1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DARZALEX 1 800 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 15-ml-Durchstechflasche mit Injektionslösung enthält 1 800 mg Daratumumab (120 mg Daratumumab pro ml).

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper gegen das CD38-Antigen, hergestellt in einer Säugetier-Zelllinie (Ovarzellen des chinesischen Hamsters [*Chinese Hamster Ovary*]) durch rekombinante DNA-Technologie.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 15-ml-Durchstechflasche mit Injektionslösung enthält 735,1 mg Sorbitol (E 420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Die Lösung ist klar bis opaleszent, farblos bis gelb mit einem pH-Wert von 5,6 und einer Osmolalität von 343 bis 395 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Multiples Myelom

DARZALEX ist indiziert:

- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
- in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom.
- in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.
- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.
- in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (siehe Abschnitt 5.1).

- als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Leichtketten-(AL)-Amyloidose

DARZALEX ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die subkutane Darreichungsform von DARZALEX ist nicht zur intravenösen Anwendung bestimmt und darf nur durch subkutane Injektion unter Anwendung der angegebenen Dosis angewendet werden.

DARZALEX soll von medizinischem Fachpersonal angewendet werden; die erste Dosis soll in einer Umgebung angewendet werden, in der eine Ausrüstung zur Wiederbelebung verfügbar ist.

Es ist wichtig, die Kennzeichnung der Durchstechflaschen zu überprüfen, um sicherzustellen, dass dem Patienten die korrekte Darreichungsform (intravenös oder subkutan) und Dosis gemäß Verschreibung gegeben wird.

Bei Patienten, die derzeit eine intravenöse Darreichungsform von Daratumumab erhalten, kann die DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung ab der nächsten geplanten Dosis als Alternative zur intravenösen Darreichungsform von Daratumumab angewendet werden.

Um das Risiko von Reaktionen im Zusammenhang mit Infusionen (*infusion related reactions*, IRRs) unter Daratumumab zu reduzieren, sollen vor und nach der Injektion entsprechende Arzneimittel angewendet werden. Siehe unten „Empfohlene Begleitmedikationen“ und Abschnitt 4.4.

Dosierung

Multiples Myelom
Dosierungsschema in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Pomalidomid und Dexamethason (Schema im 4-Wochen-Zyklus) und für die Monotherapie

Die empfohlene Dosis beträgt 1 800 mg DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3 – 5 Minuten gemäß dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 1 anzuwenden ist.

Tabelle 1: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd), Pomalidomid und Dexamethason (Pd) (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) und als Monotherapie

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
Wochen 9 bis 24[a]	alle zwei Wochen (insgesamt 8 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression[b]	alle vier Wochen

[a] Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet.

[b] Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet.

Dexamethason soll in einer Dosierung von 40 mg/Woche angewendet werden (oder in einer reduzierten Dosierung von 20 mg/Woche bei Patienten > 75 Jahre).

Zu Dosis und Schema der zusammen mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 und die entsprechenden Fachinformationen.

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (Schema im 6-Wochen-Zyklus)

Die empfohlene Dosis beträgt 1 800 mg DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3 – 5 Minuten gemäß dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 2 anzuwenden ist.

Tabelle 2: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ([VMP]; Dosierungsschema im 6-Wochen-Zyklus)

Wochen	**Schema**
Wochen 1 bis 6	wöchentlich (insgesamt 6 Dosen)
Wochen 7 bis 54[a]	alle drei Wochen (insgesamt 16 Dosen)
Ab Woche 55 bis zur Krankheitsprogression[b]	alle vier Wochen

[a] Die erste Dosis des dreiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 7 angewendet.

[b] Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 55 angewendet.

Bortezomib wird im ersten 6-Wochen-Zyklus zweimal wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5 gegeben und anschließend über acht weitere 6-Wochen-Zyklen **einmal** wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5. Für Informationen zu VMP-Dosis und Dosierungsschema bei Gabe zusammen mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, siehe Abschnitt 5.1.

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (Schema im 4-Wochen-Zyklus) für die Behandlung von neu diagnostizierten Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet sind

Die empfohlene Dosis beträgt 1 800 mg DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3 – 5 Minuten gemäß dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 3 anzuwenden ist.

Tabelle 3: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([VTd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)

Behandlungsphase	**Wochen**	**Schema**
Induktion	Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
	Wochen 9 bis 16[a]	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)
Unterbrechung für Hochdosischemotherapie und ASZT		
Konsolidierung	Wochen 1 bis 8[b]	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)

[a] Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet.

[b] Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 1 nach Wiederaufnahme der Behandlung nach ASZT angewendet.

Dexamethason soll in einer Dosierung von 40 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 der Zyklen 1 und 2 sowie in einer Dosierung von 40 mg an den Tagen 1-2 und 20 mg an den darauffolgenden Dosierungstagen (Tage 8, 9, 15, 16) der Zyklen 3-4 angewendet werden. Dexamethason 20 mg soll an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 der Zyklen 5 und 6 angewendet werden.

Zu Dosis und Schema der zusammen mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 und die entsprechenden Fachinformationen.

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Schema im 4-Wochen-Zyklus) für die Behandlung von neu diagnostizierten Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet sind

Die empfohlene Dosis beträgt 1 800 mg DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3 – 5 Minuten gemäß dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 4 anzuwenden ist.

Tabelle 4: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ([VRd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)

Behandlungsphase	Wochen	Schema
Induktion	Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
	Wochen 9 bis 16[a]	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)
Unterbrechung für Hochdosischemotherapie und ASZT		
Konsolidierung	Wochen 17 bis 24[b]	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)
Erhaltung	Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression[c]	alle vier Wochen

[a] Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet.

[b] Woche 17 entspricht der Wiederaufnahme der Behandlung nach der Erholung von ASZT.

[c] DARZALEX kann bei Patienten abgesetzt werden, die eine für 12 Monate anhaltende MRD-Negativität erreicht haben und seit mindestens 24 Monaten eine Erhaltungstherapie erhalten haben.

Dexamethason soll in einer Dosierung von 40 mg an den Tagen 1 – 4 und 9 – 12 eines jeden 28-tägigen Zyklus während der Induktion und Konsolidierung (Zyklus 1 – 6) angewendet werden.

Zu Dosis und Schema der zusammen mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 und die entsprechenden Fachinformationen.

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Schema im 3-Wochen-Zyklus) für die Behandlung von neu diagnostizierten Patienten, die für eine ASZT nicht geeignet sind

Die empfohlene Dosis beträgt 1 800 mg DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3 – 5 Minuten gemäß dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 5 anzuwenden ist.

Tabelle 5: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ([VRd]; Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus)

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 6	wöchentlich (insgesamt 6 Dosen)
Wochen 7 bis 24[a]	alle drei Wochen (insgesamt 6 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression[b]	alle vier Wochen

[a] Die erste Dosis des dreiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 7 angewendet.

[b] Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet.

Dexamethason soll in einer Dosierung von 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines jeden 21-tägigen Zyklus der Zyklen 1–8 angewendet werden. Bei Patienten > 75 Jahre oder bei untergewichtigen Patienten (BMI < 18,5) kann Dexamethason in einer Dosierung von 20 mg an den Tagen 1, 4, 8 und 11 angewendet werden.

Zu Dosis und Schema der zusammen mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 und die entsprechenden Fachinformationen.

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Schema im 3-Wochen-Zyklus)

Die empfohlene Dosis beträgt 1 800 mg DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3 – 5 Minuten gemäß dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 6 anzuwenden ist.

Tabelle 6: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Vd) (Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus)

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 9	wöchentlich (insgesamt 9 Dosen)
Wochen 10 bis 24[a]	alle drei Wochen (insgesamt 5 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression[b]	alle vier Wochen

[a] Die erste Dosis des dreiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 10 angewendet.

[b] Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet.

Dexamethason soll in einer Dosierung von 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 der ersten 8 Behandlungszyklen mit Bortezomib oder in einer reduzierten Dosierung von 20 mg/Woche bei Patienten > 75 Jahre, Untergewicht (BMI < 18,5), schlecht eingestelltem Diabetes mellitus oder bei einer früheren Unverträglichkeit gegenüber einer Steroidtherapie angewendet werden.

Zu Dosis und Schema der zusammen mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 und die entsprechenden Fachinformationen.

AL-Amyloidose
Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (Schema im 4-Wochen-Zyklus)

Die empfohlene Dosis beträgt 1 800 mg DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3 - 5 Minuten gemäß dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 7 anzuwenden ist.

Tabelle 7: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ([VCd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) bei AL-Amyloidose[a]

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
Wochen 9 bis 24[b]	alle zwei Wochen (insgesamt 8 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression[c]	alle vier Wochen

[a] In der klinischen Studie wurde DARZALEX bis zur Krankheitsprogression oder maximal 24 Zyklen (~ 2 Jahre) ab der ersten Dosis der Studienbehandlung angewendet.

[b] Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet.

[c] Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet.

Zu Dosis und Schema der zusammen mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 und die entsprechenden Fachinformationen.

Versäumte Dosis
Wurde eine geplante Dosis von DARZALEX versäumt, soll die Dosis sobald wie möglich gegeben und das Dosierungsschema unter Beibehaltung des Behandlungsintervalls entsprechend angepasst werden.

Dosismodifikationen
Dosisreduktionen von DARZALEX werden nicht empfohlen. Eine verzögerte Anwendung kann erforderlich sein, damit sich im Falle einer hämatologischen Toxizität die Zellzahl im Blut erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.4). Für Informationen bezüglich der Arzneimittel, die in Kombination mit DARZALEX angewendet werden, siehe entsprechende Fachinformationen.

In klinischen Studien war keine Änderung der Rate oder Dosis von DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung erforderlich, um die IRRs zu beherrschen.

Empfohlene Begleitmedikationen

Arzneimittel vor der Injektion
Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen allen Patienten 1 – 3 Stunden vor jeder Anwendung von DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung folgende Arzneimittel zur Prämedikation (oral oder intravenös) gegeben werden:

- Corticosteroide (lang oder mittellang wirksam)
  - Monotherapie:
    100 mg Methylprednisolon oder Äquivalent. Nach der zweiten Injektion kann die Dosis des Corticosteroids auf 60 mg Methylprednisolon reduziert werden.
  - Kombinationstherapie:
    20 mg Dexamethason (oder Äquivalent) vor jeder Injektion mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung. Wenn Dexamethason das Corticosteroid des Hintergrundregimes ist, dient die Behandlungsdosis Dexamethason an DARZALEX-Anwendungstagen stattdessen als Arzneimittel für die Prämedikation (siehe Abschnitt 5.1).
    An den DARZALEX-Anwendungstagen, an denen Patienten Dexamethason (oder Äquivalent) als Prämedikation vor der Injektion erhalten haben, sollen keine zusätzlichen Kortikosteroide (z. B. Prednison) als Hintergrundregime angewendet werden.
- Antipyretika (650 bis 1 000 mg Paracetamol)
- Antihistaminikum (25 bis 50 mg orales oder intravenöses Diphenhydramin oder Äquivalent).

Arzneimittel nach der Injektion
Um das Risiko verzögerter IRRs zu reduzieren, sollen nach der Injektion folgende Arzneimittel gegeben werden:

- Monotherapie:
  Am ersten und am zweiten Tag nach jeder Injektion (beginnend am Tag nach der Injektion) soll ein orales Corticosteroid (20 mg Methylprednisolon oder eine äquivalente Dosis eines mittellang oder lang wirksamen Corticosteroids entsprechend den lokalen Standards) angewendet werden.
- Kombinationstherapie:
  Die Anwendung von oralem Methylprednisolon in niedriger Dosis (≤ 20 mg) oder eines Äquivalents ist am Tag nach der Injektion von DARZALEX in Erwägung zu ziehen. Wenn jedoch am Tag nach der Injektion von DARZALEX ein Regime-spezifisches Corticosteroid (z. B. Dexamethason, Prednison) angewendet wird, ist eine weitere Postmedikation mit einem Corticosteroid möglicherweise nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn bei dem Patienten nach den ersten drei Injektionen keine schweren IRRs auftreten, kann die Gabe von Kortikosteroiden nach der Injektion (ausgenommen Kortikosteroide des Hintergrundregimes) abgesetzt werden.

Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Injektion die Anwendung kurz und lang wirksamer Bronchodilatatoren und inhalativer Corticosteroide in Betracht gezogen werden. Wenn bei diesen Patienten keine schweren IRRs auftreten, können nach den ersten vier Injektionen die Inhalativa nach der Injektion nach Ermessen des Arztes abgesetzt werden.

Prophylaxe einer Herpes-zoster-Virusreaktivierung
Zur Prävention einer Herpes-zoster-Virusreaktivierung soll eine antivirale Prophylaxe in Erwägung gezogen werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine formalen Studien mit Daratumumab durchgeführt. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden keine formalen Studien mit Daratumumab durchgeführt. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten
Dosisanpassungen werden für nicht erforderlich erachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von DARZALEX bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor.

Körpergewicht (> 120 kg)
Es wurde nur eine begrenzte Anzahl von Patienten mit einem Körpergewicht von über 120 kg, die eine Festdosis (1 800 mg) von DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung erhielten, untersucht und die Wirksamkeit bei diesen Patienten wurde nicht nachgewiesen. Eine Dosisanpassung auf der Grundlage des Körpergewichts kann derzeit nicht empfohlen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Die subkutane Darreichungsform von DARZALEX ist nicht zur intravenösen Anwendung bestimmt und soll nur als subkutane Injektion unter Anwendung der angegebenen Dosis angewendet werden. Siehe Abschnitt 6.6 für besondere Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung.

Um ein Verstopfen der Nadel zu vermeiden, befestigen Sie die subkutane Injektionsnadel oder das subkutane Infusionsset erst unmittelbar vor der Injektion an der Spritze.

Injizieren Sie 15 ml DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung über etwa 3 - 5 Minuten in das subkutane Gewebe des Abdomens etwa 7,5 cm rechts oder links neben dem

Bauchnabel. Injizieren Sie DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung nicht an anderen Körperstellen, da hierzu keine Daten vorliegen.

Die Injektionsstellen sollen bei aufeinanderfolgenden Injektionen gewechselt werden.

DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung soll niemals in Bereiche injiziert werden, in denen die Haut gerötet ist, blaue Flecken aufweist, empfindlich oder hart ist oder in Bereiche, in denen Narben vorhanden sind.

Unterbrechen oder verlangsamen Sie die Applikationsgeschwindigkeit, wenn der Patient Schmerzen hat. Falls die Schmerzen durch eine Verlangsamung der Injektion nicht gelindert werden, kann eine zweite Injektionsstelle auf der gegenüberliegenden Seite des Abdomens gewählt werden, um den Rest der Dosis zu applizieren.

Applizieren Sie während der Behandlung mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung keine anderen Arzneimittel zur subkutanen Anwendung an der gleichen Stelle wie DARZALEX.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Reaktionen im Zusammenhang mit Infusionen

DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung kann schwere und/oder schwerwiegende IRRs verursachen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen. In klinischen Studien kam es bei etwa 7 % (102/1 380) der Patienten zu einer IRR. Die IRRs traten am häufigsten nach der ersten Injektion auf und waren meistens vom Grad 1–2. Bei nachfolgenden Injektionen wurden bei 1 % der Patienten IRRs beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der IRRs nach der DARZALEX-Injektion betrug 2,9 Stunden (Bereich 0,08–83 Stunden). Die meisten IRRs traten am Behandlungstag auf. Verzögerte IRRs traten bei 1 % der Patienten auf.

Zu den Symptomen von IRRs können Atemwegssymptome wie verstopfte Nase, Husten, Rachenreizung, allergische Rhinitis, keuchende Atmung sowie Fieber, Schmerzen im Brustraum, Juckreiz, Schüttelfrost, Erbrechen, Übelkeit, Hypotonie und verschwommenes Sehen gehören. Zu schweren aufgetretenen IRRs gehörten Bronchospasmus, Hypoxie, Dyspnoe, Hypertonie, Tachykardie und okulare Nebenwirkungen (einschließlich chorioidaler Erguss, akute Myopie und akutes Winkelblockglaukom) (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollen mit Antihistaminika, Antipyretika und Kortikosteroiden vorbehandelt sowie überwacht und hinsichtlich der IRRs beraten werden, insbesondere während und nach der ersten und zweiten Injektion. Tritt eine anaphylaktische Reaktion oder eine lebensbedrohliche (Grad 4) Reaktion

auf, ist umgehend eine entsprechende Notfallbehandlung einzuleiten. Die Behandlung mit DARZALEX ist umgehend und dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Um das Risiko verzögerter IRRs zu reduzieren, sollen bei allen Patienten nach der Injektion von DARZALEX orale Corticosteroide angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Injektion zusätzlich eine Anwendung entsprechender Arzneimittel in Erwägung gezogen werden, um möglicherweise auftretende respiratorische Komplikationen zu beherrschen. Eine entsprechende Medikation nach der Injektion (z. B. kurz und lang wirksame Bronchodilatatoren und inhalative Corticosteroide) soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in Betracht gezogen werden. Im Falle eines Auftretens von okularen Symptomen ist die DARZALEX-Infusion zu unterbrechen und vor der Fortführung der DARZALEX-Behandlung eine sofortige augenärztliche Untersuchung durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2).

Neutropenie/Thrombozytopenie

DARZALEX kann eine Neutropenie und Thrombozytopenie, die durch die in Kombination mit DARZALEX angewendeten Arzneimittel induziert werden, verstärken (siehe Abschnitt 4.8).
Das gesamte Blutbild soll während der Behandlung gemäß der Fachinformationen für die in Kombination mit DARZALEX angewendeten Arzneimittel regelmäßig kontrolliert werden. Patienten mit einer Neutropenie sollen auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden. Es kann erforderlich sein, mit der Anwendung von DARZALEX zu warten, damit sich die Zellzahl im Blut erhöhen kann. Bei Patienten mit geringerem Körpergewicht, die die subkutane Darreichungsform von DARZALEX erhielten, wurden höhere Raten von Neutropenie beobachtet; dies war jedoch nicht mit höheren Raten schwerwiegender Infektionen verbunden. Eine Dosisreduktion von DARZALEX wird nicht empfohlen. Unterstützende Maßnahmen mit Transfusionen oder Wachstumsfaktoren sind in Erwägung zu ziehen.

Interferenz mit indirektem Antiglobulin-Test (indirekter Coombs-Test)

Daratumumab bindet an CD38, das sich in geringer Konzentration auf Erythrozyten befindet. Das kann zu einem positiven indirekten Coombs-Test führen. Ein durch Daratumumab beeinflusster indirekter Coombs-Test kann bis zu 6 Monate nach der letzten Anwendung von Daratumumab positiv ausfallen. Es ist zu berücksichtigen, dass an Erythrozyten gebundenes Daratumumab die Erkennung von Antikörpern gegen Minor-Antigene im Serum von Patienten maskieren kann. Die Bestimmung der Blutgruppe und des Rhesusfaktors von Patienten sind nicht beeinflusst.

Vor Beginn der Behandlung mit Daratumumab sollten Patienten typisiert und gescreent werden. Eine Phänotypisierung kann vor Beginn der Behandlung gemäß den lokalen Standards in Betracht gezogen werden. Eine Genotypisierung der Erythrozyten wird durch Daratumumab nicht beeinflusst und kann jederzeit durchgeführt werden.

Bei einer geplanten Transfusion sind die Bluttransfusionszentren über diese Interferenz mit indirekten Antiglobulin-Tests zu informieren (siehe Abschnitt 4.5). Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, können ungekreuzte AB0/Rh(D)-kompatible Erythrozytenkonzentrate gemäß den Standards der Blutbanken gegeben werden.

Interferenz mit der Bestimmung der kompletten Remission

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgGκ-Antikörper, der sowohl durch Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) als auch durch Immunfixations-Assays (IFE) detektiert werden kann; diese Methoden werden zur klinischen Überwachung des endogenen M-Proteins angewendet (siehe Abschnitt 4.5). Diese Interferenz kann eine Bestimmung des vollständigen Ansprechens und der Krankheitsprogression bei einigen Patienten mit IgGκ-Myelomprotein beeinflussen.

Hepatitis-B-Virus(HBV)-Reaktivierung

Bei Patienten, die DARZALEX erhielten, wurde über Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet, einige davon tödlich. Der HBV-Status soll bei allen Patienten vor Einleitung der Behandlung mit DARZALEX bestimmt werden.
Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie sollen während der Behandlung mit DARZALEX und für mindestens sechs Monate danach auf klinische Anzeichen und Laborparameter, die auf eine HBV-Reaktivierung hindeuten, kontrolliert werden. Die Patienten sollen in Übereinstimmung mit den medizinischen Leitlinien behandelt werden. Wenn klinisch notwendig, soll die Konsultation eines Hepatitis-Spezialisten in Betracht gezogen werden.
Bei Patienten, die unter DARZALEX eine HBV-Reaktivierung entwickeln, soll die Behandlung mit DARZALEX unterbrochen und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Eine Wiederaufnahme der DARZALEX-Behandlung bei Patienten, bei denen die HBV-Reaktivierung unter ausreichender Kontrolle ist, soll mit in der Behandlung von Hepatitis B erfahrenen Ärzten besprochen werden.

Körpergewicht (> 120 kg)

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von über 120 kg besteht die Möglichkeit für eine verminderte Wirksamkeit von DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol (E 420). Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten.

Dieses Arzneimittel enthält außerdem weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Eine renale Ausscheidung und eine enzymatische Metabolisierung in der Leber von intaktem Daratumumab als monoklonaler IgG1κ-Antikörper sind wahrscheinlich keine wesentlichen Eliminationswege. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Elimination von Daratumumab beeinträchtigen. Wegen der hohen Affinität zu einem spezifischen Epitop auf CD38 ist nicht davon auszugehen, dass Daratumumab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme verändert.

Klinische pharmakokinetische Untersuchungen mit Daratumumab in intravenösen oder subkutanen Darreichungsformen und Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid, Bortezomib, Melphalan, Prednison, Carfilzomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Daratumumab und diesen niedermolekularen Arzneimitteln.

