 15 timer (inkludert infusjonstid) ved romtemperatur (15 °C - 25 °C) og rombelysning.
- Dersom det ikke brukes umiddelbart, kan den fortynnete oppløsningen oppbevares før administrasjon i inntil 24 timer ved kjøleskapsbetingelser (2 °C - 8 °C) og beskyttet mot lys. Skal ikke fryses. Dersom det oppbevares i kjøleskap, la oppløsningen oppnå omgivelsestemperatur før administrering.
- Administrer den fortynnete oppløsningen ved intravenøs infusjon ved hjelp av et infusjonssett utstyrt med flow-regulator og sterilt, pyrogenfritt, lavproteinbindende polyetersulfon (PES) slangefilter (porestørrelse 0,22 eller 0,2 mikrometer). Det skal brukes infusjonssett av polyuretan (PU), polybutadien (PBD), PVC, PP eller PE.
- DARZALEX skal ikke infunderes i samme intravenøse slange samtidig med andre legemidler.
- Ikke anvendt infusjonsvæske, oppløsning skal ikke oppbevares til senere bruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1101/001
EU/1/16/1101/002
EU/1/16/1101/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. mai 2016

Dato for siste fornyelse: 6. januar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

02/2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.