Interferenz mit indirektem Antiglobulin-Test (indirekter Coombs-Test)

Daratumumab bindet an CD38 auf Erythrozyten und beeinflusst Kompatibilitätstests, einschließlich Antikörperscreening und Kreuzproben (siehe Abschnitt 4.4). Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz durch Daratumumab umfassen die Behandlung der Test-Erythrozyten mit Dithiothreitol (DTT), um die Bindung von Daratumumab zu verhindern, oder andere lokal validierte Methoden. Da das Kell-Blutgruppensystem auch gegen eine DTT-Behandlung empfindlich ist, sollen Kell-negative

Einheiten zugeführt werden, nachdem Alloantikörper mithilfe DTT-behandelter Erythrozyten ausgeschlossen oder identifiziert wurden. Alternativ kann auch eine Phänotypisierung oder eine Genotypisierung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Interferenz mit Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) und Immunfixations-Assays (IFE)

Daratumumab kann durch Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) und Immunfixations-Assays (IFE) detektiert werden; diese Methoden werden zur Überwachung krankheitsbedingter monoklonaler Immunglobuline (M-Protein) angewendet. Dies kann zu falsch positiven Ergebnissen der SPE und IFE-Assays bei Patienten mit IgGκ-Myelomprotein führen, was die initiale Bewertung des vollständigen Ansprechens nach den Kriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG) beeinflusst. Bei Patienten mit persistierendem, sehr gutem partiellen Ansprechen, bei denen eine Interferenz mit Daratumumab vermutet wird, ist die Anwendung eines validierten Daratumumab-spezifischen IFE-Assays in Erwägung zu ziehen, um Daratumumab von endogenem M-Protein im Patientenserum zu unterscheiden und somit die Bestimmung eines vollständigen Ansprechens zu ermöglichen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Daratumumab und bis 3 Monate nach Beenden der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Daratumumab bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von DARZALEX während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Daratumumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht.
Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit DARZALEX verzichtet werden soll / die Behandlung mit DARZALEX zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu potentiellen Auswirkungen von Daratumumab auf die Fertilität bei Männern oder Frauen vor (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

DARZALEX hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch wurde bei Patienten, die Daratumumab erhielten, über Ermüdung/Fatigue berichtet. Dies ist beim Fahren oder beim Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen aller Grade (≥ 20 % Patienten) unter Anwendung von Daratumumab (entweder intravenös oder subkutan) bei Anwendung als Mono- oder Kombinationstherapie waren IRRs, Ermüdung/Fatigue, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Fieber, Husten, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, periphere Ödeme, periphere Neuropathie, Infektion der oberen Atemwege, muskuloskelettaler Schmerz und COVID-19. Schwerwiegende Nebenwirkungen waren Pneumonie, Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, Sepsis, Lungenödem, Influenza, Fieber, Dehydratation, Diarrhö, Vorhofflimmern und Synkope.

Das Sicherheitsprofil der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX war vergleichbar mit dem der intravenösen Darreichungsform, mit Ausnahme einer niedrigeren Rate an IRRs. In der Phase-III-Studie MMY3012 war Neutropenie die einzige Nebenwirkung, für die eine ≥ 5 % höhere Auftretenshäufigkeit für die subkutane Darreichungsform von DARZALEX im Vergleich zu intravenösem Daratumumab berichtet wird (Grad 3 oder 4: 13 % vs. 8 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 8 fasst die Nebenwirkungen zusammen, die bei Patienten auftraten, die eine subkutane Darreichungsform oder eine intravenöse Darreichungsform von DARZALEX/Daratumumab erhielten.

Die Daten stammen von 1 187 Patienten mit multiplem Myelom, die mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX (1 800 mg) behandelt wurden. Die Daten umfassen 260 Patienten aus einer aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie (MMY3012), die DARZALEX als Injektionslösung zur subkutanen Anwendung als Monotherapie erhielten, 149 Patienten aus einer aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie (MMY3013), die die subkutane Darreichungsform von DARZALEX in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (D-Pd) erhielten, 351 Patienten aus einer aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie (MMY3014), die DARZALEX als Injektionslösung zur subkutanen Anwendung in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd) erhielten, und 197 Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, bei denen keine Transplantation als Ersttherapie vorgesehen war oder die für eine Transplantation nicht geeignet waren, aus einer aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie (MMY3019), in der die Patienten mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd) behandelt wurden. Die Daten reflektieren auch drei offene klinische Studien, in denen Patienten DARZALEX als Injektionslösung zur subkutanen Anwendung entweder als Monotherapie erhielten (N = 31, MMY1004 und MMY1008) oder in denen Patienten DARZALEX als Injektionslösung zur subkutanen Anwendung in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP, n = 67), mit Lenalidomid und Dexamethason (D-Rd, n = 65) oder mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd, n = 67) erhielten (MMY2040). Zusätzlich geben die Daten die Exposition von 193 Patienten mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose aus einer aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie (AMY3001) wieder, in der die Patienten die subkutane Darreichungsform von DARZALEX in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (D-VCd) erhielten.

Die Sicherheitsdaten stammen zusätzlich von 2 324 Patienten mit multiplem Myelom, die mit intravenösem Daratumumab (16 mg/kg Körpergewicht) behandelt wurden, darunter 1 910 Patienten, die intravenöses Daratumumab in Kombination mit einem Hintergrundregime erhielten und 414 Patienten, die intravenöses Daratumumab als Monotherapie erhielten. Nebenwirkungen nach Markteinführung sind ebenfalls berücksichtigt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000) und sehr selten (< 1/10 000).

Tabelle 8: Nebenwirkungen bei Patienten mit multiplem Myelom und bei Patienten mit AL-Amyloidose, die mit intravenösem oder subkutanem Daratumumab behandelt wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit	Inzidenz (%)	
			Alle Grade	Grad 3-4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege[a]	Sehr häufig	45	3
	COVID-19[a, g]		26	7
	Pneumonie[a]		19	11
	Bronchitis[a]		14	1
	Harnwegsinfektion	Häufig	8	1
	Sepsis[a]		4	4
	Zytomegalievirus-Infektion[a]	Gelegentlich	< 1	< 1[#]
	Hepatitis-B-Virus-Reaktivierung[a]		< 1	< 1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie[a]	Sehr häufig	43	37
	Thrombozytopenie[a]		32	19
	Anämie[a]		27	11
	Lymphopenie[a]		13	10
	Leukopenie[a]		11	6
Erkrankungen des Immunsystems	Hypogammaglobulinämie[a]	Häufig	3	< 1[#]
	Anaphylaktische Reaktion[b]	Selten	-	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie[a]	Sehr häufig	11	3
	Verminderter Appetit		10	1
	Hyperglykämie	Häufig	7	3
	Hypokalzämie		6	1
	Dehydratation		2	1[#]
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Sehr häufig	17	1[#]
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere Neuropathie	Sehr häufig	33	4
	Kopfschmerz		10	< 1[#]
	Schwindelgefühl	Häufig	9	< 1[#]
	Parästhesie		9	< 1
	Synkope		3	2[#]
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern	Häufig	4	1
Gefäßerkrankungen	Hypertonie[a]	Häufig	9	4
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten[a]	Sehr häufig	22	< 1[#]
	Dyspnoe[a]		18	2
	Lungenödem[a]	Häufig	1	< 1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig	33	5
	Obstipation		29	1
	Übelkeit		22	1[#]
	Abdominalschmerz[a]		13	1
	Erbrechen		13	1[#]
	Pankreatitis[a]	Häufig	1	1
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	Sehr häufig	12	1[#]
	Pruritus	Häufig	6	< 1[#]

Tabelle 8: Nebenwirkungen bei Patienten mit multiplem Myelom und bei Patienten mit AL-Amyloidose, die mit intravenösem oder subkutanem Daratumumab behandelt wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit	Inzidenz (%)	
			Alle Grade	Grad 3-4
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskuloskelettaler Schmerz[a]	Sehr häufig	35	3
	Arthralgie		14	1
	Muskelspasmen		12	< 1[#]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung/Fatigue	Sehr häufig	24	4
	Peripheres Ödem[a]		24	1
	Fieber		22	1
	Asthenie		19	2
	Schüttelfrost	Häufig	8	< 1[#]
	Reaktionen an der Injektionsstelle[d,e]		8	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion[c]			
	Intravenöses Daratumumab[f]	Sehr häufig	39	5
	Subkutanes Daratumumab[e]	Häufig	7	1

[#] Kein Grad 4.

[a] Gibt eine Gruppierung von Begriffen an.

[b] Basierend auf Nebenwirkung nach Markteinführung.

[c] Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion schließt Begriffe ein, die von Prüfärzten als mit der Infusion/Injektion von Daratumumab im Zusammenhang stehend definiert wurden.

[d] Reaktionen an der Injektionsstelle umfassen Begriffe, die von Prüfärzten als mit der Injektion von Daratumumab im Zusammenhang stehend definiert wurden.

[e] Die Häufigkeit basiert nur auf Studien mit subkutanem Daratumumab (N = 1 380).

[f] Die Häufigkeit basiert nur auf Studien mit intravenösem Daratumumab (N = 2 324).

[g] Die Inzidenz basiert auf einer Untergruppe von Patienten, die am oder nach dem 1. Februar 2020 (dem Beginn der COVID-19-Pandemie) mindestens eine Dosis der Studienbehandlung im Rahmen der Studien MMY3003, MMY3006, MMY3008 und MMY3013 erhalten haben, sowie auf allen mit Daratumumab behandelten Patienten der Studien MMY3014 und MMY3019 (N = 984).

Hinweis: Basierend auf 3 704 Patienten mit multiplem Myelom und bei Patienten mit AL-Amyloidose, die mit intravenösem Daratumumab oder subkutanem Daratumumab behandelt wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen im Zusammenhang mit Infusionen (IRRs)
In klinischen Studien (Monotherapie und Kombinationstherapien; n = 1 380) mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX betrug die Inzidenz für IRRs aller Grade 6,4 % bei der ersten Injektion von DARZALEX (1 800 mg, Woche 1), 0,3 % bei der Injektion in Woche 2 und 1,2 % bei anschließenden Injektionen. Bei 0,7 % bzw. 0,1 % der Patienten wurden IRRs vom Grad 3 bzw. 4 beobachtet.

Zu den Symptomen von IRRs können Atemwegssymptome wie verstopfte Nase, Husten, Rachenreizung, allergische Rhinitis, keuchende Atmung sowie Fieber, Schmerzen im Brustraum, Juckreiz, Schüttelfrost, Erbrechen, Übelkeit, verschwommenes Sehen und Hypotonie gehören. Schwere Reaktionen waren Bronchospasmus, Hypoxie, Dyspnoe, Hypertonie, Tachykardie und okulare Nebenwirkungen (einschließlich chorioidaler Erguss, akute Myopie und akutes Winkelblockglaukom) (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen an der Injektionsstelle (Injection Site Reactions, ISRs)
In klinischen Studien (n = 1 380) mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX betrug die Inzidenz einer ISR beliebigen Grades 7,8 %. ISRs vom Grad 3 oder 4 traten nicht auf. Die häufigsten (> 1 %) ISRs waren Erytheme und Ausschlag an der Injektionsstelle.

Infektionen
Bei Patienten mit multiplem Myelom, die Daratumumab als Monotherapie erhielten, war die Gesamtinzidenz von Infektionen zwischen der Gruppe unter subkutaner Darreichungsform von DARZALEX (52,9 %) und der Gruppen unter intravenöser Darreichungsform von Daratumumab (50,0 %) vergleichbar. Auch traten Infektionen vom Grad 3 oder 4 bei der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX (11,7 %) und intravenösem Daratumumab (14,3 %) ähnlich häufig auf. Die meisten Infektionen waren beherrschbar und führten selten zum Therapieabbruch. Pneumonie war in allen Studien die am häufigsten berichtete Infektion vom Grad 3 oder 4. In aktiv kontrollierten Studien kam es bei 1-4 % der Patienten zu einem Therapieabbruch aufgrund von Infektionen. Tödlich verlaufene Infektionen waren hauptsächlich die Folge einer Pneumonie oder Sepsis.

Bei Patienten mit multiplem Myelom, die eine Kombinationstherapie mit intravenösem Daratumumab erhielten, wurde Folgendes berichtet:
Infektionen vom Grad 3 oder 4:
Studien mit rezidivierten/refraktären Patienten: DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 28 %, Rd: 23 %; DPd: 28 %
Studien mit neu diagnostizierten Patienten: D-VMP: 23 %, VMP: 15 %; DRd: 32 %, Rd: 23 %; D-VTd: 22 %, VTd: 20 %.
Infektionen (mit letalem Ausgang) vom Grad 5:
Studien mit rezidivierten/refraktären Patienten: DVd: 1 %, Vd: 2 %; DRd: 2 %, Rd: 1 %; DPd: 2 %
Studien mit neu diagnostizierten Patienten: D-VMP: 1 %, VMP: 1 %; DRd: 2 %, Rd: 2 %; DVTd: 0 %, VTd: 0 %.

Bei Patienten mit multiplem Myelom, die eine Kombinationstherapie mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX erhielten, wurde Folgendes berichtet:
Infektionen vom Grad 3 oder 4: DPd: 28 %, Pd: 23 %; D-VRd (für eine Transplantation geeignet): 35 %, VRd (für eine Transplantation geeignet): 27 %; D-VRd (für eine Transplantation nicht geeignet): 40 %; VRd (für eine Transplantation nicht geeignet): 32 %
Infektionen (mit letalem Ausgang) vom Grad 5: DPd: 5 %, Pd: 3 %; D-VRd (für eine Transplantation geeignet): 2 %, VRd (für eine Transplantation geeignet): 3 %; D-VRd (für eine Transplantation nicht geeignet): 8 %; VRd (für eine Transplantation nicht geeignet): 6 %
Legende: D = Daratumumab; Vd = Bortezomib-Dexamethason; Rd = Lenalidomid-Dexamethason; Pd = Pomalidomid-Dexamethason; VMP = Bortezomib-Melphalan-Prednison; VTd = Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; VRd = Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason.

Bei Patienten mit AL-Amyloidose, die eine Kombinationstherapie mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX erhielten, wurde Folgendes berichtet:
Infektionen vom Grad 3 oder 4: D-VCd: 17 %, VCd: 10 %
Infektionen vom Grad 5: D-VCd: 1 %, VCd: 1 %
Legende: D = Daratumumab; VCd = Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason

Hämolyse
Es besteht ein theoretisches Risiko für eine Hämolyse. Eine kontinuierliche Überwachung dieses möglichen Sicherheitssignals wird in klinischen Studien und in verfügbaren Sicherheitsdaten nach Marktzulassung erfolgen.

Kardiale Erkrankungen und AL-Amyloidose-bedingte Kardiomyopathie
Die Mehrzahl der Patienten in der Studie AMY3001 hatte zu Studienbeginn eine AL-Amyloidose-bedingte Kardiomyopathie (D-VCd 72 % vs. VCd 71 %). Kardiale Erkrankungen der Grade 3 oder 4 traten bei 11 % der D-VCd-Patienten im Vergleich zu 10 % der VCd-Patienten auf, während schwerwiegende kardiale Erkrankungen bei 16 % bzw. 13 % der D-VCd- und VCd-Patienten auftraten. Zu den schwerwiegenden kardialen Erkrankungen, die bei ≥ 2 % der Patienten auftraten, gehörten Herzinsuffizienz (D-VCd 6,2 % vs. VCd 4,3 %), Herzstillstand (D-VCd 3,6 % vs. VCd 1,6 %) und Vorhofflimmern (D-VCd 2,1 % vs. VCd 1,1 %). Alle D-VCd-Patienten, bei denen schwerwiegende oder tödliche kardiale Erkrankungen auftraten, hatten zu Studienbeginn eine AL-Amyloidose-bedingte Kardiomyopathie. Die längere mediane Behandlungsdauer im D-VCd-Arm im Vergleich zum VCd-Arm (9,6 Monate bzw. 5,3 Monate) sollte beim Vergleich der Häufigkeit von kardialen Erkrankungen in den beiden Behandlungsgruppen berücksichtigt werden. Die expositionsbereinigten Inzidenzraten (Anzahl der Patienten mit dem Ereignis pro 100 Patientenmonate unter Risiko) von kardialen Erkrankungen vom Gesamtgrad 3 oder 4 (1,2 vs. 2,3), Herzinsuffizienz (0,5 vs. 0,6), Herzstillstand (0,1 vs. 0,0) und Vorhofflimmern (0,2 vs. 0,1) waren im D-VCd-Arm gegenüber dem VCd-Arm vergleichbar.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,4 Monaten waren die Gesamttodesfälle (D-VCd 14 % vs. VCd 15 %) in der Studie AMY3001 in beiden Behandlungsarmen hauptsächlich auf eine AL-Amyloidose-bedingte Kardiomyopathie zurückzuführen.

Andere besondere Patientengruppen

Die Phase-III-Studie MMY3007 bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet waren, verglich die Behandlung mit D-VMP versus VMP. Das Sicherheitsprofil in der Subgruppe von Patienten mit einem ECOG-Score (*Eastern Cooperative Oncology Group*) von 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) entsprach den Ergebnissen der Gesamtpopulation (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten
Von den 4 238 Patienten, die Daratumumab in der empfohlenen Dosis erhielten (n = 1 422 subkutan; n = 2 816 intravenös), waren 38 % zwischen 65 bis unter 75 Jahre alt, und 15 % waren 75 Jahre oder älter. Insgesamt wurden aufgrund des Alters keine Unterschiede in der Wirksamkeit beobachtet. Die Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen war bei älteren Patienten höher als bei jüngeren Patienten. Bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom (n = 1 976) waren die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die bei älteren Patienten häufiger auftraten (≥ 65 Jahre), Pneumonie und Sepsis. Bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet waren (n = 777), war Pneumonie die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung, die häufiger bei älteren Patienten auftrat (≥ 75 Jahre). Bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet waren (n = 351), war Pneumonie die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung, die häufiger bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) auftrat. Bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, bei denen keine Transplantation als Ersttherapie vorgesehen war oder die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet waren (n = 197), war Pneumonie die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung, die häufiger bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) auftrat. Bei Patienten mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose (n = 193) war die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung Pneumonie, die häufiger bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) auftrat.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-

Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon +49 6103 77 0, Telefax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Erfahrungen aus klinischen Studien zu Überdosierungen liegen nicht vor.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung von Daratumumab. Im Falle einer Überdosierung soll der Patient auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht und umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FC01.

DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung enthält rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20). rHuPH20 baut lokal und vorübergehend Hyaluronan ((HA), ein natürlich im ganzen Körper vorkommendes Glykosaminoglykan) in der extrazellulären Matrix des subkutanen Raums ab, indem es die Verbindung zwischen den beiden Zuckern (N-Acetylglucosamin und Glucuronsäure), aus denen HA besteht, spaltet. rHuPH20 hat eine Halbwertszeit in der Haut von weniger als 30 Minuten. Die Hyaluronan-Spiegel im subkutanen Gewebe normalisieren sich aufgrund der schnellen Biosynthese von Hyaluronan innerhalb von 24 bis 48 Stunden.

Wirkmechanismus

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper (mAb), der an das CD38-Protein bindet, das auf der Oberfläche von Zellen bei einer Vielzahl hämatologischer maligner Erkankungen, einschließlich klonaler Plasmazellen des multiplen Myeloms und der AL-Amyloidose, sowie auf anderen Zelltypen und Geweben exprimiert wird. Das CD38-Protein hat verschiedene Funktionen, wie z. B. rezeptorvermittelte Adhäsion, Signalübertragung und enzymatische Aktivität.

Es wurde nachgewiesen, dass Daratumumab das *in vivo*-Wachstum von CD38-exprimierenden Tumorzellen stark hemmt. Basierend auf *in vitro*-Studien nutzt Daratumumab möglicherweise verschiedene Effektorfunktionen, was zum immunvermittelten Tumorzelltod führt. Diese Studien weisen darauf hin, dass Daratumumab bei malignen Erkrankungen, die CD38 exprimieren, die Tumorzelllyse durch komplementabhängige Zytotoxizität, antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität und antikörperabhängige zelluläre Phagozytose induzieren kann. Ein Teil der myeloiden Suppressorzellen (CD38+MDSCs), der regulatorischen T-Zellen (CD38+T_{regs}) und der B-Zellen (CD38+B_{regs}) nahm unter der Daratumumab-vermittelten Zelllyse ab. Von T-Zellen (CD3+, CD4+ und CD8+) ist ebenfalls bekannt, dass sie abhängig von Entwicklungsstadium und Aktivierungsgrad CD38 exprimieren. Während der Behandlung mit Daratumumab wurde eine signifikante Zunahme der absoluten Zahlen der CD4+- und CD8+-T-Zellen und des Prozentsatzes der Lymphozyten im peripheren Vollblut und im Knochenmark beobachtet. Darüber hinaus wurde durch DNA-Sequenzierung des T-Zellrezeptors nachgewiesen, dass die T-Zell-Klonalität während der Behandlung mit Daratumumab erhöht war, was auf immunmodulatorische Effekte hinweist, die möglicherweise zum klinischen Ansprechen beitragen.

Daratumumab löste *in vitro* nach Fc-vermittelter Vernetzung Apoptose aus. Darüber hinaus modulierte Daratumumab die enzymatische Aktivität von CD38 durch Hemmung der Cyclaseaktivität und Stimulierung der Hydrolaseaktivität. Die klinische Bedeutung dieser *in vitro* beobachteten Effekte und deren Auswirkungen auf das Tumorwachstum sind nicht vollständig geklärt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Natürliche-Killer(NK)- und T-Zellzahl
Es ist bekannt, dass NK-Zellen CD38 in hohem Maße exprimieren und für die durch Daratumumab vermittelte Zelllyse empfänglich sind. Während der Behandlung mit Daratumumab wurde eine Abnahme der absoluten Zellzahlen und des Prozentsatzes der Gesamt-NK-Zellen (CD16+CD56+) sowie der aktivierten NK-Zellen (CD16+CD56^{dim}) im peripheren Gesamtblut und im Knochenmark beobachtet. Zwischen den Ausgangswerten der NK-Zellen und dem klinischen Ansprechen bestand jedoch kein Zusammenhang.

Immunogenität

Weniger als 1 % der Patienten mit multiplem Myelom oder AL-Amyloidose, die in klinischen Studien mit subkutanem Daratumumab als Monotherapie oder Kombinationstherapie behandelt wurden, entwickelten therapiebedingt Anti-Daratumumab-Antikörper, und 7 Patienten wurden positiv auf neutralisierende Antikörper getestet.

Bei Patienten mit multiplem Myelom oder AL-Amyloidose, die entweder mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX als Monotherapie oder mit Kombinationstherapie behandelt wurden, betrug die Inzidenz von therapieassoziierten, nicht neutralisierenden Anti-rHuPH20-Antikörpern 8,9 % (115/1 298), und 1 Patient wurde positiv auf neutralisierende Antikörper getestet. Die Anti-rHuPH20-Antikörper schienen keinen Einfluss auf die Daratumumab-Exposition zu haben. Die klinische Relevanz der Entwicklung von Anti-Daratumumab- oder Anti-rHuPH20-Antikörpern nach der Behandlung mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX ist nicht bekannt.

Klinische Erfahrungen mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung (subkutane Darreichungsform)

Monotherapie – rezidiviertes/refraktäres multiples Myelom
In der Studie MMY3012, einer offenen, randomisierten Phase-III-Nichtunterlegenheitsstudie, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung (1 800 mg) mit intravenösem Daratumumab (16 mg/kg) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom verglichen, die zuvor mindestens drei Therapielinien einschließlich eines Proteasom-Inhibitors (PI) und eines Immunmodulators (*Immunomodulatory Drug*, IMiD) erhalten hatten oder die doppelt refraktär gegenüber einem PI und einem IMiD waren. Die Behandlung wurde bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität oder bis zur Krankheitsprogression fortgesetzt.

Insgesamt 522 Patienten wurden randomisiert: 263 in den Arm, der DARZALEX als subkutane Darreichungsform enthielt, und 259 in den Arm, der intravenöses Daratumumab enthielt. Zu Studienbeginn waren die demografischen Charakteristika und Krankheitscharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Das mediane Alter der Patienten betrug 67 Jahre (Bereich: 33 bis 92 Jahre), 55 % waren Männer und 78 % Kaukasier. Das mediane Patientengewicht betrug 73 kg (Bereich: 29 bis 138 kg). Die Patienten hatten zuvor im Median 4 Therapielinien erhalten. Insgesamt 51 % der Patienten hatten zuvor eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) erhalten, 100 % der Patienten waren zuvor sowohl mit PI(s) als auch mit IMiD(s) behandelt worden und die meisten Patienten waren refraktär gegenüber einer vorherigen systemischen Therapie, einschließlich sowohl PI als auch IMiD (49 %).

Die Studie erreichte ihre co-primären Endpunkte der Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR) anhand der Ansprechkriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG) (Tabelle 9) und des maximalen C_{trough} vor der Anwendung in Zyklus 3 an Tag 1, (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 9: Wesentliche Ergebnisse aus Studie MMY3012

	Subkutanes Daratumumab (n = 263)	**Intravenöses Daratumumab (n = 259)**
Primärer Endpunkt		
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)[a]	108 (41,1 %)	96 (37,1 %)
95 % CI (%)	(35,1 %; 47,3 %)	(31,2 %; 43,3 %)
Verhältnis der Ansprechraten (95 % CI)[b]		1,11 (0,89; 1,37)
Komplettes Ansprechen, (*Complete Response*, CR) oder besser, n (%)	5 (1,9 %)	7 (2,7 %)
Sehr gutes partielles Ansprechen (*Very Good Partial Response*, VGPR)	45 (17,1 %)	37 (14,3 %)
Partielles Ansprechen (*Partial Response*, PR)	58 (22,1 %)	52 (20,1 %)
Sekundärer Endpunkt		
Rate der Reaktionen im Zusammenhang mit Infusionen, n (%)[c]	33 (12,7 %)	89 (34,5 %)
Progressionsfreies Überleben, Monate		
Median (95 % CI)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Hazard-Ratio (95 % CI)		0,99 (0,78; 1,26)

[a] Basierend auf der *Intent-to-Treat* Population.

[b] p-Wert < 0,0001 berechnet mit dem Farrington-Manning-Test für die Nichtunterlegenheitshypothese.

[c] Basierend auf der Sicherheitspopulation. p-Wert < 0,0001 berechnet mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

CI = Konfidenzintervall (*Confidence Interval*); sCR = stringentes komplettes Ansprechen (*stringent Complete Response*).

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 29,3 Monaten betrug das mediane OS 28,2 Monate (95 % CI: 22,8, NS) in der Gruppe mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX und 25,6 Monate (95 % CI: 22,1, NS) in der Gruppe mit intravenösem Daratumumab.

Die Ergebnisse hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit stimmten auch bei Patienten mit geringerem Körpergewicht mit dem bekannten Sicherheitsprofil der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX und intravenösem Daratumumab überein.

Die Ergebnisse des modifizierten CTSQ (*Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire*), ein Fragebogen mit von Patienten berichteten Ergebnissen, der die Zufriedenheit der Patienten mit ihrer Therapie bewertet, zeigten, dass Patienten, die die subkutane Darreichungsform von DARZALEX erhielten, mit ihrer Therapie zufriedener waren als Patienten, die intravenöses Daratumumab erhielten. Offene Studien unterliegen jedoch Verzerrungen.

Kombinationstherapien beim multiplen Myelom

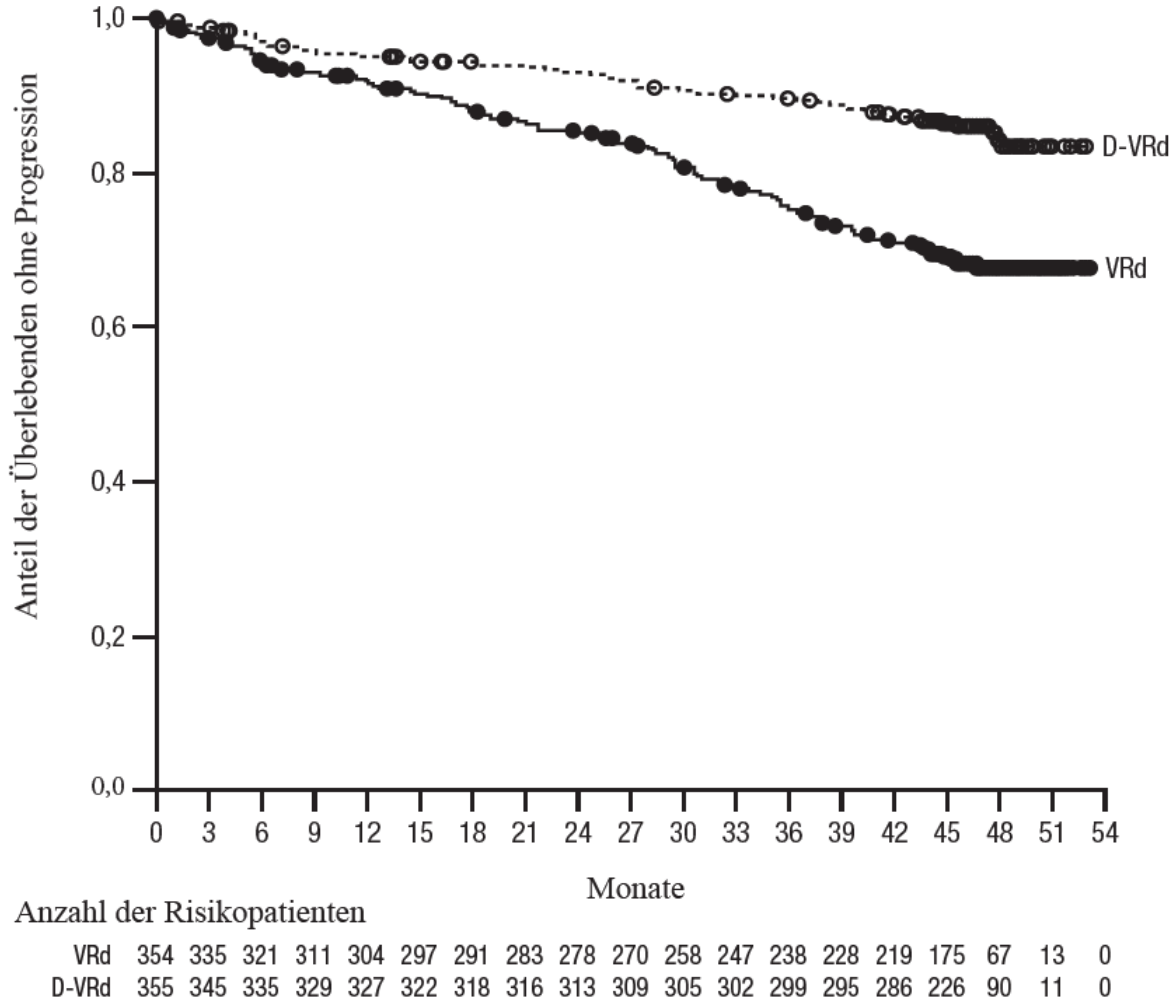
Kombinationsbehandlung mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet waren
Die Studie MMY3014 war eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie, in der die Induktions- und Konsolidierungsbehandlung mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX (1 800 mg) in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd), gefolgt von

der Erhaltungstherapie mit DARZALEX in Kombination mit Lenalidomid, verglichen wurde, und zwar mit der Behandlung mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd), gefolgt von der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid, bei Patienten im Alter bis 70 Jahre mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine ASZT geeignet waren, bis zur nachgewiesenen Krankheitsprogression oder nicht akzeptablen Toxizität. Vor der Behandlung war eine kurzzeitige Noteinnahme von Kortikosteroiden (entsprechend Dexamethason 40 mg/Tag für maximal 4 Tage) zulässig. Die Patienten erhielten DARZALEX (1 800 mg) als Injektionslösung zur subkutanen Anwendung einmal wöchentlich (an den Tagen 1, 8, 15 und 22) in den Zyklen 1 bis 2, gefolgt von einmal alle zwei Wochen (an den Tagen 1 und 15) in den Zyklen 3 bis 6. In der Erhaltungstherapie (Zyklen 7+) erhielten die Patienten DARZALEX als Injektionslösung zur subkutanen Anwendung (1 800 mg) einmal alle vier Wochen. Bei Patienten, die eine MRD-Negativität erreichten, die 12 Monate lang anhielt, und die mindestens 24 Monate lang mit der Erhaltungstherapie behandelt worden waren, wurde die Anwendung von DARZALEX (1 800 mg) als Injektionslösung zur subkutanen Anwendung abgesetzt. Bortezomib wurde als subkutane (s.c.) Injektion in einer Dosis von 1,3 mg/m^2 Körperoberfläche zweimal wöchentlich über zwei Wochen (Tage 1, 4, 8 und 11) in wiederholten 28-tägigen (4-wöchigen) Zyklen 1–6 angewendet. Lenalidomid wurde oral in einer Dosierung von 25 mg täglich an den Tagen 1 bis 21 der Zyklen 1-6 angewendet. In der Erhaltungsphase (Zyklen 7+) erhielten die Patienten täglich 10 mg Lenalidomid an den Tagen 1 bis 28 (kontinuierlich) jedes Zyklus bis zur dokumentierten Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität. Dexamethason (oral oder intravenös) wurde in einer Dosierung von 40 mg an den Tagen 1–4 und 9–12 der Zyklen 1–6 angewendet. An den Tagen, an denen DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung (1 800 mg) angewendet wurde, wurde die Dexamethason-Dosis oral oder intravenös als Prä-Injektionsarzneimittel angewendet. Die Anpassung der Dosierung von Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason erfolgte gemäß den Fachinformationen des Herstellers.

Insgesamt wurden 709 Patienten randomisiert: 355 in den D-VRd-Arm und 354 in den VRd-Arm. Die demografischen und krankheitsbezogenen Ausgangsdaten waren in den beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Das mediane Alter betrug 60 Jahre (Spanne: 31 bis 70 Jahre). Die Mehrheit war männlich (59 %), 64 % hatten einen ECOG Performance Score von 0, 31 % einen ECOG Performance Score von 1 und 5 % einen ECOG Performance Score von 2. Außerdem hatten 51 % ein ISS-Stadium I, 34 % ein ISS-Stadium II, 15 % ein ISS-Stadium III, 75 % ein zytogenetisches Standardrisiko, 22 % ein hohes zytogenetisches Risiko (del17p, t[4;14], t[14;16]) und 3 % ein unbestimmtes zytogenetisches Risiko.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 47,5 Monaten zeigte die primäre Analyse des PFS in der Studie MMY3014 eine Verbesserung des PFS im D-VRd-Arm im Vergleich zum VRd-Arm (HR = 0,42; 95 % CI: 0,30, 0,59; p < 0,0001). Das mediane PFS wurde in beiden Armen nicht erreicht.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Studie MMY3014



Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit der Studie MMY3014 sind unten in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3014[a]

	D-VRd (n = 355)	**VRd (n = 354)**	**Odds Ratio (95 % CI)[d]**
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)[a]	343 (96,6 %)	332 (93,8 %)	
Stringentes komplettes Ansprechen (*stringent Complete Response*, sCR)	246 (69,3 %)	158 (44,6 %)	
Komplettes Ansprechen (*Complete Response*, CR)	66 (18,6 %)	90 (25,4 %)	
Sehr gutes partielles Ansprechen (*Very Good Partial Response*, VGPR)	26 (7,3 %)	68 (19,2 %)	
Partielles Ansprechen (*Partial Response*, PR)	5 (1,4 %)	16 (4,5 %)	
CR oder besser (sCR+CR)	312 (87,9 %)	248 (70,1 %)	3,13 (2,11, 4,65)
95 % CI (%)	(84,0 %, 91,1 %)	(65,0 %, 74,8 %)	
p-Wert[b]			< 0,0001

Tabelle 10: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3014[a]

	D-VRd (n = 355)	VRd (n = 354)	Odds Ratio (95 % CI)[d]
Gesamt-MRD-Negativitätsrate[a,c]	267 (75,2 %)	168 (47,5 %)	3,40 (2,47, 4,69)
95 % CI (%)	(70,4 %, 79,6 %)	(42,2 %, 52,8 %)	
p-Wert[b]			< 0,0001

D-VRd = Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd = Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; MRD = minimale Resterkrankung; CI = Konfidenzintervall

[a] Basierend auf der *Intent-to-Treat* Population

[b] p-Wert aus Cochran Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test

[c] Die Patienten erreichten sowohl MRD-Negativität (Schwellenwert von 10^{-5}) als auch ein CR oder besser

[d] Anwendung einer Mantel-Haenszel-Schätzung der gemeinsamen *Odds Ratio* für stratifizierte Tabellen

Kombinationstherapie mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, bei denen keine ASZT als Ersttherapie vorgesehen ist oder die für eine ASZT nicht geeignet sind

Studie MMY3019 war eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie, in der die Behandlung mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX (1 800 mg) in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd) mit der Behandlung mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, bei denen keine ASZT als Ersttherapie vorgesehen war oder die für eine ASZT nicht geeignet waren, verglichen wurde. Vor der Behandlung war ein kurzer Zyklus mit Kortikosteroiden (entsprechend 40 mg Dexamethason/Tag für maximal 4 Tage) als Notfallbehandlung zulässig. Die Patienten erhielten die subkutane Darreichungsform von DARZALEX (1 800 mg), die in den Zyklen 1–2 einmal wöchentlich (an den Tagen 1, 8 und 15) und in den Zyklen 3–8 alle drei Wochen und ab Zyklus 9 alle vier Wochen angewendet wurde, bis zur dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität. Bortezomib wurde als subkutane Injektion in einer Dosis von 1,3 mg/m^2 Körperoberfläche zweimal wöchentlich (an den Tagen 1, 4, 8 und 11) in wiederholten 21-tägigen (3-wöchigen) Zyklen 1–8 angewendet. Lenalidomid wurde oral in einer Dosierung von 25 mg täglich an den Tagen 1–14 während der Zyklen 1–8 und an den Tagen 1–21 während Zyklus 9 und darüber hinaus angewendet. Dexamethason wurde oral in einer Dosierung von 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 aller 21-tägigen (3-wöchigen) Zyklen 1–8 und an den Tagen 1, 8, 15 und 22 aller 28-tägigen (4-wöchigen) Zyklen ab Zyklus 9 angewendet. An den Tagen, an denen DARZALEX (1 800 mg) als Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendet wurde, wurde die Dexamethason-Dosis oral oder intravenös als Prämedikation vor der Injektion angewendet. Die Anpassung der Dosierung von Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason erfolgte gemäß den Fachinformationen des Herstellers.

Insgesamt wurden 395 Patienten randomisiert: 197 in den D-VRd-Arm und 198 in den VRd-Arm. Zu Studienbeginn waren die demografischen und Krankheitscharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Das mediane Alter betrug 70 Jahre (Bereich: 31 bis 80 Jahre). Fünfzig Prozent waren männlich, 39 % hatten einen ECOG Performance Score von 0, 51 % hatten einen ECOG Performance Score von 1 und 9 % hatten einen ECOG Performance Score von 2. Achtzehn Prozent waren jünger als 70 Jahre und für eine Transplantation nicht geeignet und 27 % waren jünger als 70 Jahre und wurden für eine Transplantation zurückgestellt. Darüber hinaus hatten 34 % ein ISS-Stadium I, 38 % ein ISS-Stadium II, 28 % ein ISS-Stadium III, 75 % ein zytogenetisches Standardrisiko, 13 % ein hohes zytogenetisches Risiko (del17p, t[4;14], t[14;16]) und 11 % ein unbestimmtes zytogenetisches Risiko.

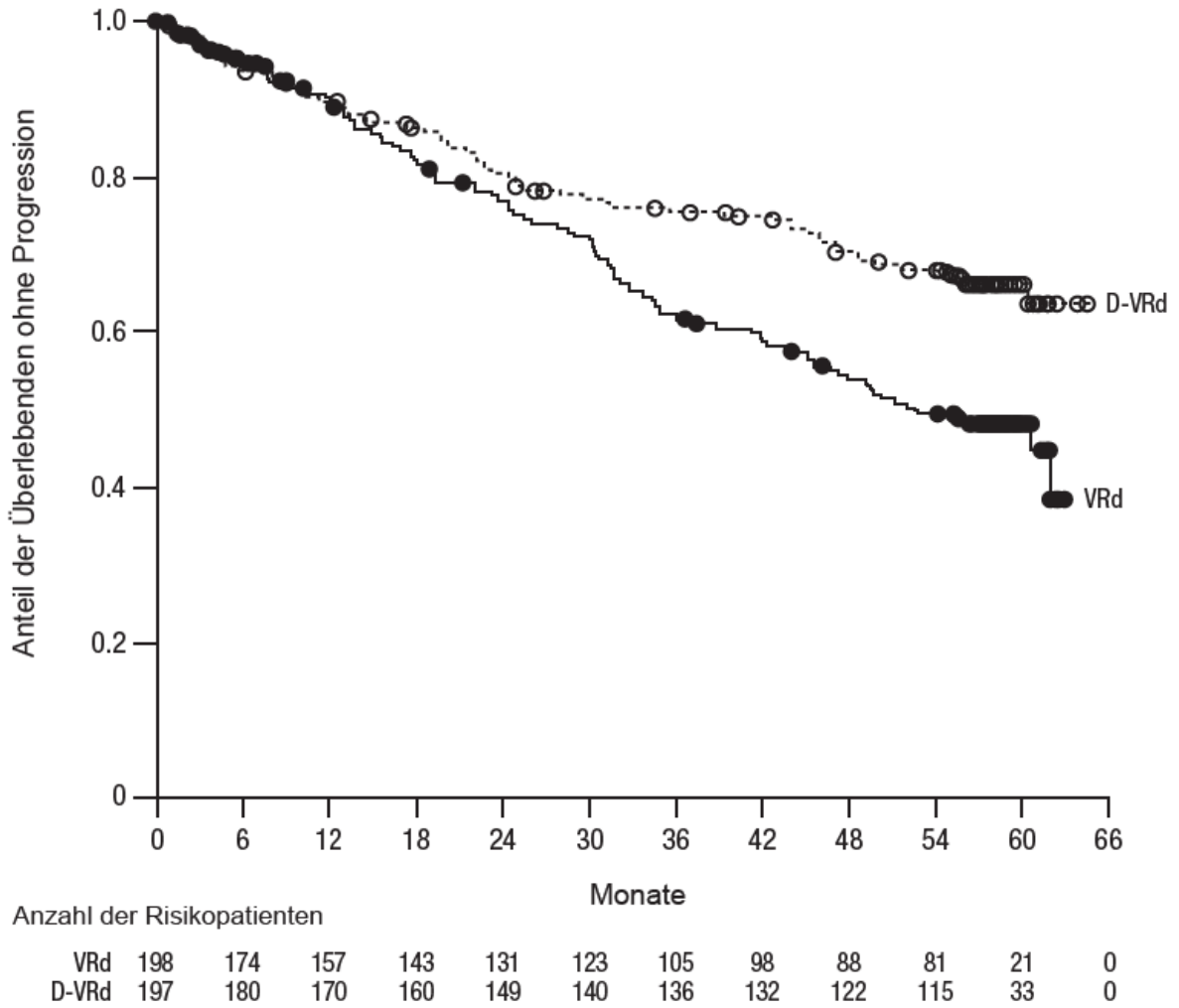
Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22,3 Monaten zeigte die MRD-Primäranalyse in der Studie MMY3019 eine Verbesserung der Gesamt-MRD-Negativitätsrate (NGS von 10^{-5} oder darunter) bei Patienten, die im D-VRd-Arm ein CR oder besser erreichten, im Vergleich zum VRd-Arm. Die Gesamt-MRD-Negativitätsraten betrugen 53,3 % (95 % CI: 46,1; 60,4) im D-VRd-Arm und 35,4 %

(95 % CI: 28,7; 42,4) im VRd-Arm (Odds Ratio [D-VRd versus VRd] 2,07 bei einem 95 % CI: 1,38; 3,10; p = 0,0004).

Zum Zeitpunkt der MRD-Primäranalyse wurde im D-VRd-Arm im Vergleich zum VRd-Arm eine Verbesserung der Gesamtraten an CR oder besser beobachtet. Die Gesamtraten an CR oder besser betrugen 76,6 % (95 % CI: 70,1; 82,4) im D-VRd-Arm und 59,1 % (95 % CI: 51,9; 66,0) im VRd-Arm (Odds Ratio [D-VRd versus VRd] 2,31; 95 % CI: 1,48; 3,60; p = 0,0002).

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 39 Monaten zeigte eine Zwischenanalyse des PFS in Studie MMY3019 eine Verbesserung des PFS im D-VRd-Arm im Vergleich zum VRd-Arm (HR = 0,61; 95 % CI: 0,42; 0,90; p = 0,0104). Das mediane PFS wurde in keinem der beiden Arme erreicht. Bei der abschließenden PFS-Analyse mit ausgereifteren PFS-Daten verbesserte sich der Behandlungseffekt hinsichtlich des PFS mit einer Hazard Ratio von 0,57 (95 % CI: 0,41; 0,79). Das mediane PFS wurde im D-VRd-Arm nicht erreicht und betrug im VRd-Arm 52,6 Monate.

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des PFS bei der abschließenden Analyse in Studie MMY3019



Zum Zeitpunkt der PFS-Zwischenanalyse wurde im D-VRd-Arm im Vergleich zum VRd-Arm eine Verbesserung der anhaltenden 1-Jahres-MRD-Negativitätsrate (NGS von 10^{-5} oder darunter) bei Patienten, die ein CR oder besser erreichten, beobachtet. Die anhaltenden MRD-Negativitätsraten

betrugen 42,6 % (95 % CI: 35,6; 49,9) im D-VRd-Arm und 25,3 % (95 % CI: 19,4; 31,9) im VRd-Arm (Odds Ratio [D-VRd versus VRd] 2,18 bei einem 95 % CI: 1,42; 3,34; p = 0,0003).

Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit der Studie MMY3019 sind unten in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der abschließenden PFS-Analyse in Studie MMY3019[a]

	D-VRd (n = 197)	**VRd (n = 198)**
Gesamt-MRD-Negativitätsrate[b]	120 (60,9 %)	78 (39,4 %)
Odds Ratio (95 % CI)[c]	2,37 (1,58; 3,55)	
Anhaltende MRD-Negativitätsrate[d]	96 (48,7 %)	52 (26,3 %)
Odds Ratio (95 % CI)[c]	2,63 (1,73; 4,00)	
Gesamtrate des CR oder besser (sCR+CR)	160 (81,2 %)	122 (61,6 %)
Odds Ratio (95 % CI)[c]	2,73 (1,71; 4,34)	
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)[a]	191 (97,0 %)	184 (92,9 %)
Stringentes komplettes Ansprechen (*stringent Complete Response*, sCR)	128 (65,0 %)	88 (44,4 %)
Komplettes Ansprechen (*Complete Response*, CR)	32 (16,2 %)	34 (17,2 %)
Sehr gutes partielles Ansprechen (*Very Good Partial Response*, VGPR)	23 (11,7 %)	50 (25,3 %)
Partielles Ansprechen (*Partial Response*, PR)	8 (4,1 %)	12 (6,1 %)

D-VRd = Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd = Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; MRD = minimale Resterkrankung; CI = Konfidenzintervall

[a] Basierend auf der *Intent-to-Treat*-Population; mediane Nachbeobachtungszeit von 59 Monaten

[b] Die Patienten erreichten sowohl MRD-Negativität (Schwellenwert von 10^{-5} oder darunter) als auch ein CR oder besser.

[c] Anwendung einer Mantel-Haenszel-Schätzung des gemeinsamen Verhältnisses für stratifizierte Tabellen. Die Stratifizierungsfaktoren sind folgende: ISS-Stadium (I, II, III), Alter/Eignung für Transplantation (< 70 Jahre, nicht geeignet oder < 70 Jahre und Ablehnung einer Transplantation oder ≥ 70 Jahre), wie randomisiert. Eine *Odds Ratio* > 1 weist auf einen Vorteil für D-VRd hin.

[d] Anhaltende MRD-Negativität ist definiert als bestätigte MRD-Negativität seit mindestens 1 Jahr ohne zwischenzeitliche MRD-Positivität.

Kombinationstherapien beim multiplen Myelom
Studie MMY2040 war eine offene Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX 1 800 mg untersucht wurde:

- in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine Transplantation nicht geeignet sind. Bortezomib wurde mittels subkutaner Injektion in einer Dosis von 1,3 mg/m^2 Körperoberfläche im ersten 6-Wochen-Zyklus (Zyklus 1; 8 Dosen) zweimal wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5 gegeben und anschließend über acht weitere 6-Wochen-Zyklen einmal wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5 (Zyklen 2 bis 9; 4 Dosen pro Zyklus). Melphalan 9 mg/m^2 und Prednison 60 mg/m^2 wurden an den Tagen 1 bis 4 der neun 6-Wochen-Zyklen (Zyklen 1 bis 9) peroral gegeben. Die Behandlung mit DARZALEX in der subkutanen Darreichungsform wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.
- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (D-Rd) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom. Lenalidomid (25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1 bis 21 innerhalb der sich wiederholenden 28-Tage[4-Wochen]-Zyklen) wurde mit niedrig dosiertem Dexamethason in einer Dosis von 40 mg/Woche (oder in einer reduzierten Dosis von 20 mg/Woche bei Patienten > 75 Jahre oder mit einem BMI < 18,5) gegeben. Die Behandlung mit DARZALEX in der subkutanen Darreichungsform wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.
- in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd) bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine Transplantation geeignet sind. Bortezomib

wurde mittels subkutaner Injektion in einer Dosis von 1,3 mg/m² Körperoberfläche zweimal wöchentlich in den Wochen 1 und 2 gegeben. Lenalidomid wurde oral in einer Dosis von 25 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 14 gegeben; niedrig dosiertes Dexamethason wurde in einer Dosis von 40 mg/Woche in 3-Wochen-Zyklen gegeben. Die Gesamtbehandlungsdauer betrug 4 Zyklen.

Insgesamt wurden 199 Patienten (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67) in die Studie aufgenommen. Die Wirksamkeitsergebnisse wurden durch einen Computeralgorithmus unter Verwendung der IMWG-Kriterien bestimmt. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt ORR für D-VMP und D-Rd und den primären Endpunkt VGPR oder besser für D-VRd (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY2040

	D-VMP (n = 67)	**D-Rd (n = 65)**	**D-VRd (n = 67)**
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)[a]	60 (89,6 %)	61 (93,8 %)	65 (97,0 %)
90 % CI (%)	(81,3 %, 95,0 %)	(86,5 %, 97,9 %)	(90,9 %, 99,5 %)
Stringentes komplettes Ansprechen (*stringent Complete Response*, sCR)	13 (19,4 %)	12 (18,5 %)	6 (9,0 %)
Komplettes Ansprechen (*Complete Response*, CR)	19 (28,4 %)	13 (20,0 %)	5 (7,5 %)
Sehr gutes partielles Ansprechen (*Very Good Partial Response*, VGPR)	20 (29,9 %)	26 (40,0 %)	37 (55,2 %)
Partielles Ansprechen (*Partial Response*, PR)	8 (11,9 %)	10 (15,4 %)	17 (25,4 %)
VGPR oder besser (sCR + CR + VGPR)	52 (77,6 %)	51 (78,5 %)	48 (71,6 %)
90 % CI (%)	(67,6 %, 85,7 %)	(68,4 %, 86,5 %)	(61,2 %, 80,6 %)

D-VMP = Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; D-Rd = Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; D-VRd = Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; Daratumumab = DARAZALEX subkutane Darreichungsform; CI = Konfidenzintervall (*Confidence Interval*).

[a] Basierend auf den behandelten Patienten.

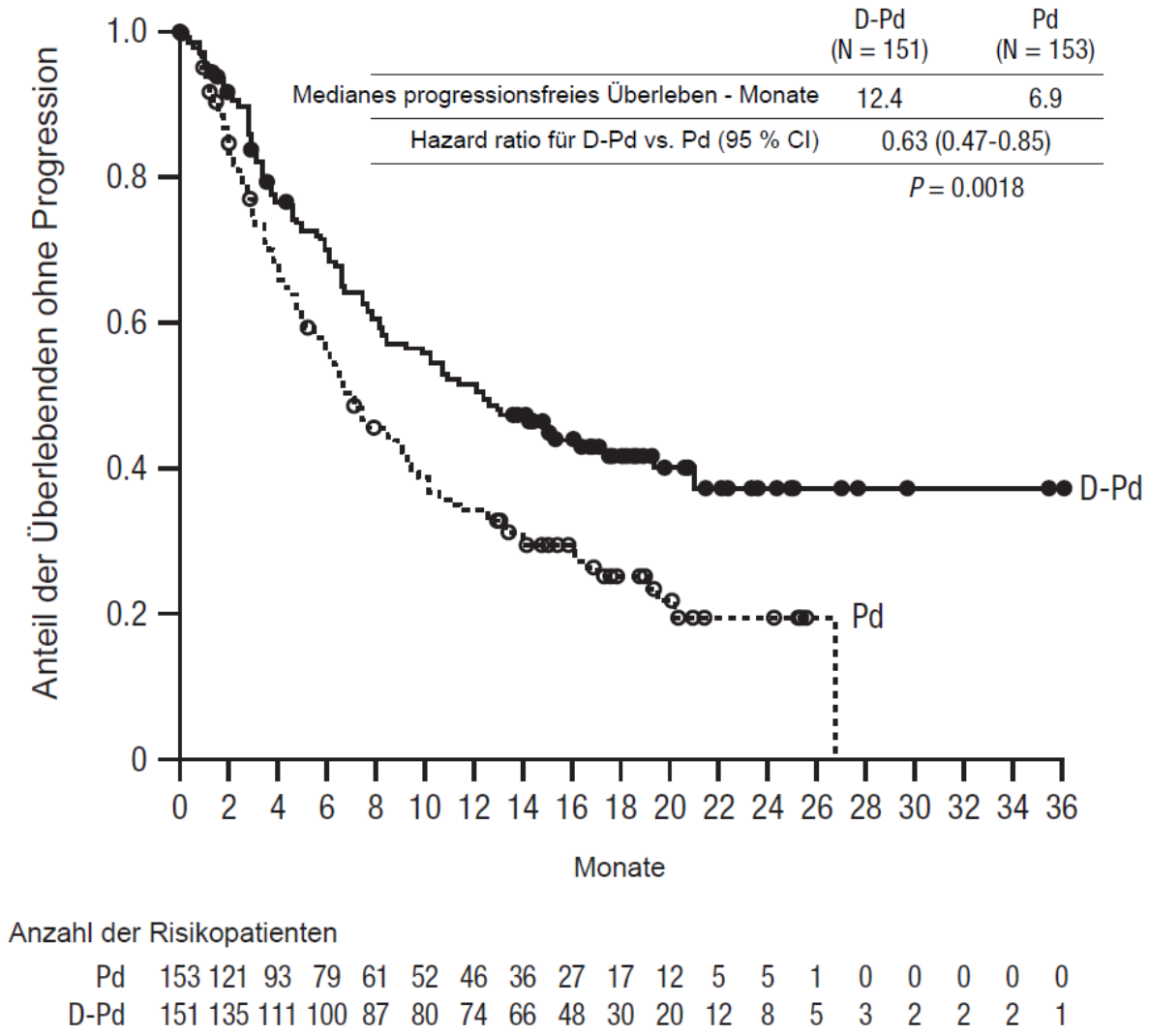
Kombinationstherapie mit Pomalidomid und Dexamethason (Pd)

In der Studie MMY3013, einer offenen, randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie, wurde die Behandlung mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX (1 800 mg) in Kombination mit Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (D-Pd) mit der Behandlung mit Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (Pd) bei Patienten mit multiplem Myelom verglichen, die mindestens eine vorherige Therapielinie mit Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor (PI) erhalten hatten. Pomalidomid (4 mg einmal täglich oral an den Tagen 1 - 21 von wiederholten 28-tägigen [4-wöchigen] Zyklen) wurde mit niedrig dosiertem oralem oder intravenösem Dexamethason 40 mg/Woche (oder einer reduzierten Dosierung von 20 mg/Woche bei Patienten > 75 Jahre) angewendet. An den Tagen der Anwendung der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX wurden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Arzneimittel vor der Anwendung und der Rest am Tag nach der Anwendung gegeben. Bei Patienten, die eine reduzierte Dexamethason-Dosis erhielten, wurde die gesamte 20-mg-Dosis als Arzneimittel vor der Anwendung der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX gegeben. Dosisanpassungen von Pomalidomid und Dexamethason wurden gemäß den Fachinformationen der Hersteller vorgenommen. Die Behandlung wurde in beiden Armen bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Insgesamt wurden 304 Patienten randomisiert: 151 in den D-Pd-Arm und 153 in den Pd-Arm. Patienten mit dokumentiertem Nachweis einer Krankheitsprogression unter oder nach der letzten Therapie wurden in die Studie aufgenommen. Patienten, die während der vorherigen Therapie einen Hautausschlag ≥ Grad 3 hatten, wurden gemäß der Fachinformation von Pomalidomid ausgeschlossen. Die demografischen Charakteristika und Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Das mediane Alter der Patienten betrug 67 Jahre (Bereich 35 bis 90 Jahre), 18 % waren ≥ 75 Jahre alt, 53 % waren Männer und 89 % Kaukasier. Die Patienten hatten im Median 2 vorherige Therapielinien erhalten. Alle Patienten hatten eine vorherige Behandlung mit einem Proteasom-Inhibitor (PI) und Lenalidomid erhalten, und 56 % der Patienten hatten eine vorherige Stammzelltransplantation (ASCT) erhalten. Sechsundneunzig Prozent (96 %) der Patienten erhielten eine vorherige Therapie mit Bortezomib. Die Mehrzahl der Patienten war refraktär gegenüber Lenalidomid (80 %), einem PI (48 %) oder sowohl gegenüber einem Immunmodulator als auch einem PI (42 %). Elf Prozent der Patienten hatten eine vorherige Therapielinie erhalten; alle waren refraktär gegenüber Lenalidomid und 32,4 % waren refraktär sowohl gegenüber Lenalidomid als auch einem PI. Die Wirksamkeit wurde anhand des progressionsfreien Überlebens (*Progression Free Survival*, PFS) nach den Kriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG) bewertet.

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16,9 Monaten ergab die primäre Analyse des PFS in der Studie MMY3013 eine statistisch signifikante Verbesserung im D-Pd-Arm im Vergleich zum Pd-Arm; das mediane PFS betrug 12,4 Monate im D-Pd-Arm und 6,9 Monate im Pd-Arm (HR [95 % CI]: 0,63 [0,47; 0,85]; p-Wert = 0,0018), entsprechend einer 37 %igen Reduktion des Risikos für eine Krankheitsprogression oder Tod für Patienten, die mit D-Pd gegenüber Pd behandelt wurden.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Studie MMY3013



Anzahl der Risikopatienten

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	1

Eine zusätzliche geplante Follow-up-Analyse des OS nach einem medianen Follow-up von 39,6 Monaten wurde durchgeführt. Bei einer OS-Reife von 57 % betrug das mediane OS 34,4 Monate im D-Pd-Arm und 23,7 Monate im Pd-Arm (HR [95 % CI]: 0,82 [0,61; 1,11]).

Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3013 sind in Tabelle 13 unten dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3013[a]

	D-Pd (n = 151)	**Pd (n = 153)**
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)[a]	104 (68,9 %)	71 (46,4 %)
p-Wert[b]	< 0,0001	
Stringentes komplettes Ansprechen (*stringent Complete Response*, sCR)	14 (9,3 %)	2 (1,3 %)
Komplettes Ansprechen (*Complete Response*, CR)	23 (15.2 %)	4 (2,6 %)
Sehr gutes partielles Ansprechen (*Very Good Partial Response*, VGPR)	40 (26,5 %)	24 (15.7 %)
Partielles Ansprechen (*Partial Response*, PR)	27 (17,9 %)	41 (26,8 %)
MRD-Negativitätsrate[c] n(%)	13 (8,7 %)	3 (2,0 %)
95 % CI (%)	(4,7 %, 14,3 %)	(0,4 %, 5,6 %)
p-Wert[d]	0,0102	

D-Pd = Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; Pd = Pomalidomid-Dexamethason; MRD = minimale Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*); CI = Konfidenzintervall (*Confidence Interval*).

[a] Basierend auf der *Intent-to-treat*-Population.

[b] p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test, bereinigt um Stratifikationsfaktoren.

[c] MRD-Negativierungsrate basiert auf der *Intent-to-treat*-Population und einem Schwellenwert von 10^{-5}.

[d] p-Wert mittels exaktem Test nach Fisher.

Bei Respondern betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 1 Monat (Bereich: 0,9 bis 9,1 Monate) in der D-Pd-Gruppe und 1,9 Monate (Bereich: 0,9 bis 17,3 Monate) in der Pd-Gruppe. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde in der D-Pd-Gruppe nicht erreicht (Bereich: 1 bis 34,9+ Monate) und betrug 15,9 Monate (Bereich: 1+ bis 24,8 Monate) in der Pd-Gruppe.

Kombinationstherapie mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason bei Patienten mit AL-Amyloidose

In der Studie AMY3001, einer offenen, randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie, wurde eine Behandlung mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX (1 800 mg) in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (D-VCd) mit einer Behandlung mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) allein bei Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose verglichen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem AL-Amyloidose *Cardiac Staging System*, nach den Ländern, die typischerweise eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten und nach der Nierenfunktion.

Alle Patienten, die in die Studie AMY3001 aufgenommen wurden, hatten eine neu diagnostizierte AL-Amyloidose mit mindestens einem betroffenen Organ, eine messbare hämatologische Erkrankung, das kardiale Stadium I-IIIA (basierend auf der *European Modification of Mayo 2004 Cardiac Stage*) und die NYHA-Klasse I-IIIA. Patienten mit NYHA-Klasse IIIB und IV wurden ausgeschlossen.

Bortezomib (subkutan; 1,3 mg/m^2 Körperoberfläche), Cyclophosphamid (oral oder intravenös; 300 mg/m^2 Körperoberfläche; maximale Dosis 500 mg) und Dexamethason (oral oder intravenös; 40 mg oder eine reduzierte Dosis von 20 mg bei Patienten > 70 Jahre oder mit *Body Mass Index* [BMI] < 18,5 oder bei Patienten mit Hypervolämie, schlecht eingestelltem Diabetes mellitus oder früherer Unverträglichkeit gegenüber einer Steroidtherapie) wurden wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 der wiederholten 28-tägigen [4-wöchigen] Zyklen angewendet. An den Tagen der DARZALEX-Gabe wurden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Präinjektions-Arzneimittel und der Rest am Tag nach der DARZALEX-Gabe angewendet. Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason wurden in beiden Behandlungsarmen für sechs 28-tägige [4-wöchige] Zyklen angewendet, während die DARZALEX-Behandlung bis zur Krankheitsprogression, bis zum Beginn

einer Folgetherapie oder für maximal 24 Zyklen (~2 Jahre) ab der ersten Dosis der Studienbehandlung fortgesetzt wurde. Die Dosisanpassungen für Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason wurden gemäß der Fachinformation der Hersteller vorgenommen.

Insgesamt wurden 388 Patienten randomisiert: 195 in den D-VCd-Arm und 193 in den VCd-Arm. Die demografischen Charakteristika und Krankheitscharakteristika zu Beginn der Studie waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Mehrzahl (79 %) der Patienten hatte eine freie lambda-Leichtkettenerkrankung. Das mediane Alter der Patienten betrug 64 Jahre (Bereich: 34 bis 87); 47 % waren ≥ 65 Jahre; 58 % waren Männer; 76 % waren Kaukasier, 17 % Asiaten und 3 % Afroamerikaner; 23 % hatten AL-Amyloidose im klinisch-kardialen Stadium I, 40 % im Stadium II, 35 % im Stadium IIIA und 2 % im Stadium IIIB. Alle Patienten hatten ein oder mehrere betroffene Organe und die mediane Anzahl der betroffenen Organe war 2 (Bereich: 1-6) und 66 % der Patienten hatten 2 oder mehr betroffene Organe. Die Organbeteiligung lebenswichtiger Organe betrug: 71 % kardial, 59 % renal und 8 % hepatisch. Patienten mit sensorischer Neuropathie vom Grad 2 oder schmerzhafter peripherer Neuropathie vom Grad 1 wurden ausgeschlossen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Rate des vollständigen hämatologischen Ansprechens (HemCR), welches auf der Beurteilung durch eine unabhängige Prüfungskommission (*Independent Review Committee*, IRC) basierte. Die Studie AMY3001 ergab eine Verbesserung des HemCR im D-VCd-Arm im Vergleich zum VCd-Arm. Die Wirksamkeitsdaten sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

Tabelle 14: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie AMY3001[a]

	D-VCd (n = 195)	**VCd (n = 193)**	**p-Wert**
Vollständiges hämatologisches Ansprechen (HemCR), n (%)	104 (53,3 %)	35 (18,1 %)	< 0,0001[b]
Sehr gutes partielles Ansprechen (*Very Good Partial Response*, VGPR), n (%)	49 (25,1 %)	60 (31,1 %)	
Partielles Ansprechen (*Partial Response*, PR), n (%)	26 (13,3 %)	53 (27,5 %)	
Hämatologisches VGPR oder besser (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5 %)	95 (49,2 %)	< 0,0001[b]
Schwere Organschädigung-progressionsfreies Überleben (*Major Organ Deterioration Progression-free Survival,* MOD-PFS), *Hazard Ratio* mit 95 % CI[c]	0,58 (0,36, 0,93)		0,0211[d]

D-VCd = Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd = Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason

[a] Alle Ergebnisse der geplanten Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,4 Monaten basierend auf der *Intent-to-treat*-Population.

[b] p-Wert aus Cochran Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test.

[c] MOD-PFS definiert als hämatologische Progression, schwere Organschädigung (kardial oder renal) oder Tod.

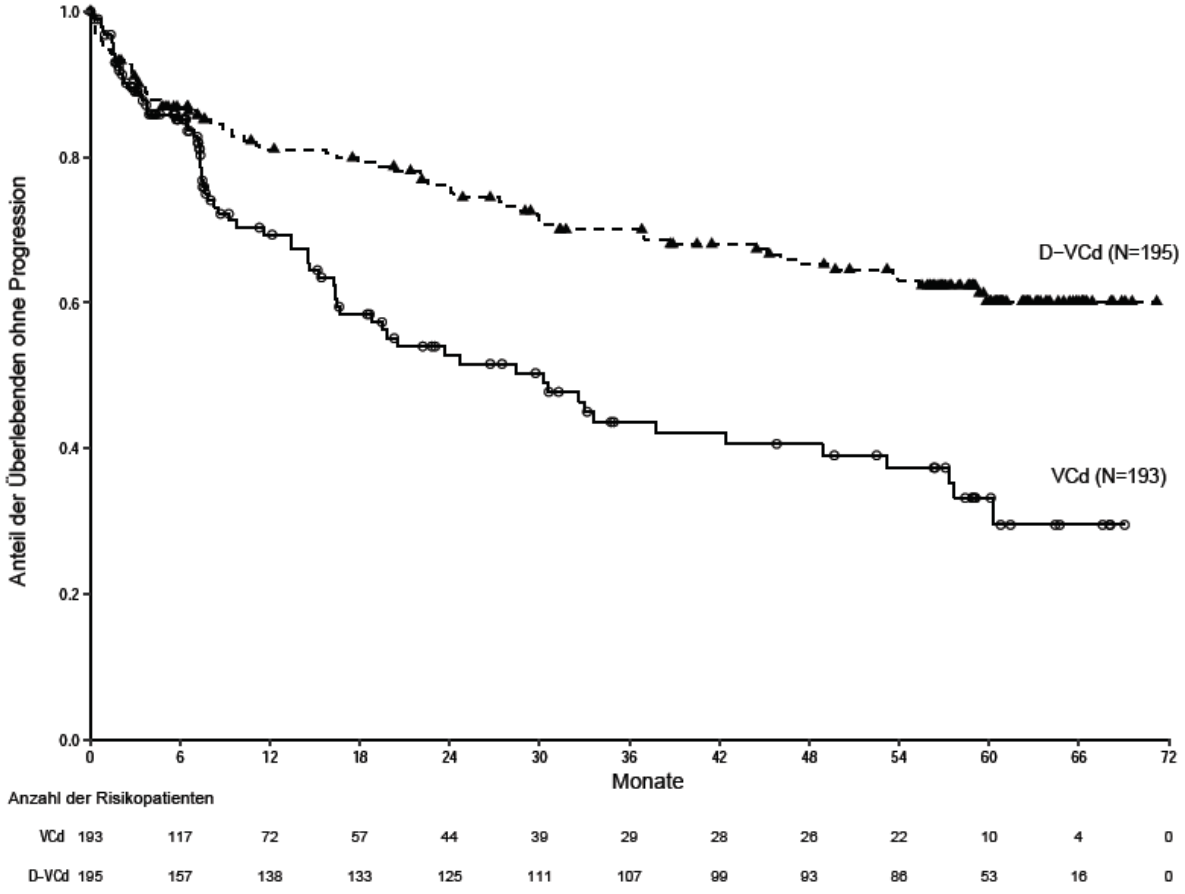
[d] Nomineller p-Wert aus dem nach der inversen Wahrscheinlichkeitszensierung gewichteten Log-Rank-Test.

Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 11,4 Monaten betrug bei den Respondern die mediane Dauer bis zum HemCR 60 Tage (Bereich: 8 bis 299 Tage) in der D-VCd-Gruppe und 85 Tage (Bereich: 14 bis 340 Tage) in der VCd-Gruppe. Die mediane Dauer bis zum VGPR oder besser betrug 17 Tage (Bereich: 5 bis 336 Tage) in der D-VCd-Gruppe und 25 Tage (Bereich: 8 bis 171 Tage) in der VCd-Gruppe. Die mediane Dauer des HemCR wurde in beiden Armen nicht erreicht.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 61,4 Monaten betrugen die HemCR-Gesamtraten 59,5 % (95 % CI: 52,2; 66,4) in der D-VCd-Gruppe und 19,2 % (95 % CI: 13,9; 25,4) in der VCd-Gruppe (Odds Ratio [D-VCd versus VCd] 6,03 mit 95 % CI: 3,80; 9,58).

Die Ergebnisse einer MOD-PFS-Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 61,4 Monaten zeigten eine Verbesserung des MOD-PFS für Patienten in der D-VCd-Gruppe im Vergleich zur VCd-Gruppe. Die Hazard Ratio (HR) für das MOD-PFS betrug 0,44 (95 % CI: 0,31; 0,63) und der p-Wert < 0,0001. Das mediane MOD-PFS wurde in der D-VCd-Gruppe nicht erreicht und lag in der VCd-Gruppe bei 30,2 Monaten. Die nach Kaplan-Meier geschätzte 60-Monats-MOD-PFS-Rate betrug 60 % (95 % CI: 52; 67) in der D-VCd-Gruppe und 33 % (95 % CI: 23; 44) in der VCd-Gruppe.

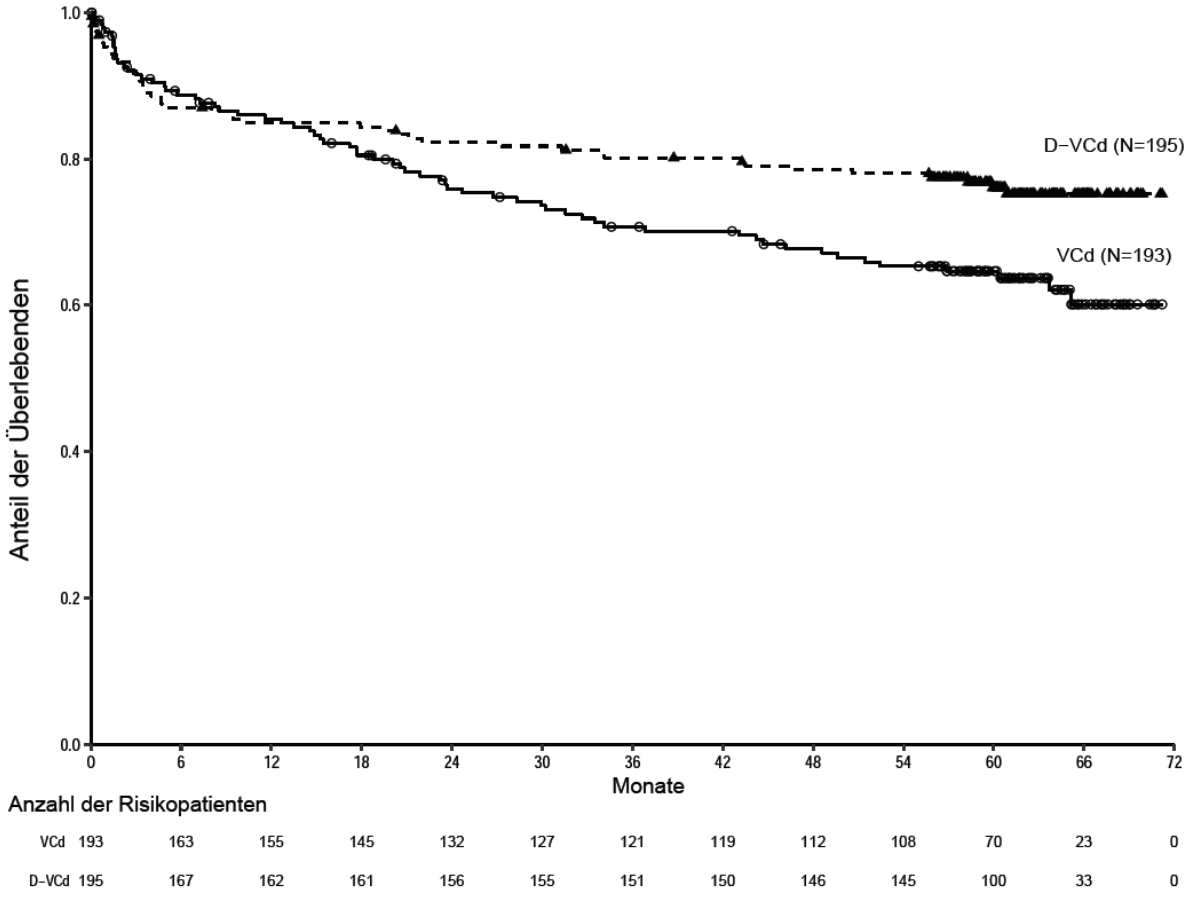
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des MOD-PFS in Studie AMY3001



Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 61,4 Monaten wurden insgesamt 112 Todesfälle beobachtet [n = 46 (23,6 %) D-VCd vs. n=66 (34,2 %) VCd-Gruppe]. Das mediane OS wurde in beiden Gruppen nicht erreicht; die HR für OS betrug jedoch 0,62 (95 % CI: 0,42; 0,90) und der p-Wert 0,0121.

Die 60-Monats-OS-Rate betrug 76 % (95 % CI: 69; 82) in der D-VCd-Gruppe und 65 % (95 % CI: 57; 71) in der VCd-Gruppe.

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des OS in Studie AMY3001



Klinische Erfahrungen mit Daratumumab-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (intravenöse Darreichungsform)

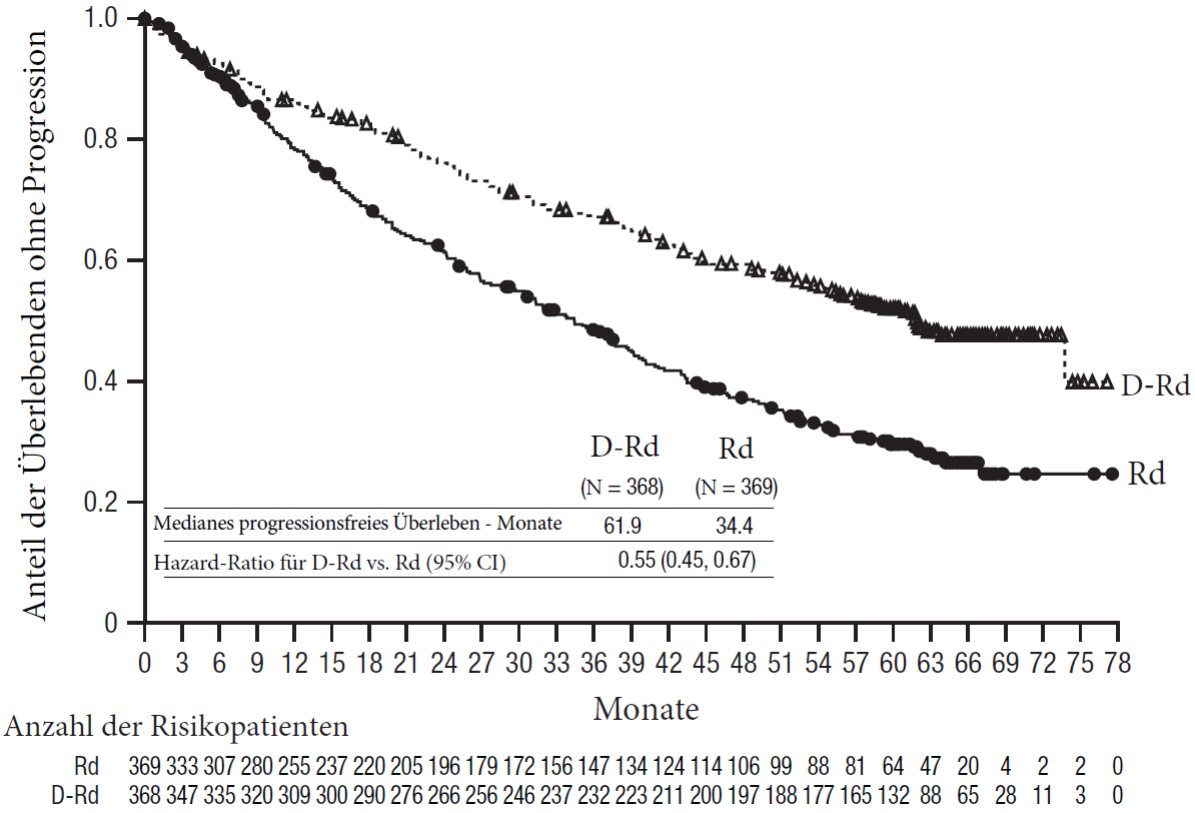
Neu diagnostiziertes multiples Myelom
Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind
In der Studie MMY3008, einer offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie, wurde die Behandlung mit intravenösem Daratumumab 16 mg/kg Körpergewicht in Kombination mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (DRd) mit der Behandlung mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (Rd) bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom verglichen. Lenalidomid (25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1-21 innerhalb der sich wiederholenden 28-Tage[4-Wochen]-Zyklen) wurde mit niedrig dosiertem oral oder intravenös angewendetem Dexamethason in einer Dosis von 40 mg/Woche (oder in einer reduzierten Dosis von 20 mg/Woche bei Patienten > 75 Jahre oder mit einem *Body Mass Index* [BMI] < 18,5) gegeben. An den Tagen der intravenösen Daratumumab-Infusion wurde die Dexamethason-Dosis als Prämedikation vor der Infusion gegeben. Dosisanpassungen von Lenalidomid und Dexamethason wurden gemäß den Fachinformationen der Hersteller vorgenommen. Die Behandlung wurde in beiden Armen bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Insgesamt wurden 737 Patienten randomisiert, wobei 368 Patienten dem DRd-Arm und 369 Patienten dem Rd-Arm zugeordnet wurden. Zu Studienbeginn waren die demografischen und Krankheitscharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Das mediane Alter betrug 73 Jahre (Bereich: 45-90), wobei 44 % der Patienten ≥ 75 Jahre alt waren. Die meisten waren Kaukasier (92 %), Männer (52 %), 34 % hatten einen ECOG-Score von 0; 49,5 % hatten einen

ECOG-Score von 1 und 17 % hatten einen ECOG-Score von ≥ 2. Siebenundzwanzig Prozent hatten ein Myelom im ISS-Stadium (internationales System zur Stadieneinteilung, *International Staging System*) I, 43 % eines im ISS-Stadium II und 29 % eines im ISS-Stadium III. Die Wirksamkeit wurde anhand des progressionsfreien Überlebens (*Progression Free Survival*, PFS) nach den Kriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG) und des allgemeinen Überlebens (*Overall Survival*, OS) bewertet.

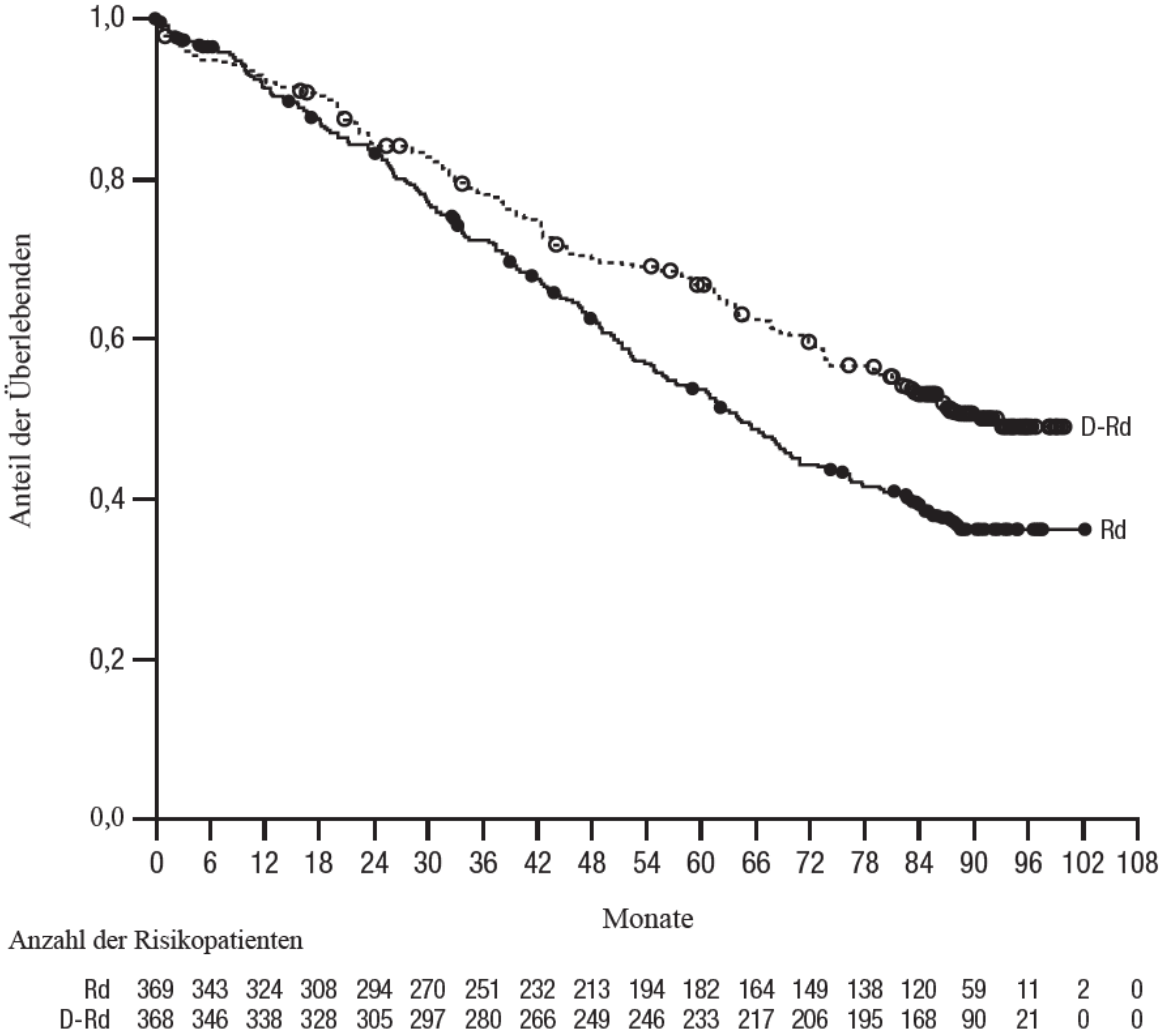
Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28 Monaten zeigte die primäre Analyse des PFS in der Studie MMY3008 eine Verbesserung im DRd-Arm im Vergleich zum Rd-Arm. Das mediane PFS wurde im DRd-Arm nicht erreicht und betrug 31,9 Monate im Rd-Arm (HR = 0,56; 95 % CI: 0,43; 0,73; p < 0,0001). Dies ist gleichbedeutend mit einer 44 %igen Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes bei Patienten mit DRd. Die Ergebnisse einer aktualisierten PFS-Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 64 Monaten zeigten weiterhin eine Verbesserung des PFS bei Patienten im DRd-Arm im Vergleich zum Rd-Arm. Das mediane PFS betrug 61,9 Monate im DRd-Arm und 34,4 Monate im Rd-Arm (HR = 0,55; 95 % CI: 0,45; 0,67).

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Studie MMY3008



Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 56 Monaten zeigte DRd einen OS-Vorteil gegenüber dem Rd-Arm (HR = 0,68; 95 % CI: 0,53; 0,86; p = 0,0013). Die Ergebnisse einer aktualisierten OS-Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 89 Monaten zeigten weiterhin eine Verbesserung des OS für Patienten im DRd-Arm im Vergleich zum Rd-Arm. Das mediane OS betrug 90,3 Monate im DRd-Arm und 64,1 Monate im Rd-Arm (HR = 0,67; 95 % CI: 0,55; 0,82).

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des OS in Studie MMY3008



Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3008 sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3008[a]

	DRd (n = 368)	**Rd (n = 369)**
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)[a]	342 (92,9 %)	300 (81,3 %)
p-Wert[b]	< 0,0001	
Stringentes komplettes Ansprechen (*stringent Complete Response*, sCR)	112 (30,4 %)	46 (12,5 %)
Komplettes Ansprechen (*Complete Response*, CR)	63 (17,1 %)	46 (12,5 %)
Sehr gutes partielles Ansprechen (*Very Good Partial Response*, VGPR)	117 (31,8 %)	104 (28,2 %)
Partielles Ansprechen (*Partial Response*, PR)	50 (13,6 %)	104 (28,2 %)
CR oder besser (sCR + CR)	175 (47,6 %)	92 (24,9 %)
p-Wert[b]	< 0,0001	
VGPR oder besser (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3 %)	196 (53,1 %)
p-Wert[b]	< 0,0001	

Tabelle 15: Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3008[a]

	DRd (n = 368)	Rd (n = 369)
MRD-Negativitätsrate[a,c] n (%)	89 (24,2 %)	27 (7,3 %)
95 % CI (%)	(19,9 %; 28,9 %)	(4,9 %; 10,5 %)
Odds Ratio mit 95 % CI[d]	4,04 (2,55; 6,39)	
p-Wert[e]	< 0,0001	

DRd = Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; Rd = Lenalidomid-Dexamethason; MRD = minimale Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*); CI = Konfidenzintervall (*Confidence Interval*).

[a] Basierend auf der *Intent-to-Treat*-Population.

[b] p-Wert berechnet mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

[c] Basierend auf einem Grenzwert von 10^{-5}.

[d] Anwendung einer Mantel-Haenszel-Schätzung der *Odds Ratio* für unstratifizierte Tabellen. Eine *Odds Ratio* > 1 weist auf einen Vorteil für DRd hin.

[e] p-Wert mittels exaktem Test nach Fisher.

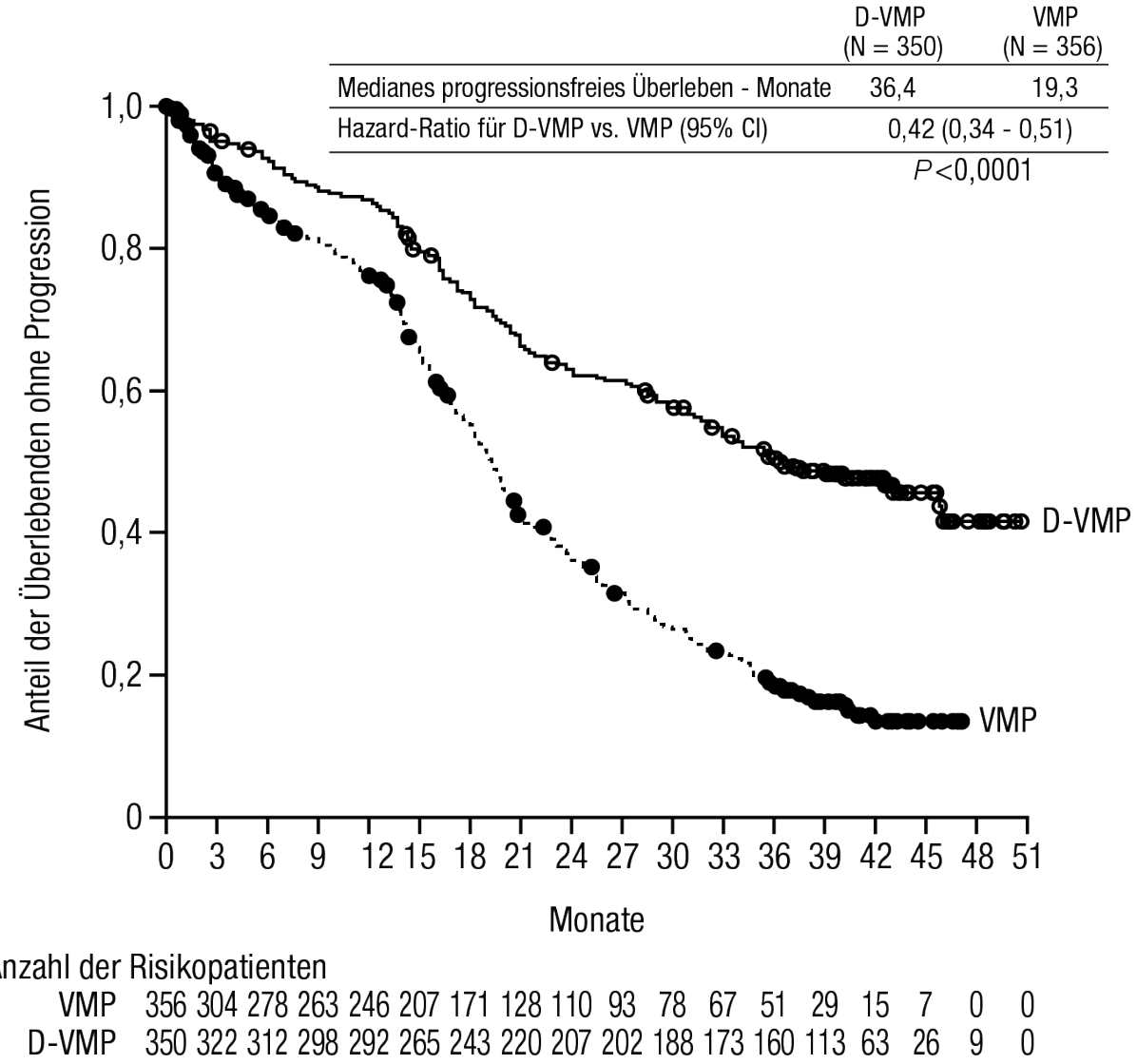
Die mediane Zeit bis zum Ansprechen bei Respondern betrug 1,05 Monate (Bereich: 0,2 bis 12,1 Monate) in der DRd-Gruppe und 1,05 Monate (Bereich: 0,3 bis 15,3 Monate) in der Rd-Gruppe. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde in der DRd-Gruppe nicht erreicht und betrug 34,7 Monate (95 % CI: 30,8; nicht bestimmbar) in der Rd-Gruppe.

Kombinationstherapie mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP) bei Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind
In der Studie MMY3007, einer offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie, wurde die Behandlung mit intravenösem Daratumumab 16 mg/kg Körpergewicht in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) mit der Behandlung mit VMP bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom verglichen. Bortezomib wurde mittels subkutaner Injektion in einer Dosis von 1,3 mg/m^2 Körperoberfläche im ersten 6-Wochen-Zyklus (Zyklus 1; 8 Dosen) zweimal wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5 gegeben und anschließend über acht weitere 6-Wochen-Zyklen einmal wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5 (Zyklen 2 bis 9; 4 Dosen pro Zyklus). Melphalan 9 mg/m^2 und Prednison 60 mg/m^2 wurden an den Tagen 1 bis 4 der neun 6-Wochen-Zyklen (Zyklen 1 bis 9) peroral gegeben. Die Behandlung mit intravenösem Daratumumab wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Insgesamt wurden 706 Patienten randomisiert, wobei 350 Patienten dem D-VMP-Arm und 356 Patienten dem VMP-Arm zugeordnet wurden. Zu Studienbeginn waren die demografischen und Krankheitscharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Das mediane Alter betrug 71 Jahre (Bereich: 40-93), wobei 30 % der Patienten ≥ 75 Jahre alt waren. Die meisten waren Kaukasier (85 %), Frauen (54 %), 25 % hatten einen ECOG-Score von 0, 50 % hatten einen ECOG-Score von 1 und 25 % hatten einen ECOG-Score von 2. Die Patienten hatten in 64 %, 22 % bzw. 10 % der Fälle ein IgG/IgA/-Leichtkettenmyelom, 19 % ein Myelom im ISS-Stadium I, 42 % im ISS-Stadium II, 38 % im ISS-Stadium III und 84 % eine Zytogenetik mit Standardrisiko. Die Wirksamkeit wurde anhand des PFS nach den Kriterien der IMWG und des allgemeinen Überlebens (*Overall Survival*, OS) bewertet.

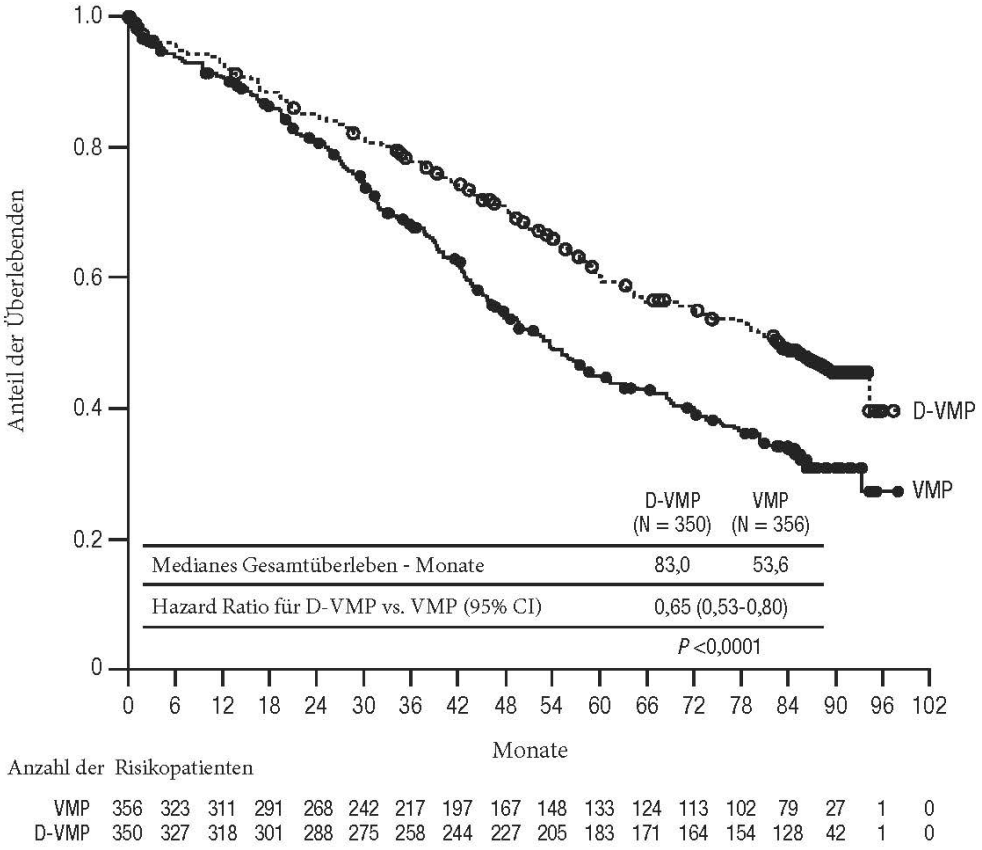
Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16,5 Monaten zeigte die Primäranalyse des PFS in der Studie MMY3007 im D-VMP-Arm eine Verbesserung im Vergleich zum VMP-Arm. Das mediane PFS wurde im D-VMP-Arm nicht erreicht und betrug 18,1 Monate im VMP-Arm (HR = 0,5; 95 % CI: 0,38; 0,65; p < 0,0001). Die Ergebnisse einer aktualisierten PFS-Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten zeigten weiterhin eine Verbesserung des PFS bei Patienten im D-VMP-Arm im Vergleich zum VMP-Arm. Das mediane PFS betrug 36,4 Monate im D-VMP-Arm und 19,3 Monate im VMP-Arm (HR = 0,42; 95 % CI: 0,34; 0,51; p < 0,0001), was eine 58 %ige Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod für D-VMP-behandelte Patienten bedeutet.

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Studie MMY3007



Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten zeigte D-VMP einen Vorteil des OS gegenüber dem VMP-Arm (HR = 0,60; 95 % CI: 0,46; 0,80; p = 0,0003), was eine 40 %ige Reduktion des Risikos für Tod für im D-VMP-Arm behandelten Patienten bedeutet. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 87 Monaten betrug das mediane OS 83 Monate (95 % CI: 72,5, nicht schätzbar) im D-VMP-Arm und 53,6 Monate (95 % CI: 46,3; 60,9) im VMP-Arm.

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des OS in Studie MMY3007



Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3007 sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3007[a]

	D-VMP (n = 350)	**VMP (n = 356)**
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-Wert[b]	< 0,0001	
Stringentes komplettes Ansprechen (*stringent Complete Response*, sCR) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Komplettes Ansprechen (*Complete Response*, CR) [n (%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Sehr gutes partielles Ansprechen (*Very Good Partial Response*, VGPR) [n (%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Partielles Ansprechen (*Partial Response*, PR) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)

Tabelle 16: Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3007[a]

	D-VMP (n = 350)	VMP (n = 356)
MRD-Negativitätsrate (95 % CI)[c] (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Odds Ratio mit 95 % CI[d]	4,36 (2,64; 7,21)	
p-Wert[e]	< 0,0001	

D-VMP = Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; VMP = Bortezomib-Melphalan-Prednison; MRD = minimale Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*); CI = Konfidenzintervall (*Confidence Interval*).

[a] Basierend auf der *Intent-to-Treat* Population.

[b] p-Wert berechnet mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

[c] Basierend auf einem Grenzwert von 10^{-5}.

[d] Anwendung einer Mantel-Haenszel-Schätzung der gemeinsamen *Odds Ratio* für stratifizierte Tabellen. Eine *Odds Ratio* > 1 weist auf einen Vorteil für D-VMP hin.

[e] p-Wert mittels exaktem Test nach Fisher.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen bei Respondern betrug 0,79 Monate (Bereich: 0,4 bis 15,5 Monate) in der D-VMP-Gruppe und 0,82 Monate (Bereich: 0,7 bis 12,6 Monate) in der VMP-Gruppe. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde in der D-VMP-Gruppe nicht erreicht und betrug 21,3 Monate (Bereich: 18,4; nicht bestimmbar) in der VMP-Gruppe.

Es wurde eine Subgruppenanalyse bei Patienten durchgeführt, die mindestens 70 Jahre alt waren oder die 65-69 Jahre alt waren und einen ECOG-Score von 2 hatten oder die jünger als 65 Jahre alt waren und eine klinisch relevante Komorbidität oder einen ECOG-Score von 2 hatten (D-VMP: n = 273, VMP: n = 270). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit in dieser Subgruppe entsprachen den Ergebnissen der Gesamtpopulation. In dieser Subgruppe wurde das mediane PFS in der D-VMP-Gruppe nicht erreicht und betrug 17,9 Monate in der VMP-Gruppe (HR = 0,56; 95 % CI: 0,42; 0,75; p < 0,0001). Die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR) betrug 90 % in der D-VMP-Gruppe und 74 % in der VMP-Gruppe (VGPR-Rate: 29 % in der D-VMP-Gruppe und 26 % in der VMP-Gruppe; CR: 22 % in der D-VMP-Gruppe und 18 % in der VMP-Gruppe; sCR-Rate: 20 % in der D-VMP-Gruppe und 7 % in der VMP-Gruppe). Die Ergebnisse zur Sicherheit in dieser Subgruppe entsprachen den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Auch die Analysen zur Sicherheit der Subgruppe von Patienten mit einem ECOG-Score von 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) entsprachen den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

Kombinationsbehandlung mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTd) bei Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet waren
Die Studie MMY3006 ist eine 2-teilige, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. In Teil 1 wurde die Induktions- und Konsolidierungsbehandlung mit intravenösem Daratumumab 16 mg/kg in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) mit einer Behandlung mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTd) bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom verglichen, die für eine ASZT geeignet waren. Die Konsolidierungsphase der Behandlung begann mindestens 30 Tage nach der ASZT, sobald sich der Patient ausreichend erholt hatte und das Anwachsen der Stammzellen (*Engraftment*) abgeschlossen war. In Teil 2 wurden Patienten mit mindestens einem partiellen Ansprechen (PR) an Tag 100 nach der Transplantation im Verhältnis 1:1 in eine Daratumumab-Erhaltungstherapie oder in eine reine Beobachtung re-randomisiert. Nur die Ergebnisse aus Teil 1 werden im Folgenden beschrieben.

Bortezomib wurde mittels subkutaner oder intravenöser Injektion mit einer Dosis von 1,3 mg/m^2 Körperoberfläche zweimal wöchentlich für zwei Wochen (Tage 1, 4, 8 und 11) in den sich wiederholenden 28-tägigen (4-wöchigen) Induktionsbehandlungszyklen (Zyklus 1 bis 4) angewendet sowie in den zwei Konsolidierungszyklen (Zyklus 5 und 6) im Anschluss an die ASZT nach Zyklus 4. Thalidomid wurde oral mit 100 mg täglich während der sechs Bortezomib-Zyklen angewendet. Dexamethason (oral oder intravenös) wurde mit 40 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 der Zyklen 1 und 2 angewendet, und mit 40 mg an den Tagen 1 bis 2 und 20 mg an den folgenden Dosierungstagen (Tage 8, 9, 15, 16) der Zyklen 3 bis 4. Dexamethason 20 mg wurde an den Tagen 1,

2, 8, 9, 15, 16 in den Zyklen 5 und 6 angewendet. An den Tagen der intravenösen Daratumumab-Infusion wurde die Dexamethason-Dosis intravenös als Prämedikation vor der Infusion angewendet. Die Dosisanpassungen für Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason wurden gemäß den Herstellerangaben vorgenommen.

Insgesamt 1 085 Patienten wurden randomisiert: 543 in den D-VTd-Arm und 542 in den VTd-Arm. Die demographischen und krankheitsspezifischen Merkmale bei Baseline waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Das mittlere Alter betrug 58 Jahre (Bereich: 22 bis 65). Alle Patienten waren ≤ 65 Jahre alt: 43 % waren in der Altersgruppe ≥ 60 bis 65 Jahre, 41 % waren in der Altersgruppe ≥ 50 bis 60 Jahre und 16 % unter 50 Jahre. Die Mehrheit war männlich (59 %), 48 % hatten einen ECOG-Aktivitätsindex von 0; 42 % hatten einen ECOG-Index von 1; 10 % hatten einen ECOG-Index von 2. Bei 40 % lag eine Erkrankung gemäß *International Staging System* (ISS) vom Stadium I vor, bei 45 % lag ISS-Stadium II und bei 15 % ISS-Stadium III vor.

Die Wirksamkeit wurde anhand der Rate des stringenten kompletten Ansprechens (sCR) an Tag 100 nach der Transplantation und dem PFS bewertet.

Tabelle 17: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3006[a]

	D-VTd (n = 543)	**VTd (n = 542)**	**p-Wert[b]**
Bewertung des Ansprechens an Tag 100 nach der Transplantation			
Stringentes komplettes Ansprechen (*stringent Complete Response*, sCR)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)	0,0010
Komplettes Ansprechen (*Complete Response*, CR) oder besser (sCR+CR)	211 (38,9 %)	141 (26,0 %)	< 0,0001
Sehr gutes partielles Ansprechen (*Very Good Partial Response*, VGPR) oder besser (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4 %)	423 (78,0 %)	
MRD-Negativität[c, d] n (%)	346 (63,7 %)	236 (43,5 %)	< 0,0001
95 % CI (%)	(59,5 %; 67,8 %)	(39,3 %; 47,8 %)	
Odds Ratio mit 95 % CI[e]	2,27 (1,78; 2,90)		
MRD-Negativität in Kombination mit CR oder besser[c] n (%)	183 (33,7 %)	108 (19,9 %)	< 0,0001
95 % CI (%)	(29,7 %; 37,9 %)	(16,6 %; 23,5 %)	
Odds Ratio mit 95 % CI[d]	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd = Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; VTd = Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; MRD = minimale Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*); CI = Konfidenzintervall (*Confidence Interval*).

[a] Basierend auf der *Intent-to-Treat*-Population.

[b] p-Wert berechnet mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

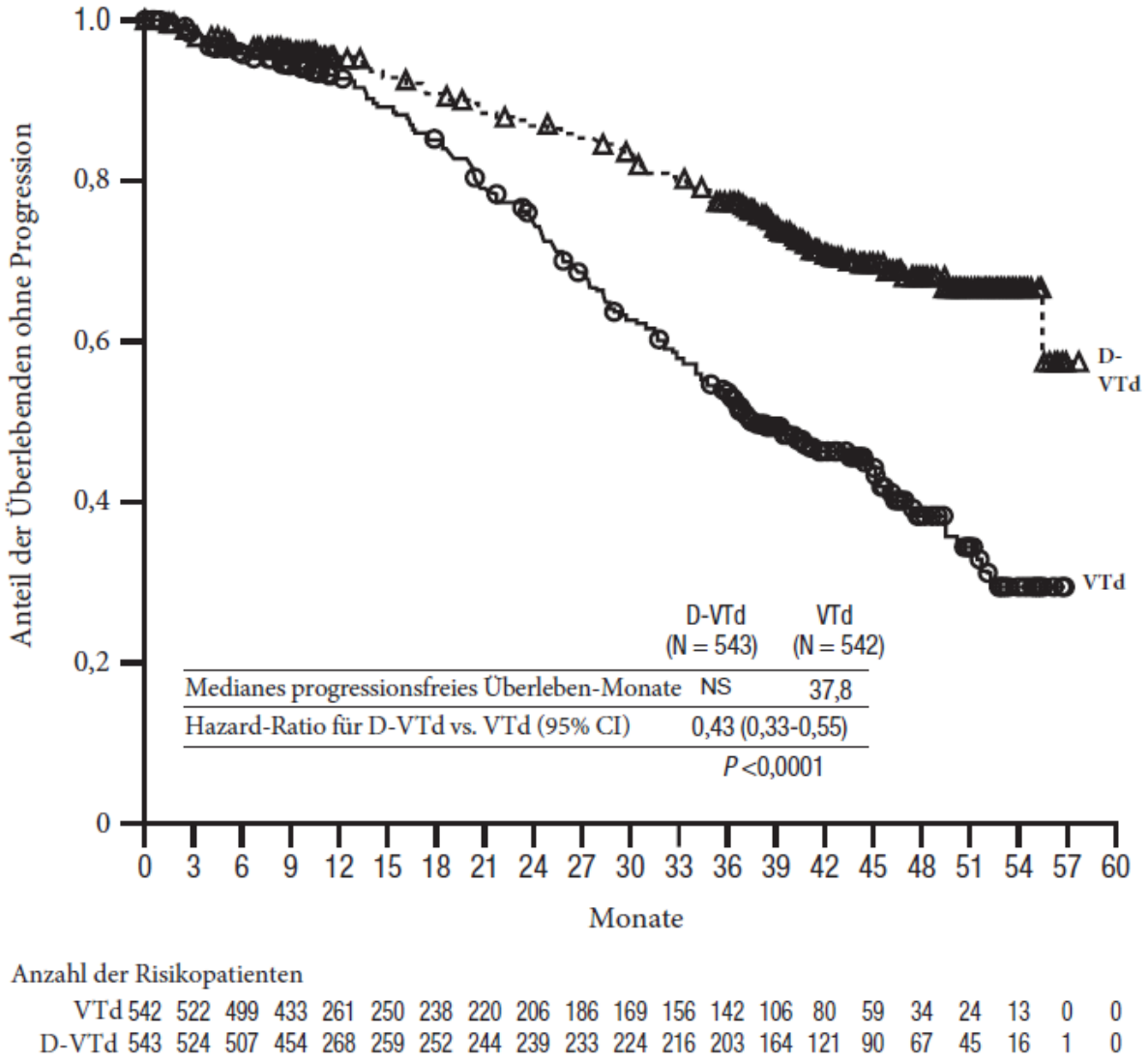
[c] Basierend auf einem Grenzwert von 10^{-5}.

[d] Unabhängig von den Ansprechkriterien der IMWG.

[e] Anwendung einer Mantel-Haenszel-Schätzung der gemeinsamen *Odds Ratio* für stratifizierte Tabellen.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18,8 Monaten zeigte die primäre PFS-Analyse durch Zensur von Patienten, die in der zweiten Randomisierung zur Daratumumab-Erhaltung randomisiert wurden, zum Zeitpunkt der zweiten Randomisierung eine HR = 0,50; 95 % CI: 0,34; 0,75; p = 0,0005. Die Ergebnisse einer aktualisierten PFS-Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 44,5 Monaten, bei der die Patienten, die in der zweiten Randomisierung zur Daratumumab-Erhaltung randomisiert wurden, zensiert wurden, zeigten HR = 0,43; 95 % CI: 0,33; 0,55; p < 0,0001. Das mediane PFS wurde in der D-VTd-Gruppe nicht erreicht und lag in der VTd-Gruppe bei 37,8 Monaten.

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Studie MMY3006



Rezidiviertes/refraktäres multiples Myelom
Monotherapie:
Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der intravenösen Daratumumab-Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wurden in zwei offenen Studien nachgewiesen.

In der Studie MMY2002 erhielten 106 Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom 16 mg/kg Körpergewicht intravenöses Daratumumab bis zur Krankheitsprogression. Das mediane Alter der Patienten betrug 63,5 Jahre (Bereich: 31 bis 84 Jahre), 11 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre, 49 % waren Männer und 79 % Kaukasier. Die Patienten hatten zuvor im Median 5 Therapielinien erhalten. 80 % der Patienten hatten vorher eine autologe Stammzelltransplantation erhalten. Vorangegangene Therapien beinhalteten Bortezomib (99 %), Lenalidomid (99 %), Pomalidomid (63 %) und Carfilzomib (50 %). Vor Studienbeginn waren 97 % der Patienten refraktär gegen die letzte Therapielinie, 95 % waren sowohl gegen einen Proteasom-Inhibitor (PI) als auch gegen einen

Immunmodulator (IMiD) refraktär, 77 % waren gegen alkylierende Substanzen refraktär, 63 % gegen Pomalidomid und 48 % gegen Carfilzomib.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit der vorher festgelegten Zwischenanalyse, die auf der Beurteilung durch eine unabhängige Prüfungskommission (*Independent Review Committee*, IRC) basieren, sind in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Vom IRC beurteilte Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY2002

Wirksamkeitsendpunkt	**Intravenöses Daratumumab 16 mg/kg Körpergewicht n = 106**
Gesamtansprechrate[1] (ORR: sCR + CR + VGPR + PR) [n (%)]	31 (29,2)
95 % CI (%)	(20,8; 38,9)
Stringentes komplettes Ansprechen (*stringent Complete Response*, sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Komplettes Ansprechen (*Complete Response*, CR) [n]	0
Sehr gutes partielles Ansprechen (*Very Good Partial Response*, VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Partielles Ansprechen (*Partial Response*, PR) [n (%)]	18 (17,0)
Klinische Nutzenrate (ORR + MR) [n (%)]	36 (34,0)
Mediane Dauer des Ansprechens [Monate (95 % CI)]	7,4 (5,5; NS)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen [Monate (Bereich)]	1 (0,9; 5,6)

[1] Primärer Wirksamkeitsendpunkt (Kriterien der *International Myeloma Working Group*).
CI = Konfidenzintervall (*Confidence Interval*); NS = nicht schätzbar; MR = minimales Ansprechen (*Minimal Response*); ORR = Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*).

Die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR) in der Studie MMY2002 war unabhängig von der Art der vorangegangenen Anti-Myelomtherapie ähnlich.
Bei einem Update der Überlebensdaten bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,7 Monaten betrug das mediane OS 17,5 Monate (95 % CI: 13,7, nicht schätzbar).

In der Studie GEN501 erhielten 42 Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom 16 mg/kg Körpergewicht intravenöses Daratumumab bis zur Krankheitsprogression. Das mediane Alter der Patienten betrug 64 Jahre (Bereich: 44 bis 76 Jahre), 64 % waren Männer und 76 % Kaukasier. Die Patienten in der Studie hatten zuvor im Median 4 Therapielinien erhalten. 74 % der Patienten hatten vorher eine autologe Stammzelltransplantation erhalten. Vorangegangene Therapien beinhalteten Bortezomib (100 %), Lenalidomid (95 %), Pomalidomid (36 %) und Carfilzomib (19 %). Vor Studienbeginn waren 76 % der Patienten refraktär gegen die letzte Therapielinie, 64 % waren sowohl gegen einen PI als auch gegen einen IMiD refraktär, 60 % waren gegen alkylierende Substanzen refraktär, 36 % gegen Pomalidomid und 17 % gegen Carfilzomib.

Eine vorher festgelegte Zwischenanalyse ergab, dass die Behandlung mit Daratumumab in der Dosis von 16 mg/kg Körpergewicht zu einer ORR von 36 % mit einer CR bei 5 % und einer VGPR bei 5 % führte. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen des Ansprechens betrug 1 Monat (Bereich: 0,5 bis 3,2). Die mediane Dauer des Ansprechens wurde nicht erreicht (95 % CI: 5,6 Monate, nicht schätzbar).

Bei einem Update der Überlebensdaten bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,2 Monaten wurde das mediane OS nicht erreicht (95 % CI: 19,9 Monate, nicht schätzbar). 74 % der Patienten waren noch am Leben.

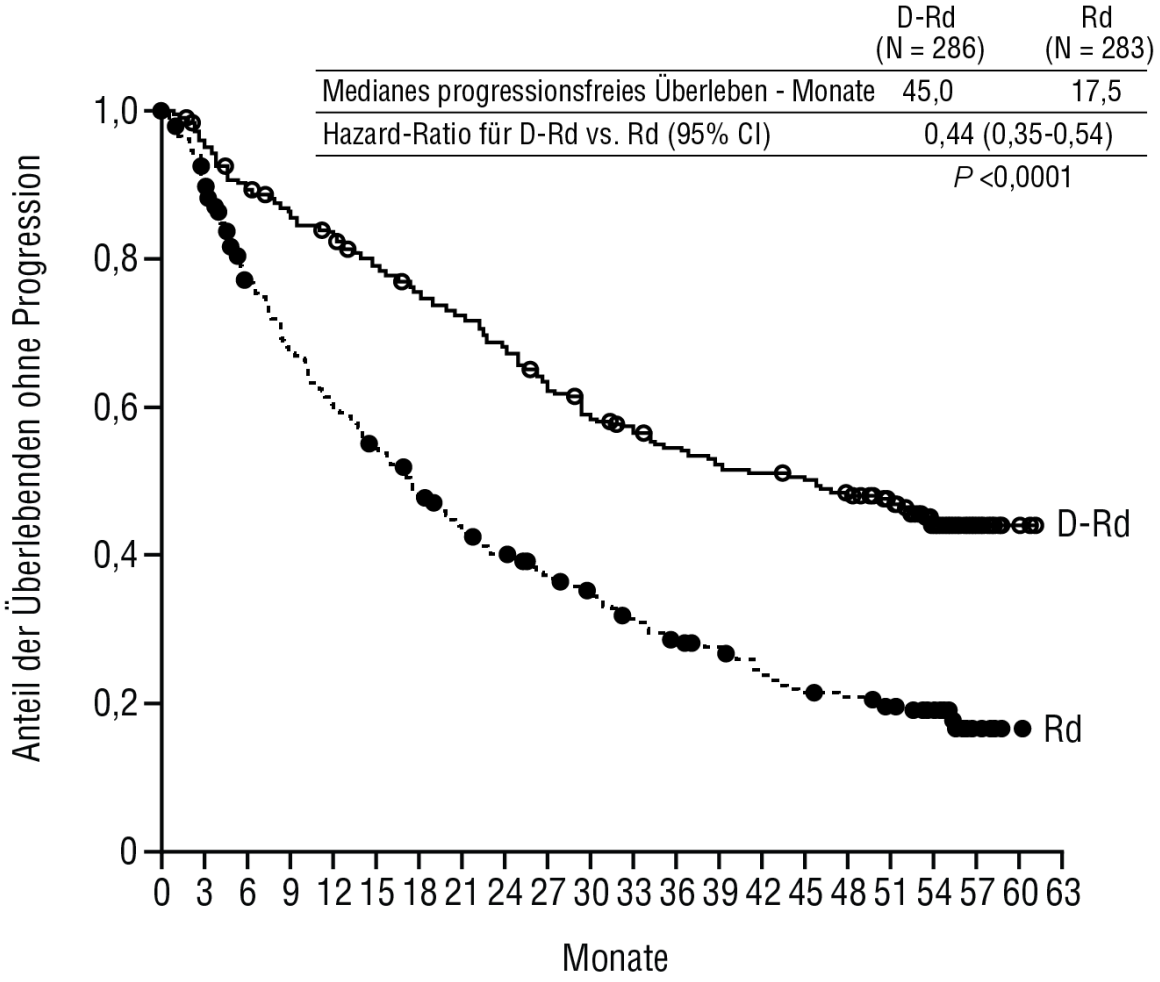
Kombinationstherapie mit Lenalidomid
In der Studie MMY3003, einer offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie, wurde die Behandlung mit intravenösem Daratumumab 16 mg/kg Körpergewicht in Kombination mit

Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (DRd) mit der Behandlung mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (Rd) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten hatten, verglichen. Lenalidomid (25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1-21 innerhalb der sich wiederholenden 28-Tage[4-Wochen]-Zyklen) wurde mit niedrig dosiertem Dexamethason in einer Dosis von 40 mg/Woche (oder in einer reduzierten Dosis von 20 mg/Woche bei Patienten > 75 Jahre oder mit einem BMI < 18,5) gegeben. An den Tagen der intravenösen Daratumumab-Infusion wurden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation vor der Infusion und der Rest am Tag nach der Infusion gegeben. Die Behandlung wurde in beiden Armen bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Insgesamt wurden 569 Patienten randomisiert, wobei 286 Patienten dem DRd-Arm und 283 Patienten dem Rd-Arm zugeordnet wurden. Die demografischen und Krankheitscharakteristika vor Studienbeginn waren zwischen dem intravenösem Daratumumab- und dem Kontrollarm vergleichbar. Das mediane Alter der Patienten betrug 65 Jahre (Bereich: 34 bis 89 Jahre), 11 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre alt. Die Mehrzahl der Patienten (86 %) hatte vorher einen PI erhalten. 55 % der Patienten, einschließlich 18 % der Patienten, die vorher mit Lenalidomid behandelt worden waren, hatten vorher ein IMiD erhalten. 44 % der Patienten hatten vorher sowohl einen PI als auch ein IMiD erhalten. Vor Studienbeginn waren 27 % der Patienten gegen die letzte Therapielinie refraktär. 18 % der Patienten waren ausschließlich gegen einen PI refraktär und 21 % gegen Bortezomib refraktär. Gegen Lenalidomid refraktäre Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,5 Monaten zeigte die Primäranalyse des PFS in der Studie MMY3003 im DRd-Arm im Vergleich zum Rd-Arm eine Verbesserung. Das mediane PFS wurde im DRd-Arm nicht erreicht und betrug 18,4 Monate im Rd-Arm (HR = 0,37; 95 % CI: 0,27; 0,52; p < 0,0001). Die Ergebnisse einer aktualisierten PFS-Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 55 Monaten zeigten weiterhin eine Verbesserung des PFS bei Patienten im DRd-Arm im Vergleich zum Rd-Arm. Das mediane PFS betrug 45 Monate im DRd-Arm und 17,5 Monate im Rd-Arm (HR = 0,44; 95 % CI: 0,35; 0,54; p < 0,0001), was eine 56 %ige Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod für mit DRd behandelte Patienten bedeutet (siehe Abbildung 11).

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Studie MMY3003

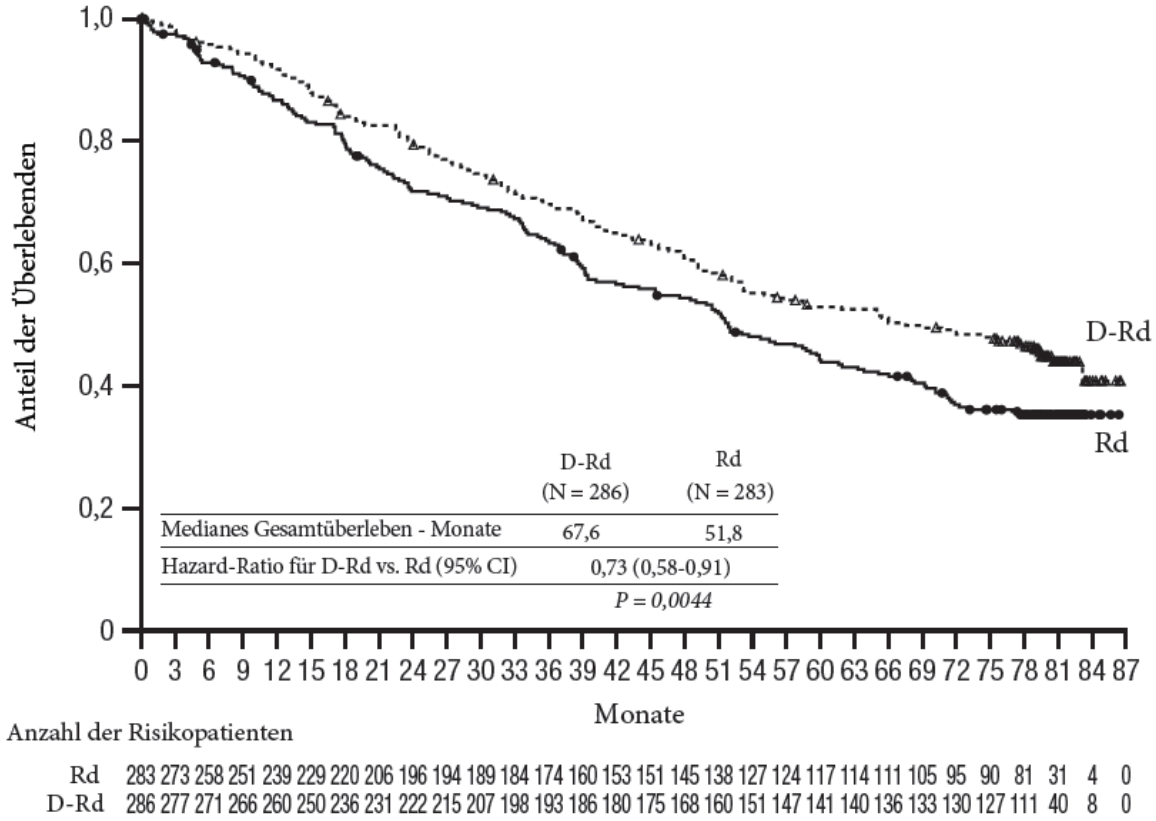


Anzahl der Risikopatienten

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

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 80 Monaten zeigte DRd einen Vorteil des OS gegenüber dem Rd-Arm (HR = 0,73; 95 % CI: 0,58; 0,91; p = 0,0044). Das mediane OS betrug 67,6 Monate im DRd-Arm und 51,8 Monate im Rd-Arm.

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve des OS in Studie MMY3003



Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3003 sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3003

Für das Ansprechen auswertbare Patientenzahlen	**DRd (n = 281)**	**Rd (n = 276)**
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-Wert[a]	< 0,0001	
Stringentes komplettes Ansprechen (*stringent Complete Response*, sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Komplettes Ansprechen (*Complete Response*, CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Sehr gutes partielles Ansprechen (*Very Good Partial Response*, VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Partielles Ansprechen (*Partial Response*, PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen [Monate (95 % CI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Mediane Dauer des Ansprechens [Monate (95 % CI)]	NS (NS, NS)	17,4 (17,4; NS)
MRD-Negativitätsrate (95 % CI)[b] (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Odds Ratio (95 % CI)[c]	9,31 (4,31; 20,09)	
p-Wert[d]	< 0,0001	

DRd = Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; Rd = Lenalidomid-Dexamethason; MRD = minimale Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*); CI = Konfidenzintervall (*Confidence Interval*); NS = nicht schätzbar.

[a] p-Wert berechnet mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

[b] Basierend auf der *Intent-to-Treat*-Population und einem Grenzwert von 10^{-5}.

[c] Anwendung einer Mantel-Haenszel-Schätzung der gemeinsamen *Odds Ratio*. Eine *Odds Ratio* > 1 weist auf einen Vorteil für DRd hin.

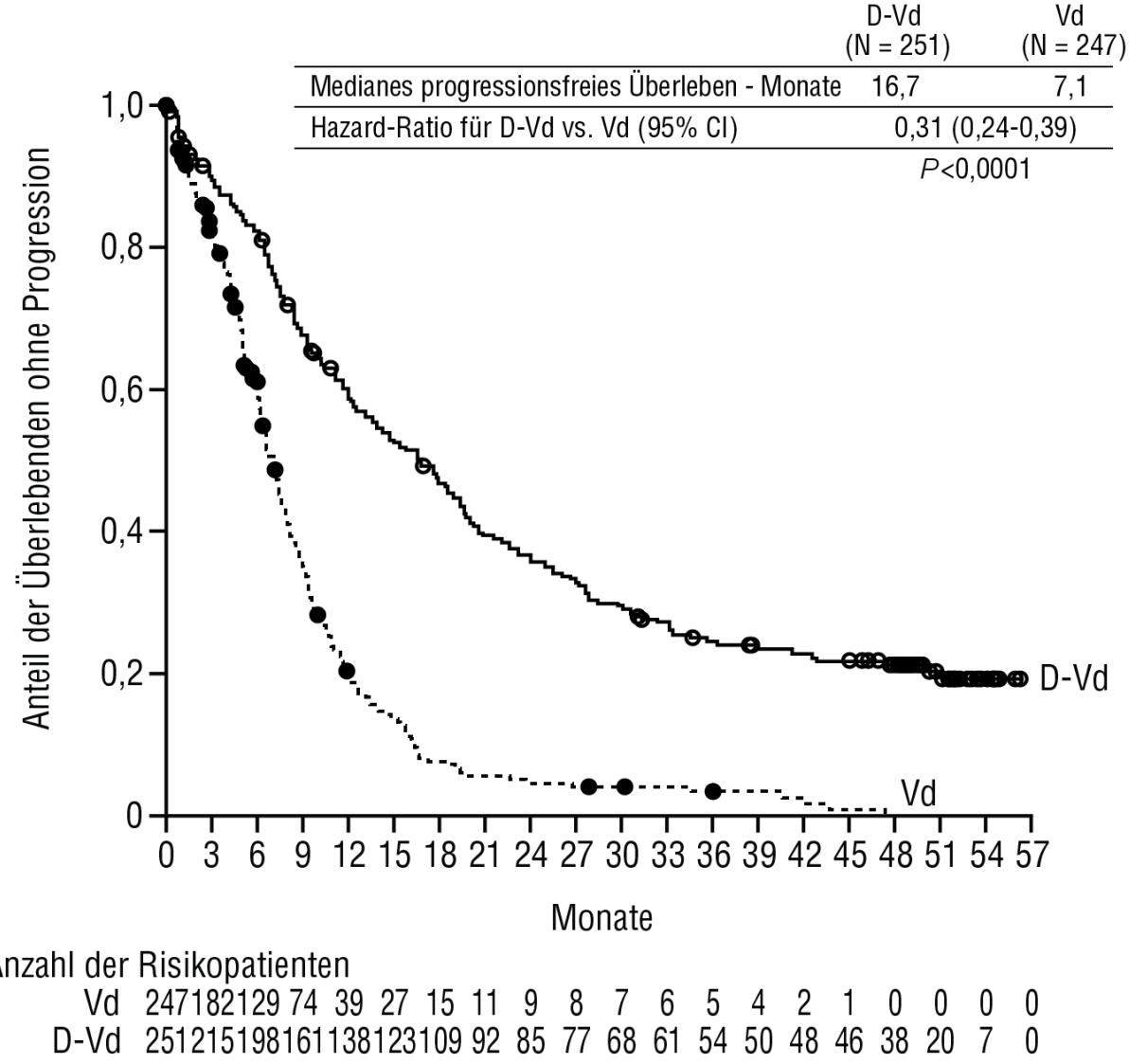
[d] p-Wert mittels exaktem Test nach Fisher.

Kombinationstherapie mit Bortezomib
In der Studie MMY3004, einer offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie, wurde die Behandlung mit intravenösem Daratumumab 16 mg/kg Körpergewicht in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVd) mit der Behandlung mit Bortezomib und Dexamethason (Vd) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten hatten, verglichen. Bortezomib wurde als subkutane Injektion oder intravenöse Injektion in einer Dosis von 1,3 mg/m^2 Körperoberfläche zweimal wöchentlich für zwei Wochen (an den Tagen 1, 4, 8 und 11) innerhalb der sich wiederholenden 21-Tage(3-Wochen)-Zyklen für insgesamt 8 Zyklen angewendet. Dexamethason wurde oral in einer Dosis von 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 der 8 Bortezomib-Zyklen (80 mg/Woche in zwei der drei Wochen des Bortezomib-Zyklus) oder in einer reduzierten Dosis von 20 mg/Woche für Patienten > 75 Jahre, mit BMI < 18,5, schlecht eingestelltem Diabetes mellitus oder früherer Unverträglichkeit gegen eine Corticosteroidtherapie gegeben. An den Tagen der intravenösen Daratumumab-Infusion wurden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation vor der Infusion gegeben. Die Behandlung mit intravenösem Daratumumab wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Insgesamt wurden 498 Patienten randomisiert, wobei 251 Patienten dem DVd-Arm und 247 Patienten dem Vd-Arm zugeordnet wurden. Die demografischen und Krankheitscharakteristika vor Studienbeginn waren zwischen dem Arm, der intravenöses Daratumumab erhielt, und dem Kontrollarm vergleichbar. Das mediane Alter der Patienten betrug 64 Jahre (Bereich: 30 bis 88 Jahre) und 12 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre alt. 69 % der Patienten hatten vorher einen PI erhalten (66 % wurden mit Bortezomib behandelt) und 76 % der Patienten hatten vorher ein IMiD (42 % wurden mit Lenalidomid behandelt) erhalten. Vor Studienbeginn waren 32 % der Patienten refraktär gegen die letzte Therapielinie. 33 % der Patienten waren ausschließlich gegen ein IMiD und 28 % gegen Lenalidomid refraktär. Gegen Bortezomib refraktäre Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen.

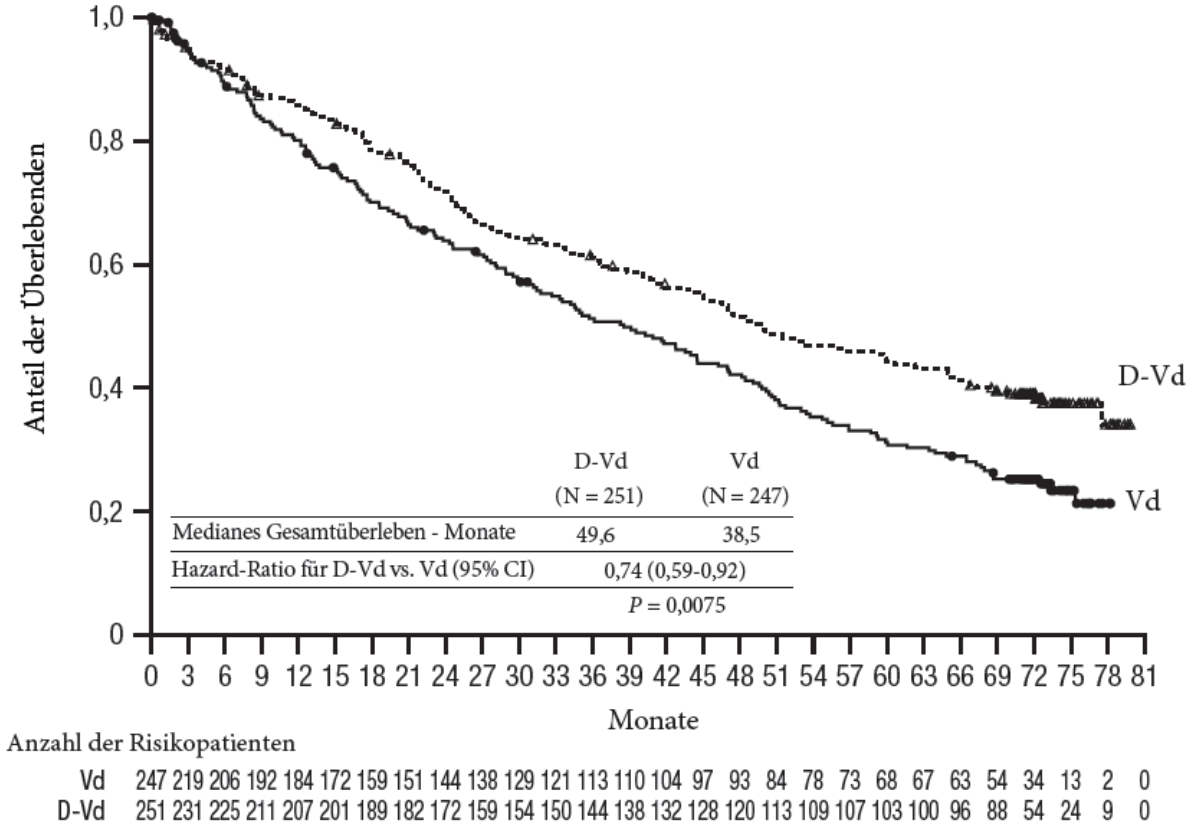
Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,4 Monaten zeigte die Primäranalyse des PFS in der Studie MMY3004 im DVd-Arm im Vergleich zum Vd-Arm eine Verbesserung. Das mediane PFS wurde im DVd-Arm nicht erreicht und betrug 7,2 Monate im Vd-Arm (HR [95 % CI]: 0,39 [0,28; 0,53]; p < 0,0001). Die Ergebnisse einer aktualisierten PFS-Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 50 Monaten zeigten weiterhin eine Verbesserung des PFS bei Patienten im DVd-Arm im Vergleich zum Vd-Arm. Das mediane PFS betrug 16,7 Monate im DVd-Arm und 7,1 Monate im Vd-Arm (HR [95 % CI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-Wert < 0,0001), was eine 69 %ige Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod für mit DVd behandelte Patienten bedeutet (siehe Abbildung 13).

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Studie MMY3004



Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 73 Monaten zeigte DVd einen Vorteil des OS gegenüber dem Vd-Arm (HR = 0,74; 95 % CI: 0,59; 0,92; p = 0,0075). Das mediane OS betrug 49,6 Monate im DVd-Arm und 38,5 Monate im Vd-Arm.

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve des OS in Studie MMY3004



Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3004 sind in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3004

Für das Ansprechen auswertbare Patientenzahlen	**DVd (n = 240)**	**Vd (n = 234)**
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-Wert[a]	< 0,0001	
Stringentes komplettes Ansprechen (*stringent Complete Response*, sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Komplettes Ansprechen (*Complete Response*, CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Sehr gutes partielles Ansprechen (*Very Good Partial Response*, VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Partielles Ansprechen (*Partial Response*, PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen [Monate (Bereich)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Mediane Dauer des Ansprechens [Monate (95 % CI)]	NS (11,5; NS)	7,9 (6,7; 11,3)
MRD-Negativitätsrate (95 % CI)[b] (%)	8,8 % (5,6 %; 13,0 %)	1,2 % (0,3 %; 3,5 %)
Odds Ratio mit 95 % CI[c]	9,04 (2,53; 32,21)	
p-Wert[d]	0,0001	

DVd = Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason; Vd = Bortezomib-Dexamethason; MRD = minimale Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*); CI = Konfidenzintervall (*Confidence Interval*); NS = nicht schätzbar.

[a] p-Wert berechnet mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

[b] Basierend auf der *Intent-to-Treat*-Population und einem Grenzwert von 10^{-5}.

[c] Anwendung einer Mantel-Haenszel-Schätzung der gemeinsamen *Odds Ratio*. Eine *Odds Ratio* > 1 weist auf einen Vorteil für DVd hin.

[d] p-Wert mittels exaktem Test nach Fisher.

Kardiale Elektrophysiologie

Daratumumab geht als großes Protein nur mit geringer Wahrscheinlichkeit direkte Interaktionen mit Ionenkanälen ein. Der Einfluss von Daratumumab auf das QTc-Intervall wurde in einer offenen Studie (Studie GEN501) bei 83 Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom nach Gabe von Daratumumab-Infusionen (4 bis 24 mg/kg Körpergewicht) untersucht. Lineare gemischte pharmakokinetische/pharmakodynamische Analysen zeigten keinen großen Anstieg des mittleren QTcF-Intervalls (d. h. größer als 20 ms) bei maximaler Konzentration von Daratumumab (C_{max}).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für DARZALEX eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei multiplem Myelom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Patienten mit multiplem Myelom zeigte die Behandlung mit Daratumumab in einer Monotherapiestudie nach empfohlenener Gabe von 1 800 mg der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX (wöchentlich über 8 Wochen, zweiwöchentlich über 16 Wochen, danach monatlich) im Vergleich zu 16 mg/kg intravenösem Daratumumab bei gleichem Dosierungsschema keine Unterlegenheit für den co-primären Endpunkt des maximalen C_{trough} (Zyklus 3 Tag 1 vor der Anwendung), mit einem Mittelwert ± SD von 593 ± 306 µg/ml im Vergleich zu 522 ± 226 µg/ml für

intravenöses Daratumumab, mit einem geometrischen Mittelwert von 107,93 % (90 % CI: 95,74-121,67).

In einer Kombinationsstudie, AMY3001, bei Patienten mit AL-Amyloidose war die maximale C_{trough} (Zyklus 3 Tag 1 vor der Anwendung) ähnlich wie beim multiplen Myelom mit einem Mittelwert ± SD von 597 ± 232 µg/ml nach der empfohlenen Anwendung von 1 800 mg der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX (wöchentlich für 8 Wochen, zweiwöchentlich für 16 Wochen, danach monatlich).

Nach der empfohlenen Dosis von 1 800 mg DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung erhöhten sich die Spitzenkonzentrationen (C_{max}) von der ersten Dosis bis zur letzten wöchentlichen Dosis (8. Dosis) um das 4,8-Fache und die Gesamtexposition ($AUC_{0\text{-}7Tage}$) um das 5,4-Fache. Die höchsten Talspiegel für die DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung werden sowohl für die Mono- als auch für die Kombinationstherapie typischerweise am Ende der wöchentlichen Dosierungsschemata beobachtet.

Bei Patienten mit multiplem Myelom waren die simulierten Talspiegel nach 6 wöchentlichen Dosen von 1 800 mg DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung für die Kombinationstherapie ähnlich wie die der Monotherapie mit 1 800 mg DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung.

Bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine ASZT geeignet waren, war die Exposition gegenüber Daratumumab in einer Kombinationsstudie mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (MMY3014) vergleichbar mit derjenigen in der Monotherapie, mit einer maximalen C_{trough} (Zyklus 3 Tag 1 vor der Anwendung) mit einem Mittelwert ± SD von 526 ± 209 µg/ml nach der empfohlenen Anwendung von 1 800 mg DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung (wöchentlich für 8 Wochen, zweiwöchentlich für 16 Wochen, danach monatlich).

Bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, bei denen keine ASZT als Ersttherapie vorgesehen war oder die für eine ASZT nicht geeignet waren, war die Exposition gegenüber Daratumumab in einer Kombinationsstudie mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (MMY3019) vergleichbar mit derjenigen in der Monotherapie und anderen Kombinationstherapien mit ähnlichem Dosierungsschema, mit einer maximalen C_{trough} (Zyklus 3 Tag 1 vor der Anwendung) mit einem Mittelwert ± SD von 407 ± 183 µg/ml nach der empfohlenen Anwendung von 1 800 mg DARZALEX Injektionslösung zur subkutanen Anwendung (wöchentlich für 6 Wochen, dreiwöchentlich für 18 Wochen, danach monatlich).

Bei Patienten mit multiplem Myelom war die Exposition gegenüber Daratumumab in einer Kombinationsstudie mit Pomalidomid und Dexamethason (Studie MMY3013) vergleichbar mit derjenigen in der Monotherapie, mit einer maximalen C_{trough} (Zyklus 3 Tag 1 vor der Anwendung) mit einem Mittelwert ± SD von 537±277 µg/ml nach der empfohlenen Anwendung von 1 800 mg DARZALEX-Lösung zur subkutanen Injektion (wöchentlich für 8 Wochen, zweiwöchentlich für 16 Wochen, danach monatlich).

Resorption und Verteilung

Bei der empfohlenen Dosis von 1 800 mg bei Patienten mit multiplem Myelom beträgt die absolute Bioverfügbarkeit der DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung 69 %, mit einer Absorptionsrate von 0,012 $Stunden^{-1}$, wobei die Spitzenkonzentrationen nach 70 bis 72 Stunden (T_{max}) auftreten. Bei der empfohlenen Dosis von 1 800 mg bei Patienten mit AL-Amyloidose wurde die absolute Bioverfügbarkeit nicht geschätzt, die Absorptionsratenkonstante betrug 0,77 Tag^{-1} (8,31 % CV, *Clearance Value*) und die Spitzenkonzentrationen traten nach 3 Tagen auf.

Das Modell sagte eine mittlere Schätzung des Verteilungsvolumens für das zentrale Kompartiment von 5,25 l (36,9 % CV, *Clearance Value*) und das periphere Kompartiment (V2) von 3,78 l bei der Daratumumab-Monotherapie voraus, die mittlere Schätzung des Verteilungsvolumens für V1 betrug 4,36 l (28,0 % CV) und V2 betrug 2,80 l, wenn Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei Patienten mit multiplem Myelom angewendet wurde. Bei Patienten mit AL-Amyloidose beträgt das durch das Modell geschätzte scheinbare Verteilungsvolumen nach subkutaner Anwendung 10,8 l (3,1 % CV). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Daratumumab primär auf das Gefäßsystem mit begrenzter extravaskulärer Gewebeverteilung lokalisiert ist.

Biotransformation und Elimination

Daratumumab weist eine sowohl konzentrations- als auch zeitabhängige Pharmakokinetik mit paralleler linearer und nichtlinearer (sättigbarer) Elimination auf, die für eine zielvermittelte *Clearance* charakteristisch ist. Der im populationspharmakokinetischen Modell geschätzte mittlere *Clearance*-Wert von Daratumumab beträgt 4,96 ml/h (58,7 % CV) bei Daratumumab-Monotherapie und 4,32 ml/h (43,5 % CV), wenn Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei Patienten mit multiplem Myelom angewendet wird. Bei Patienten mit AL-Amyloidose beträgt die scheinbare *Clearance* nach subkutaner Anwendung 210 ml/Tag (4,1 % CV). Der modellbasierte geometrische Mittelwert für die Halbwertszeit im Zusammenhang mit der linearen Elimination beträgt 20,4 Tage (22,4 % CV) bei Daratumumab-Monotherapie und 19,7 Tage (15,3 % CV) bei Anwendung von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei Patienten mit multiplem Myelom und 27,5 Tage (74,0 % CV) bei Patienten mit AL-Amyloidose. Bei der Monotherapie und bei den Kombinationstherapien wird der *Steady State* etwa nach 5 Monaten in der Phase mit 4-wöchentlicher Dosierung in der empfohlenen Dosis und nach dem empfohlenen Schema (1 800 mg; einmal wöchentlich über 8 Wochen, alle 2 Wochen über 16 Wochen und danach alle 4 Wochen) erreicht.

Mit den Daten aus den Studien zur Monotherapie und Kombinationstherapie bei multiplem Myelom mit der DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung wurde eine populationspharmakokinetische Analyse durchgeführt. Die vorhergesagten PK-Expositionen sind in Tabelle 21 zusammengefasst. Die Exposition gegenüber Daratumumab war bei Patienten, die mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung als Monotherapie und mit Kombinationstherapien behandelt wurden, ähnlich.

Tabelle 21: Daratumumab-Exposition nach Anwendung der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX (1 800 mg) oder einer intravenösen Monotherapie mit Daratumumab (16 mg/kg) bei Patienten mit multiplem Myelom

Pharmakokinetische Parameter	Zyklen	Subkutanes Daratumumab Median (5.; 95. Perzentil)	Intravenöses Daratumumab Median (5.; 95. Perzentil)
C_{trough} (µg/ml)	Zyklus 1, erste wöchentliche Dosis	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	Zyklus 2, letzte wöchentliche Dosis (Zyklus 3 Tag 1 C_{trough})	563 (177; 1 063)	472 (144; 809)
C_{max} (µg/ml)	Zyklus 1, erste wöchentliche Dosis	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	Zyklus 2, letzte wöchentliche Dosis	592 (234; 1 114)	688 (369; 1 061)
$AUC_{0\text{-}7\ Tage}$ (µg/ml•Tag)	Zyklus 1, erste wöchentliche Dosis	720 (293; 1 274)	1187 (773; 1 619)
	Zyklus 2, letzte wöchentliche Dosis	4 017 (1 515; 7 564)	4019 (1 740; 6 370)

Die vorhergesagten PK-Expositionen bei 526 Patienten mit transplantationsfähigem multiplen Myelom, die DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung in Kombination mit VRd erhielten, sind in Tabelle 22 zusammengefasst.

Tabelle 22: Daratumumab-Exposition nach Anwendung der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX (1 800 mg) in Kombination mit VRd bei Patienten mit transplantationsfähigem multiplen Myelom

PK-Parameter	Zyklen	Subkutanes Daratumumab Median (5.; 95. Perzentil)
C_{trough} (µg/ml)	Zyklus 1, erste wöchentliche Dosis	113 (66; 171)
	Zyklus 2, letzte wöchentliche Dosis (Zyklus 3 Tag 1 C_{trough})	651 (413; 915)
C_{max} (µg/ml)	Zyklus 1, erste wöchentliche Dosis	117 (67; 179)
	Zyklus 2, letzte wöchentliche Dosis	678 (431; 958)
$AUC_{0–7\ Tage}$ (µg/ml•Tag)	Zyklus 1, erste wöchentliche Dosis	643 (322; 1 027)
	Zyklus 2, letzte wöchentliche Dosis	4 637 (2 941; 6 522)

Es wurde eine populationspharmakokinetische Analyse anhand von Daten aus der Kombinationstherapie mit DARZALEX-Lösung zur subkutanen Injektion bei Patienten mit AL-Amyloidose mit Daten von 211 Patienten durchgeführt. Bei der empfohlenen Dosis von 1 800 mg waren die vorhergesagten Daratumumab-Konzentrationen im Vergleich zu Patienten mit multiplem Myelom etwas höher, lagen aber im Allgemeinen innerhalb des gleichen Bereichs.

Tabelle 23: Daratumumab-Exposition nach Anwendung der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX (1 800 mg) bei Patienten mit AL-Amyloidose

PK-Parameter	Zyklen	Subkutanes Daratumumab Median (5.; 95. Perzentil)
C_{trough} (µg/ml)	Zyklus 1, erste wöchentliche Dosis	138 (86; 195)
	Zyklus 2, letzte wöchentliche Dosis (Zyklus 3 Tag 1 C_{trough})	662 (315; 1 037)
C_{max} (µg/ml)	Zyklus 1, erste wöchentliche Dosis	151 (88; 226)
	Zyklus 2, letzte wöchentliche Dosis	729 (390; 1 105)
$AUC_{0–7\ Tage}$ (µg/ml•Tag)	Zyklus 1, erste wöchentliche Dosis	908 (482; 1 365)
	Zyklus 2, letzte wöchentliche Dosis	4 855 (2 562; 7 522)

Besondere Patientengruppen

Alter und Geschlecht
Populationspharmakokinetische Analysen von Patienten (33 bis 92 Jahre), die Daratumumab als Monotherapie oder verschiedene Kombinationstherapien erhielten, zeigten, dass das Alter keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die PK von Daratumumab hatte. Eine individualisierte Therapie in Abhängigkeit vom Alter ist nicht erforderlich.

Das Geschlecht hatte eine statistisch signifikante Wirkung auf die PK-Parameter bei Patienten mit multiplem Myelom, aber nicht bei Patienten mit AL-Amyloidose. Die Exposition bei Frauen war etwas höher als bei Männern. Jedoch wird der Unterschied in der Exposition nicht als klinisch bedeutsam angesehen. Eine individualisierte Therapie in Abhängigkeit vom Geschlecht ist nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung
Es wurden keine formalen Studien mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. Es wurden populationspharmakokinetische Analysen basierend auf vorbestehenden Daten zur Nierenfunktion von Patienten mit multiplem Myelom, die die subkutane Darreichungsform von DARZALEX als Monotherapie erhielten, oder von Patienten mit multiplem Myelom oder AL-Amyloidose, die verschiedene Kombinationstherapien erhielten, durchgeführt. Zwischen den Patienten mit Nierenfunktionsstörung und den Patienten mit normaler Nierenfunktion wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Exposition von Daratumumab beobachtet.

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden keine formalen Studien mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX durchgeführt.
Es wurden populationspharmakokinetische Analysen von Patienten mit multiplem Myelom, die die subkutane Darreichungsform von DARZALEX als Monotherapie erhielten, oder von Patienten mit multiplem Myelom oder AL-Amyloidose, die verschiedene Kombinationstherapien erhielten, durchgeführt. Zwischen den Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung und Patienten mit normaler Leberfunktion wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Exposition von Daratumumab beobachtet. Es gab nur sehr wenige Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung, um aussagekräftige Schlussfolgerungen für diese Populationen zu ziehen.

Ethnische Zugehörigkeit
Populationspharmakokinetische Analysen von Patienten, die entweder die subkutane Darreichungsform von DARZALEX als Monotherapie oder verschiedene Kombinationstherapien erhielten, zeigten, dass die Exposition gegenüber Daratumumab bei Patienten unterschiedlicher ethnischer Zugehörigkeit vergleichbar war.

Körpergewicht
Die Gabe der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX in einer Festdosis von 1 800 mg als Monotherapie erreichte eine angemessene Exposition für alle Körpergewicht-Untergruppen. Bei Patienten mit multiplem Myelom war in der Untergruppe mit niedrigerem Körpergewicht (≤ 65 kg) die mittlere C_{trough} in Zyklus 3 Tag 1 um 60 % höher und in der Untergruppe mit höherem Körpergewicht (> 85 kg) um 12 % niedriger als in der Untergruppe, die intravenöses Daratumumab erhielt. Bei einigen Patienten mit einem Körpergewicht von > 120 kg wurde eine geringere Exposition beobachtet, was zu einer verminderten Wirksamkeit führen kann. Diese Beobachtung beruht jedoch auf einer begrenzten Anzahl von Patienten.

Bei Patienten mit AL-Amyloidose wurden keine bedeutsamen Unterschiede bei der C_{trough} bezüglich des Körpergewichts festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Daten stammen aus Studien mit Daratumumab bei Schimpansen und mit einem Anti-CD38-Antikörper-Surrogat bei Cynomolgus-Affen. Es wurden keine Untersuchungen zur chronischen Toxizität durchgeführt.
Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Untersuchung des kanzerogenen Potentials von Daratumumab durchgeführt.

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Untersuchung der potentiellen Wirkungen von Daratumumab auf Reproduktion und Entwicklung oder zur Bestimmung der potentiellen Wirkungen auf die Fertilität bei Männern oder Frauen durchgeführt.

Es wurden keine Karzinogenitäts-, Genotoxizitäts- oder Fertilitätsstudien für rekombinante menschliche Hyaluronidase durchgeführt. Bei Affen, denen Hyaluronidase in einer Dosis von 22 000 U/kg/Woche subkutan (das 12-Fache der beim Menschen angewendeten Dosis) über 39 Wochen gegeben wurde, wurden keine Wirkungen auf die Fortpflanzungsorgane und die Fortpflanzungsfähigkeit und keine systemische Exposition festgestellt. Da es sich bei Hyaluronidase um eine rekombinante Form der endogenen humanen Hyaluronidase handelt, sind keine Karzinogenität, Mutagenese oder Auswirkungen auf die Fertilität zu erwarten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20)
Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Methionin
Polysorbat 20 (E 432)
Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht zusammen mit anderen Materialien verwendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Während der Dauer der Haltbarkeit kann das Arzneimittel in der ungeöffneten Durchstechflasche einmalig für bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (≤ 30 °C) aufbewahrt werden.
Sobald das Produkt aus dem Kühlschrank entnommen wurde, darf es nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Vorbereitete Spritze

Die chemische und physikalische Stabilität in der vorbereiteten Spritze wurde über einen Zeitraum von 24 Stunden unter gekühlten Bedingungen (2 °C - 8 °C) nachgewiesen, gefolgt von höchstens 12 Stunden bei 15 °C - 25 °C und Raumlicht. Aus mikrobiologischer Sicht soll das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens schließt ein mikrobielles Kontaminationsrisiko aus. Falls das Arzneimittel nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15 ml Lösung mit 1 800 mg Daratumumab in einer Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit einem Elastomerverschluss und einer Aluminiumversiegelung mit einem Schnappdeckel. Packung mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt und gebrauchsfertig.

DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung soll eine klare bis opaleszente, farblose bis gelbe Lösung sein. Nicht verwenden, wenn trübe Partikel, Verfärbungen oder andere Fremdpartikel vorhanden sind.

DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung ist kompatibel mit Spritzenmaterial aus Polypropylen oder Polyethylen, mit subkutanen Infusionssets aus Polypropylen, Polyethylen oder Polyvinylchlorid (PVC) sowie mit Transfer- und Injektionsnadeln aus Edelstahl.

Ungeöffnete Durchstechflasche

Die Durchstechflasche mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung aus der gekühlten Lagerung (2 °C - 8 °C) nehmen und Raumtemperatur (≤ 30 °C) annehmen lassen. Die ungeöffnete Durchstechflasche kann zum Schutz vor Licht maximal 24 Stunden bei Raumtemperatur

und Raumlicht im Originalkarton gelagert werden. Vor direkter Sonneneinstrahlung schützen. Nicht schütteln.

Vorbereitete Spritze

Bereiten Sie die Dosierspritze unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen vor. Nach der Übertragung aus der Durchstechflasche in die Spritze ist die DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung für bis zu 24 Stunden gekühlt aufzubewahren, gefolgt von bis zu 12 Stunden bei 15 °C - 25 °C und Raumlicht (siehe Abschnitt 6.3). Bei Aufbewahrung im Kühlschrank soll die Lösung vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/16/1101/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Mai 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Januar 2022

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig