1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DARZALEX 1.800 mg ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο ενέσιμου διαλύματος των 15 ml περιέχει 1.800 mg daratumumab (120 mg daratumumab ανά ml).

Το daratumumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1κ αντίσωμα έναντι του αντιγόνου CD38, το οποίο παράγεται σε κυτταρική σειρά θηλαστικών (Ωοθήκη Κινεζικού Κρικητού) με χρήση της τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο ενέσιμου διαλύματος των 15 ml περιέχει 735,1 mg σορβιτόλης (Ε420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.
Το διάλυμα είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως κίτρινο, με pH 5,6 και ωσμωγραμμομοριακότητα κατά βάρος 343 έως 395 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πολλαπλούν μυέλωμα

Το DARZALEX ενδείκνυται:

- σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή με βορτεζομίμπη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.
- σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα.
- σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.
- σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, ή βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη, για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία.
- σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει μία προηγούμενη θεραπεία που περιελάμβανε έναν αναστολέα πρωτεασώματος και λεναλιδομίδη και ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη, ή οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες που περιελάμβαναν λεναλιδομίδη και έναν αναστολέα πρωτεασώματος και έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά την τελευταία θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1).
- ως μονοθεραπεία για την θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα, των οποίων η προηγούμενη θεραπεία περιελάμβανε έναν αναστολέα πρωτεασώματος και έναν ανοσορρυθμιστικό παράγοντα και οι οποίοι έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου με την τελευταία θεραπεία.

Αμυλοείδωση ελαφρών αλύσεων (AL)

Το DARZALEX ενδείκνυται σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη, βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα συστηματική AL αμυλοείδωση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το υποδορίως χορηγούμενο σκεύασμα DARZALEX δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση και θα πρέπει να χορηγείται μόνο με υποδόρια ένεση, χρησιμοποιώντας τις καθορισμένες δόσεις.

Το DARZALEX θα πρέπει να χορηγείται από έναν επαγγελματία υγείας και η πρώτη δόση θα πρέπει να χορηγείται σε περιβάλλον στο οποίο είναι διαθέσιμος εξοπλισμός ανάνηψης.

Είναι σημαντικό να ελέγχεται η επισήμανση των φιαλιδίων προκειμένου να διασφαλίζεται ότι χορηγούνται στον ασθενή το κατάλληλο σκεύασμα (ενδοφλέβιο ή υποδόριο σκεύασμα) και η κατάλληλη δόση, ως αυτά έχουν συνταγογραφηθεί.

Για τους ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν το ενδοφλέβιο σκεύασμα daratumamab, το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτικό του ενδοφλέβιου σκευάσματος daratumumab ξεκινώντας από την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Πριν και μετά την ένεση πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση (IRRs) του daratumumab. Βλέπε παρακάτω «Συνιστώμενα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα» και παράγραφο 4.4.

Δοσολογία

Πολλαπλούν μυέλωμα
Δοσολογικό σχήμα για τη θεραπεία σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων) και για τη μονοθεραπεία

Η συνιστώμενη δόση είναι 1.800 mg DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση χορηγούμενα σε διάστημα 3-5 λεπτών περίπου σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Rd), πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Pd) (κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων) και ως μονοθεραπεία

Εβδομάδες	**Σχήμα**
Εβδομάδες 1 έως 8	εβδομαδιαία (συνολικά 8 δόσεις)
Εβδομάδες 9 έως 24[a]	κάθε δύο εβδομάδες (συνολικά 8 δόσεις)
Εβδομάδα 25 και εφεξής έως την εξέλιξη της νόσου[b]	κάθε τέσσερις εβδομάδες

[a] Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 2 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 9.
[b] Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 4 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 25.

Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται σε δόση 40 mg/εβδομάδα (ή μειωμένη δόση 20 mg/εβδομάδα για ασθενείς ηλικίας > 75 ετών).

Για τη δόση και το σχήμα των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση, βλέπε παράγραφο 5.1 και τις αντίστοιχες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

Δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (κύκλος θεραπείας 6 εβδομάδων)

Η συνιστώμενη δόση είναι 1.800 mg DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση χορηγούμενα σε διάστημα 3-5 λεπτών περίπου σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη ([VMP], κύκλος θεραπείας 6 εβδομάδων)

Εβδομάδες	**Σχήμα**
Εβδομάδες 1 έως 6	εβδομαδιαία (συνολικά 6 δόσεις)
Εβδομάδες 7 έως 54[a]	κάθε τρεις εβδομάδες (συνολικά 16 δόσεις)
Εβδομάδα 55 και εφεξής έως την εξέλιξη της νόσου[b]	κάθε τέσσερις εβδομάδες

[a] Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 3 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 7.

[b] Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 4 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 55.

Η βορτεζομίμπη χορηγείται δύο φορές την εβδομάδα τις εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για τον πρώτο κύκλο 6 εβδομάδων και εν συνεχεία **μία φορά** την εβδομάδα τις εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για οκτώ επιπλέον κύκλους των 6 εβδομάδων. Για πληροφορίες σχετικά με τη δόση και το δοσολογικό σχήμα του συνδυασμού VMP όταν χορηγείται μαζί με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση, ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1.

Δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων) για τη θεραπεία νεοδιαγνωσθέντων ασθενών που είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT)

Η συνιστώμενη δόση είναι 1.800 mg DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση χορηγούμενα σε διάστημα 3-5 λεπτών περίπου σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον πίνακα 3.

Πίνακας 3: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ([VTd], κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων)

Φάση θεραπείας	**Εβδομάδες**	**Σχήμα**
Έφοδος	Εβδομάδες 1 έως 8	εβδομαδιαία (συνολικά 8 δόσεις)
	Εβδομάδες 9 έως 16[a]	κάθε δύο εβδομάδες (συνολικά 4 δόσεις)
Διακοπή για υψηλής δόσης χημειοθεραπεία και ASCT		
Εδραίωση	Εβδομάδες 1 έως 8[b]	κάθε δύο εβδομάδες (συνολικά 4 δόσεις)

[a] Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 2 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 9.

[b] Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 2 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 1 κατά την επανέναρξη της θεραπείας μετά από ASCT.

Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται στη δόση των 40 mg τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 και 23 των κύκλων 1 και 2 και στη δόση των 40 mg τις ημέρες 1-2 και στη δόση των 20 mg τις επόμενες ημέρες χορήγησης (ημέρες 8, 9, 15, 16) των κύκλων 3-4. Η δεξαμεθαζόνη στη δόση των 20 mg θα πρέπει να χορηγείται τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15, 16 στους κύκλους 5 και 6.

Για τη δόση και το σχήμα των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται μαζί με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1 και στις αντίστοιχες Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

Δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων) για τη θεραπεία νεοδιαγνωσθέντων ασθενών που είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT)

Η συνιστώμενη δόση είναι 1.800 mg DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση χορηγούμενα σε διάστημα 3-5 λεπτών περίπου σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον πίνακα 4.

Πίνακας 4: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ([VRd], κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων)

Φάση θεραπείας	**Εβδομάδες**	**Σχήμα**
Έφοδος	Εβδομάδες 1 έως 8	εβδομαδιαία (συνολικά 8 δόσεις)
	Εβδομάδες 9 έως 16[a]	κάθε δύο εβδομάδες (συνολικά 4 δόσεις)
Διακοπή για υψηλής δόσης χημειοθεραπεία και ASCT		
Εδραίωση	Εβδομάδες 17 έως 24[b]	κάθε δύο εβδομάδες (συνολικά 4 δόσεις)
Συντήρηση	Εβδομάδα 25 και εφεξής έως την εξέλιξη της νόσου[c]	κάθε τέσσερις εβδομάδες

[a] Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 2 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 9.

[b] Η Εβδομάδα 17 αντιστοιχεί σε επανέναρξη της θεραπείας μετά από ανάρρωση από ASCT.

[c] Το DARZALEX μπορεί να διακοπεί για ασθενείς που έχουν επιτύχει MRD αρνητικότητα η οποία διατηρήθηκε για 12 μήνες και έχουν λάβει θεραπεία συντήρησης για τουλάχιστον 24 μήνες.

Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται στη δόση των 40 mg τις ημέρες 1-4 και τις ημέρες 9-12 κάθε κύκλου θεραπείας διάρκειας 28 ημερών κατά τη διάρκεια της εφόδου και της εδραίωσης (κύκλοι 1-6).

Για τη δόση και το σχήμα των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση, βλέπε παράγραφο 5.1 και τις αντίστοιχες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

Δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (κύκλος θεραπείας 3 εβδομάδων) για τη θεραπεία νεοδιαγνωσθέντων ασθενών που είναι ακατάλληλοι για ASCT

Η συνιστώμενη δόση είναι 1.800 mg DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση χορηγούμενα σε διάστημα 3-5 λεπτών περίπου σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον πίνακα 5.

Πίνακας 5: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ([VRd], κύκλος θεραπείας 3 εβδομάδων)

Εβδομάδες	**Σχήμα**
Εβδομάδες 1 έως 6	εβδομαδιαία (συνολικά 6 δόσεις)
Εβδομάδες 7 έως 24[a]	κάθε τρεις εβδομάδες (συνολικά 6 δόσεις)
Εβδομάδα 25 και εφεξής έως την εξέλιξη της νόσου[b]	κάθε τέσσερις εβδομάδες

[a] Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 3 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 7.

[b] Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 4 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 25.

Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται στη δόση των 20 mg τις ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 και 12 κάθε κύκλου θεραπείας διάρκειας 21 ημερών των κύκλων 1-8. Για ασθενείς ηλικίας > 75 ετών ή ελλιποβαρείς (ΔΜΣ < 18,5), η δεξαμεθαζόνη μπορεί να χορηγείται στη δόση των 20 mg τις ημέρες 1, 4, 8 και 11.

Για τη δόση και το σχήμα των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση, βλέπε παράγραφο 5.1 και τις αντίστοιχες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

Δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη (κύκλος θεραπείας 3 εβδομάδων)

Η συνιστώμενη δόση είναι 1.800 mg DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση χορηγούμενα σε διάστημα 3-5 λεπτών περίπου σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον πίνακα 6.

Πίνακας 6: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη (Vd) (κύκλος θεραπείας 3 εβδομάδων)

Εβδομάδες	**Σχήμα**
Εβδομάδες 1 έως 9	εβδομαδιαία (συνολικά 9 δόσεις)

Εβδομάδες 10 έως 24[a]	κάθε τρεις εβδομάδες (συνολικά 5 δόσεις)
Εβδομάδα 25 και εφεξής έως την εξέλιξη της νόσου[b]	κάθε τέσσερις εβδομάδες

[a] Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 3 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 10.

[b] Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 4 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 25.

Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται στη δόση των 20 mg τις ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 και 12 των πρώτων 8 κύκλων θεραπείας με βορτεζομίμπη ή στη μειωμένη δόση των 20 mg/εβδομάδα για ασθενείς ηλικίας > 75 ετών, ελλιποβαρείς (BMI < 18,5), με ανεπαρκώς ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη ή προηγούμενη δυσανεξία σε θεραπεία με στεροειδή.

Για τη δόση και το σχήμα των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση, βλέπε παράγραφο 5.1 και τις αντίστοιχες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

AL αμυλοείδωση
Δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, κυκλοφωσφαμίδη και δεξαμεθαζόνη (κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων)

Η συνιστώμενη δόση είναι 1.800 mg DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση χορηγούμενα σε διάστημα 3-5 λεπτών περίπου σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον πίνακα 7.

Πίνακας 7: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX στην AL αμυλοείδωση σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, κυκλοφωσφαμίδη και δεξαμεθαζόνη ([VCd], κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων)[a]

Εβδομάδες	**Σχήμα**
Εβδομάδες 1 έως 8	εβδομαδιαία (συνολικά 8 δόσεις)
Εβδομάδες 9 έως 24[b]	κάθε δύο εβδομάδες (συνολικά 8 δόσεις)
Εβδομάδα 25 και εφεξής έως την εξέλιξη της νόσου[c]	κάθε τέσσερις εβδομάδες

[a] Στην κλινική μελέτη, το DARZALEX δόθηκε έως την εξέλιξη της νόσου ή για ένα μέγιστο αριθμό 24 κύκλων (~ 2 έτη) από την πρώτη δόση της θεραπείας της μελέτης.

[b] Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 2 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 9.

[c] Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 4 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 25.

Για τη δόση και το σχήμα των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση, βλέπε παράγραφο 5.1 και την αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Παράλειψη δόσης
Σε περίπτωση παράλειψης μίας προγραμματισμένης δόσης DARZALEX, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό και το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα, διατηρώντας το διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ των θεραπειών.

Τροποποιήσεις της δόσης
Δεν συνιστάται καμία μείωση της δόσης του DARZALEX. Ενδέχεται να απαιτηθεί καθυστέρηση της δόσης, προκειμένου να επιτραπεί η ανάκαμψη των κυτταροπενιών σε περίπτωση αιματολογικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.4). Για πληροφορίες σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται σε συνδυασμό με το DARZALEX, βλέπε αντίστοιχη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Σε κλινικές μελέτες, δεν απαιτήθηκε τροποποίηση του ρυθμού ή της δόσης του DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση για τη διαχείριση των IRRs.

Συνιστώμενα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Φαρμακευτικό προϊόν πριν από την ένεση
Θα πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα (από στόματος ή ενδοφλεβίως) πριν από την ένεση για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης IRRs σε όλους τους ασθενείς 1-3 ώρες πριν από κάθε χορήγηση του DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση ως εξής:

- Κορτικοστεροειδές (μακράς ή ενδιάμεσης δράσης)
  - Μονοθεραπεία:
    Μεθυλπρεδνιζολόνη 100 mg ή ισοδύναμο. Μετά τη δεύτερη ένεση, η δόση του κορτικοστεροειδούς μπορεί να μειωθεί σε μεθυλπρεδνιζολόνη 60 mg.
  - Θεραπεία συνδυασμού:
    Δεξαμεθαζόνη 20 mg (ή ισοδύναμο), χορηγούμενη πριν από κάθε DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση. Όταν η δεξαμεθαζόνη είναι το κορτικοστεροειδές του υποκείμενου σχήματος, η δόση της θεραπείας με δεξαμεθαζόνη θα λειτουργεί ως το φαρμακευτικό προϊόν προ της ένεσης κατά τις ημέρες χορήγησης του DARZALEX (βλέπε παράγραφο 5.1).
    Δεν πρέπει να λαμβάνονται πρόσθετα κορτικοστεροειδή υποκείμενου σχήματος (π.χ., πρεδνιζόνη) τις ημέρες χορήγησης του DARZALEX όταν οι ασθενείς έχουν λάβει δεξαμεθαζόνη (ή ισοδύναμο) ως φαρμακευτικό προϊόν πριν από την ένεση.
- Αντιπυρετικά (παρακεταμόλη 650 έως 1.000 mg).
- Αντιισταμινικό (από στόματος ή ενδοφλέβια διφαινυδραμίνη 25 έως 50 mg ή ισοδύναμο).

Φαρμακευτικό προϊόν μετά την ένεση
Θα πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα μετά την ένεση για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καθυστερημένων IRRs, ως εξής:

- Μονοθεραπεία:
  Από στόματος κορτικοστεροειδές (20 mg μεθυλπρεδνιζολόνη ή ισοδύναμη δόση ενός ενδιάμεσης δράσης ή μακράς δράσης κορτικοστεροειδούς σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα) θα πρέπει να χορηγείται τις πρώτες δύο ημέρες μετά από όλες τις ενέσεις (ξεκινώντας την ημέρα μετά την ένεση).
- Θεραπεία συνδυασμού:
  Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλής δόσης από στόματος μεθυλπρεδνιζολόνης (≤ 20 mg) ή ισοδύναμο την ημέρα μετά την ένεση του DARZALEX. Ωστόσο, εάν την ημέρα μετά την ένεση του DARZALEX χορηγείται ένα κορτικοστεροειδές, συγκεκριμένο για το υποκείμενο δοσολογικό σχήμα (π.χ. δεξαμεθαζόνη, πρεδνιζόνη), ενδέχεται να μην απαιτούνται επιπλέον φαρμακευτικά προϊόντα μετά την ένεση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Αν ο ασθενής δεν εμφανίσει μείζονες IRRs μετά τις πρώτες τρεις ενέσεις, η χορήγηση των κορτικοστεροειδών μετά την ένεση (εκτός των κορτικοστεροειδών του υποκείμενου θεραπευτικού σχήματος) μπορεί να διακοπεί.

Επιπλέον, για τους ασθενείς με ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων μετά την ένεση συμπεριλαμβανομένων των βραχείας και μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικών και των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών. Μετά τις πρώτες τέσσερις ενέσεις, αν ο ασθενής δεν εμφανίσει μείζονες IRRs, αυτά τα εισπνεόμενα φαρμακευτικά προϊόντα μετά την ένεση μπορούν να διακοπούν σύμφωνα με την κρίση του ιατρού.

Προφύλαξη έναντι της επανενεργοποίησης του ιού του έρπητα ζωστήρα
Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης προφυλακτικής αντι-ιικής αγωγής για την πρόληψη επανενεργοποίησης του ιού του έρπητα ζωστήρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία
Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του daratumumab σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Με βάση αναλύσεις φαρμακοκινητικής (PK) πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία
Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του daratumumab σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι
Δεν θεωρούνται απαραίτητες οι προσαρμογές της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του DARZALEX σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Σωματικό βάρος (> 120 kg)
Έχει μελετηθεί ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών με σωματικό βάρος > 120 kg χρησιμοποιώντας σταθερή δόση (1.800 mg) DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση και η αποτελεσματικότητα σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τροποποίηση της δόσης με βάση το σωματικό βάρος (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το υποδορίως χορηγούμενο σκεύασμα DARZALEX δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση και θα πρέπει να χορηγείται μόνο με υποδόρια ένεση, χρησιμοποιώντας τις καθορισμένες δόσεις. Βλέπε παράγραφο 6.6 για τις ειδικές προφυλάξεις πριν από τη χορήγηση.

Για να αποφευχθεί η απόφραξη της βελόνας, προσαρτήστε τη βελόνα της υποδερμικής ένεσης ή το σετ υποδόριας έγχυσης στη σύριγγα αμέσως πριν από την ένεση.

Ενέστε 15 ml DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση στον υποδόριο ιστό της κοιλιακής χώρας περίπου 7,5 cm δεξιά ή αριστερά του ομφαλού σε διάστημα περίπου 3-5 λεπτών. Μη χορηγείτε το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση σε άλλα σημεία του σώματος καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.
Οι θέσεις των ενέσεων θα πρέπει να εναλλάσσονται κατά τις διαδοχικές ενέσεις.

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση δεν πρέπει ποτέ να ενίεται σε περιοχές στις οποίες το δέρμα είναι ερυθρό, εμφανίζει μώλωπες, είναι ευαίσθητο, σκληρό ή σε περιοχές στις οποίες υπάρχουν ουλές.

Στην περίπτωση που ο ασθενής εμφανίσει άλγος, διακόψτε προσωρινά ή επιβραδύνετε τον ρυθμό χορήγησης. Στην περίπτωση που το άλγος δεν μετριαστεί με την επιβράδυνση της ένεσης, μπορεί να επιλεγεί μία δεύτερη θέση ένεσης στην αντίθετη πλευρά της κοιλιακής χώρας για τη χορήγηση της υπόλοιπης δόσης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση, μη χορηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για υποδόρια χρήση στην ίδια θέση με το DARZALEX.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση μπορεί να προκαλέσει βαριάς μορφής και/ή σοβαρές IRRs, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων. Σε κλινικές μελέτες, περίπου το 7% (102/1.380) των ασθενών εμφάνισαν IRR. Οι περισσότερες IRRs εμφανίστηκαν μετά την πρώτη ένεση και ήταν βαθμού 1-2. IRRs στις επόμενες ενέσεις παρατηρήθηκαν στο 1% των ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση IRRs μετά την ένεση του DARZALEX ήταν 2,9 ώρες (εύρος 0,08-83 ώρες). Η πλειοψηφία των IRRs εμφανίστηκαν την ημέρα της θεραπείας. Όψιμου τύπου IRRs εμφανίστηκαν στο 1% των ασθενών.

Τα σημεία και τα συμπτώματα των IRRs μπορεί να περιλαμβάνουν αναπνευστικά συμπτώματα, όπως ρινική συμφόρηση, βήχα, ερεθισμό του λαιμού, αλλεργική ρινίτιδα, συριγμό, καθώς και πυρεξία, θωρακικό άλγος, κνησμό, ρίγη, έμετο, ναυτία, υπόταση και θάμβος όρασης. Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις, όπως βρογχόσπασμος, υποξία, δύσπνοια, υπέρταση, ταχυκαρδία και οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένων χοριοειδούς συλλογής, οξείας μυωπίας και οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας) (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με αντιισταμινικά, αντιπυρετικά και κορτικοστεροειδή, να παρακολουθούνται και να λαμβάνουν συμβουλές σχετικά με τις IRRs, ιδίως κατά τη διάρκεια της πρώτης και της δεύτερης ένεσης και μετά από αυτές.
Εάν παρουσιαστεί αναφυλακτική αντίδραση ή απειλητική για τη ζωή (βαθμού 4) αντίδραση, θα πρέπει να ξεκινά αμέσως κατάλληλη επείγουσα ιατρική φροντίδα. Η θεραπεία με DARZALEX θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα και οριστικά (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3).

Για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης όψιμων IRRs, θα πρέπει να χορηγούνται από στόματος κορτικοστεροειδή σε όλους τους ασθενείς μετά την ένεση του DARZALEX (βλέπε παράγραφο 4.2). Στους ασθενείς με ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας ενδέχεται να απαιτούνται επιπλέον φαρμακευτικά προϊόντα μετά την ένεση για την αντιμετώπιση των αναπνευστικών επιπλοκών. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων μετά την ένεση (π.χ., βραχείας και μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικά και εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή) για ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Εάν εμφανιστούν οφθαλμικά συμπτώματα, διακόψτε το DARZALEX και αναζητήστε άμεση οφθαλμολογική αξιολόγηση πριν από την επανέναρξη του DARZALEX (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ουδετεροπενία / θρομβοπενία

Το DARZALEX μπορεί να ενισχύσει την ουδετεροπενία και τη θρομβοπενία που προκαλούνται από την υποκείμενη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8).
Θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά η γενική εξέταση αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας σύμφωνα με τις συνταγογραφικές πληροφορίες που παρέχονται από τον παρασκευαστή των υποκείμενων θεραπειών. Οι ασθενείς με ουδετεροπενία θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία λοίμωξης. Ενδέχεται να χρειαστεί καθυστέρηση της χορήγησης του DARZALEX προκειμένου να επιτραπεί η αποκατάσταση του αριθμού των κυττάρων του αίματος. Σε ασθενείς με χαμηλότερο σωματικό βάρος που λαμβάνουν το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX, παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά ουδετεροπενίας. Ωστόσο, αυτό δεν σχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά σοβαρών λοιμώξεων. Δεν συνιστάται καμία μείωση της δόσης του DARZALEX. Εξετάστε το ενδεχόμενο υποστήριξης με μεταγγίσεις ή αυξητικούς παράγοντες.

Επίδραση στην έμμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης (έμμεση δοκιμασία Coombs)

Το daratumumab συνδέεται στο CD38 που βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα στα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC) και μπορεί να οδηγήσει σε θετικό αποτέλεσμα στην έμμεση δοκιμασία Coombs. Το προκαλούμενο από το daratumumab θετικό αποτέλεσμα στην έμμεση δοκιμασία Coombs μπορεί να παραμείνει για έως και 6 μήνες μετά την τελευταία χορήγηση του daratumumab. Πρέπει να σημειωθεί ότι η σύνδεση του daratumumab στα RBC μπορεί να συγκαλύψει την ανίχνευση αντισωμάτων σε ελάσσονα αντιγόνα στον ορό του ασθενούς. Ο προσδιορισμός της ομάδας αίματος ABO και του τύπου Rh του ασθενούς δεν επηρεάζονται.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με daratumumab οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της ομάδας αίματος καθώς και αξιολόγηση ως προς την παρουσία αντισωμάτων. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με daratumumab μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο φαινοτυπικού προσδιορισμού σύμφωνα με την τοπική πρακτική. Ο γονοτυπικός προσδιορισμός των ερυθροκυττάρων δεν επηρεάζεται από το daratumumab και μπορεί να διενεργηθεί οποιαδήποτε στιγμή.

Στην περίπτωση προγραμματισμένης μετάγγισης αίματος, θα πρέπει να ενημερώνονται τα κέντρα μετάγγισης σχετικά με την επίδραση αυτή στις έμμεσες δοκιμασίες αντισφαιρίνης (βλέπε παράγραφο 4.5). Αν απαιτείται επειγόντως μετάγγιση, μπορούν να χορηγηθούν μη διασταυρωμένα ως προς ABO/RhD-συμβατά RBC σύμφωνα με τις πρακτικές της τοπικής τράπεζας αίματος.

Επίδραση στον προσδιορισμό της πλήρους ανταπόκρισης

Το daratumumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG κάπα, το οποίο μπορεί να ανιχνευθεί σε αμφότερες τις δοκιμασίες ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού (SPE) και ανοσοκαθήλωσης (IFE) που χρησιμοποιούνται για την κλινική παρακολούθηση της ενδογενούς Μ-πρωτεΐνης (βλέπε παράγραφο 4.5). Αυτή η επίδραση μπορεί να επηρεάσει τον προσδιορισμό της πλήρους ανταπόκρισης και πιθανώς της επιδείνωσης της νόσου σε ορισμένους ασθενείς με πρωτεΐνη μυελώματος IgG κάπα.

Επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV)

Επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β, σε ορισμένες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DARZALEX. Έλεγχος για HBV θα πρέπει να πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας με DARZALEX.
Για ασθενείς με επιβεβαιωμένο θετικό ορολογικό έλεγχο για HBV, παρακολουθήστε για κλινικά και εργαστηριακά σημεία επανενεργοποίησης του HBV κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον έξι μήνες μετά το τέλος της θεραπείας με DARZALEX. Διαχειριστείτε τους ασθενείς σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες. Εξετάστε το ενδεχόμενο να συμβουλευθείτε έναν ειδικό στην ηπατίτιδα, ως ενδείκνυται κλινικά.
Σε ασθενείς που εμφανίζουν επανενεργοποίηση του HBV ενόσω υπό DARZALEX, αναστείλετε τη θεραπεία με DARZALEX και χορηγήστε κατάλληλη θεραπεία. Η επανέναρξη της θεραπείας με DARZALEX σε ασθενείς στους οποίους η επανενεργοποίηση του HBV ελέγχεται επαρκώς θα πρέπει να συζητείται με ιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση του HBV.

Σωματικό βάρος (> 120 kg)

Υπάρχει ενδεχόμενο μειωμένης αποτελεσματικότητας με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση σε ασθενείς με σωματικό βάρος > 120 kg (βλέπε παραγράφους 4.2. και 5.2).

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σορβιτόλη (E420). Σε ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να χορηγείται αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Ως μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1κ, η νεφρική απέκκριση και ο διαμεσολαβούμενος από ένζυμα μεταβολισμός του ακέραιου daratumumab δεν είναι πιθανό να αποτελούν μείζονες οδούς αποβολής. Συνεπώς, οι παραλλαγές στα μεταβολικά ένζυμα του φαρμάκου δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αποβολή του daratumumab. Εξαιτίας της υψηλής συγγένειας για ένα μοναδικό επίτοπο στο CD38, το daratumumab επίσης δεν αναμένεται να επηρεάσει τα ένζυμα που μεταβολίζουν το φάρμακο.

Κλινικές φαρμακοκινητικές αξιολογήσεις με ενδοφλεβίως ή υποδορίως χορηγούμενο σκεύασμα του daratumumab και λεναλιδομίδη, πομαλιδομίδη, θαλιδομίδη, βορτεζομίμπη, μελφαλάνη, πρεδνιζόνη, καρφιλζομίμπη, κυκλοφωσφαμίδη και δεξαμεθαζόνη δεν καταδεικνύουν καμία κλινικά σχετική αλληλεπίδραση φαρμάκου – φαρμάκου μεταξύ του daratumumab και αυτών των μικρομοριακών φαρμακευτικών προϊόντων.

Επίδραση στην έμμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης (έμμεση δοκιμασία Coombs)

Το daratumumab συνδέεται με το CD38 στα RBC και επηρεάζει τους ελέγχους συμβατότητας, συμπεριλαμβανομένων της εξέτασης αντισωμάτων και της διασταύρωσης (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι μέθοδοι περιορισμού της επίδρασης του daratumumab περιλαμβάνουν την επεξεργασία των αντιδραστηρίων των RBC με διθειοθρεϊτόλη (DTT) ώστε να εμποδιστεί η σύνδεση του daratumumab ή άλλες τοπικά επικυρωμένες μεθόδους. Δεδομένου ότι το σύστημα ομάδων αίματος Kell είναι επίσης ευαίσθητο στην επεξεργασία με DTT, θα πρέπει να παρέχονται Kell-αρνητικές μονάδες μετά τον αποκλεισμό ή τον εντοπισμό αλλοαντισωμάτων χρησιμοποιώντας RBC τα οποία έχουν υποστεί επεξεργασία με DTT. Εναλλακτικά, μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο διενέργειας φαινοτυπικού ή γονοτυπικού προσδιορισμού (βλέπε παράγραφο 4.4).

Επίδραση στους ελέγχους ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού και ανοσοκαθήλωσης

Το daratumumab μπορεί να ανιχνευθεί στις δοκιμασίες ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού (SPE) και ανοσοκαθήλωσης (IFE) που χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση των μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών της νόσου (Μ-πρωτεΐνη). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα στις δοκιμασίες SPE και IFE σε ασθενείς με IgG κάπα πρωτεΐνη μυελώματος, επηρεάζοντας την αρχική αξιολόγηση της πλήρους ανταπόκρισης με βάση τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG). Σε ασθενείς με εμμένουσα πολύ καλή μερική ανταπόκριση, όπου υπάρχει υποψία επηρεασμού του αποτελέσματος από την παρουσία του daratumumab, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης μίας επικυρωμένης, ειδικής για το daratumumab δοκιμασίας ανοσοκαθήλωσης (IFE), προκειμένου να διαχωριστεί το daratumumab από τυχόν υπολειπόμενη ενδογενή Μ πρωτεΐνη στον ορό του ασθενούς και να διευκολυνθεί ο προσδιορισμός μίας πλήρους ανταπόκρισης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης /αντισύλληψη

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια καθώς και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με daratumumab.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση daratumumab σε εγκύους γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το DARZALEX δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το daratumumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.
Ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί / θα αποφευχθεί η θεραπεία με DARZALEX λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα για τον προσδιορισμό των δυνητικών επιδράσεων του daratumumab στη γονιμότητα των ανδρών ή των γυναικών (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το DARZALEX δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, έχει αναφερθεί κόπωση σε ασθενείς που λαμβάνουν daratumumab και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού (≥ 20 % των ασθενών) με το daratumumab (ενδοφλεβίως ή υποδορίως χορηγούμενο σκεύασμα) όταν χορηγείται είτε ως μονοθεραπεία είτε στα πλαίσια θεραπείας συνδυασμού ήταν IRRs, κόπωση, ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, πυρεξία, δύσπνοια, βήχας, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία, περιφερικό οίδημα, περιφερική νευροπάθεια, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, μυοσκελετικό άλγος και COVID-19. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πνευμονία, βρογχίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, σηψαιμία, πνευμονικό οίδημα, γρίπη, πυρεξία, αφυδάτωση, διάρροια, κολπική μαρμαρυγή και συγκοπή.

Το προφίλ ασφάλειας του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX ήταν παρόμοιο με εκείνο του ενδοφλέβιου σκευάσματος, με εξαίρεση το χαμηλότερο ποσοστό των IRRs. Στη φάσης III μελέτη MMY3012, η ουδετεροπενία ήταν η μοναδική ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με ≥ 5% υψηλότερη συχνότητα για το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX σε σύγκριση με το ενδοφλέβιο daratumumab (βαθμού 3 ή 4: 13% έναντι 8%, αντίστοιχα).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 8 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX ή το ενδοφλέβιο σκεύασμα daratumumab.

Τα δεδομένα αντικατοπτρίζουν την έκθεση στο υποδόριο σκεύασμα DARZALEX (1.800 mg) σε 1.187 ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα (ΠΜ). Τα δεδομένα συμπεριλαμβάνουν 260 ασθενείς από μία φάσης III ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη (MMY3012) που έλαβαν DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση ως μονοθεραπεία, 149 ασθενείς από μια φάσης III ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη (MMY3013) που έλαβαν υποδόριο σκεύασμα DARZALEX σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (D-Pd), 351 ασθενείς από μια φάσης III ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη (MMY3014) που έλαβαν υποδόριο σκεύασμα DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (D-VRd) και 197 ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα για τους οποίους δεν είχε προγραμματιστεί μεταμόσχευση ως αρχική θεραπεία ή οι οποίοι ήταν ακατάλληλοι για μεταμόσχευση από μια φάσης III, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη (MMY3019) που έλαβαν υποδόριο σκεύασμα DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (D-VRd). Τα δεδομένα αντικατοπτρίζουν επίσης τρεις ανοικτές κλινικές μελέτες στις οποίες οι ασθενείς έλαβαν DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση είτε ως μονοθεραπεία (N=31, MMY1004 και MMY1008), καθώς και τη μελέτη

MMY2040 στην οποία οι ασθενείς έλαβαν DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση σε συνδυασμό είτε με βορτεζομίμπη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (D-VMP, n=67), λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (D-Rd, n=65) ή με βορτεζομίμπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (D-VRd, n=67). Επιπλέον, τα δεδομένα αντικατοπτρίζουν την έκθεση σε 193 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα AL Αμυλοείδωση από μια φάσης III ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη (AMY3001) στην οποία οι ασθενείς έλαβαν υποδόριο σκεύασμα DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, κυκλοφωσφαμίδη και δεξαμεθαζόνη (D-VCd).

Τα δεδομένα ασφάλειας αντικατοπτρίζουν επίσης την έκθεση στο ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab (16 mg/kg) σε 2 324 ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα στους οποίους συμπεριλαμβάνονται 1.910 ασθενείς που έλαβαν ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab σε συνδυασμό με υποκείμενα θεραπευτικά σχήματα και 414 ασθενείς που έλαβαν ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab ως μονοθεραπεία. Επίσης συμπεριλαμβάνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία.

Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000) και πολύ σπάνιες (< 1/10.000).

Πίνακας 8: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα και AL αμυλοείδωση που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλεβίως ή υποδορίως χορηγούμενο daratumumab

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	**Ανεπιθύμητη ενέργεια**	**Συχνότητα**	**Επίπτωση (%)**	
			Όλοι οι βαθμοί	**Βαθμό ύ 3-4**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος[a]	Πολύ συχνές	45	3
	COVID-19[a, g]		26	7
	Πνευμονία[a]		19	11
	Βρογχίτιδα[a]		14	1
	Ουρολοίμωξη	Συχνές	8	1
	Σηψαιμία[a]		4	4
	Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό[a]	Όχι συχνές	< 1	< 1[#]
	Επανενεργοποίηση Ιού ηπατίτιδας Β[a]		< 1	< 1
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία[a]	Πολύ συχνές	43	37
	Θρομβοπενία[a]		32	19
	Αναιμία[a]		27	11
	Λεμφοπενία[a]		13	10
	Λευκοπενία[a]		11	6
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Υπογαμμασφαιριναιμία[a]	Συχνές	3	< 1[#]
	Αναφυλακτική αντίδραση[b]	Σπάνιες	-	-
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Υποκαλιαιμία[a]	Πολύ συχνές	11	3
	Μειωμένη όρεξη		10	1
	Υπεργλυκαιμία	Συχνές	7	3
	Υπασβεστιαιμία		6	1
	Αφυδάτωση		2	1[#]
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Πολύ συχνές	17	1[#]
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική νευροπάθεια	Πολύ συχνές	33	4
	Κεφαλαλγία		10	< 1[#]
	Ζάλη	Συχνές	9	< 1[#]
	Παραισθησία		9	< 1
	Συγκοπή		3	2[#]
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή	Συχνές	4	1

Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση[a]	Συχνές	9	4
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου	Βήχας[a]	Πολύ συχνές	22	< 1[#]
	Δύσπνοια[a]		18	2
	Πνευμονικό οίδημα[a]	Συχνές	1	< 1
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια	Πολύ συχνές	33	5
	Δυσκοιλιότητα		29	1
	Ναυτία		22	1[#]
	Κοιλιακό άλγος[a]		13	1
	Έμετος		13	1[#]
	Παγκρεατίτιδα[a]	Συχνές	1	1
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	Πολύ συχνές	12	1[#]
	Κνησμός	Συχνές	6	< 1[#]
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσκελετικό άλγος[a]	Πολύ συχνές	35	3
	Αρθραλγία		14	1
	Μυϊκοί σπασμοί		12	< 1[#]
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Κόπωση	Πολύ συχνές	24	4
	Περιφερικό οίδημα[a]		24	1
	Πυρεξία		22	1
	Εξασθένιση		19	2
	Ρίγη	Συχνές	8	< 1[#]
	Αντιδράσεις της θέσης ένεσης[d,e]		8	0
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση	Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις[c]			
	Ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab[f]	Πολύ συχνές	39	5
	Υποδορίως χορηγούμενο daratumumab[e]	Συχνές	7	1

[#] Καμία βαθμού 4.

[a] Καταδεικνύει ομαδοποίηση όρων.

[b] Βάσει ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την κυκλοφορία.

[c] Στις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις περιλαμβάνονται όροι οι οποίοι χαρακτηρίστηκαν από τους ερευνητές ως σχετιζόμενοι με την έγχυση/ένεση του daratumumab.

[d] Στις αντιδράσεις της θέσης ένεσης περιλαμβάνονται όροι οι οποίοι χαρακτηρίστηκαν από τους ερευνητές ως σχετιζόμενοι με την ένεση του daratumumab.

[e] Η συχνότητα βασίζεται μόνο στις μελέτες του υποδορίως χορηγούμενου daratumumab (N=1.380).

[f] Η συχνότητα βασίζεται μόνο στις μελέτες του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab (N=2.324).

[g] Η επίπτωση βασίζεται σε ένα υποσύνολο ασθενών που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση της θεραπείας της μελέτης την ή μετά την 01 Φεβρουαρίου 2020 (έναρξη της πανδημίας COVID-19) από τις μελέτες MMY3003, MMY3006, MMY3008 και MMY3013 και σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με daratumumab από τις μελέτες MMY3014 και MMY3019 (N=984).

Σημείωση: Με βάση τους 3.704 ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα και AL αμυλοείδωση που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλεβίως ή υποδορίως χορηγούμενο daratumumab.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)

Στις κλινικές μελέτες (μονοθεραπεία και θεραπείες συνδυασμού, N=1.380) με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX, η επίπτωση IRRs οποιοδήποτε βαθμού ήταν 6,4% με την πρώτη ένεση του DARZALEX (1.800 mg, εβδομάδα 1), 0,3% με την ένεση της εβδομάδας 2 και 1,2% με τις επόμενες ενέσεις. Βαθμών 3 και 4 IRRs παρατηρήθηκαν στο 0,7% και στο 0,1% των ασθενών, αντίστοιχα.

Τα σημεία και τα συμπτώματα των IRRs μπορεί να περιλαμβάνουν αναπνευστικά συμπτώματα, όπως ρινική συμφόρηση, βήχα, ερεθισμό του λαιμού, αλλεργική ρινίτιδα, συριγμό καθώς και πυρεξία,

θωρακικό άλγος, κνησμό, ρίγη, έμετο, ναυτία, θάμβος όρασης και υπόταση. Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις, όπως βρογχόσπασμος, υποξία, δύσπνοια, υπέρταση, ταχυκαρδία και οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένων χοριοειδούς συλλογής, οξείας μυωπίας και οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης (ISRs)
Στις κλινικές μελέτες (N=1.380) με το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX, η επίπτωση αντιδράσεων της θέσης ένεσης οποιουδήποτε βαθμού ήταν 7,8%. Δεν παρατηρήθηκαν ISRs βαθμού 3 ή 4. Η πιο συχνή (> 1%) ISR στη θέση της ένεσης ήταν ερύθημα και εξάνθημα.

Λοιμώξεις
Σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που έλαβαν daratumumab ως μονοθεραπεία, η συνολική επίπτωση των λοιμώξεων ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων που έλαβαν το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX (52,9%) έναντι των ομάδων του ενδοφλεβίου σκευάσματος daratumumab (50,0%). Λοιμώξεις βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκαν επίσης με παρόμοιες συχνότητες μεταξύ του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX (11,7%) και του ενδοφλέβιου σκευάσματος daratumumab (14,3%). Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν αντιμετωπίσιμες και σπάνια οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Η πνευμονία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη λοίμωξη βαθμού 3 ή 4 σε όλες τις μελέτες. Σε ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες, διακοπή της θεραπείας λόγω λοιμώξεων προέκυψε στο 1-4% των ασθενών. Τα περιστατικά θανατηφόρων λοιμώξεων οφείλονταν κυρίως σε πνευμονία και σηψαιμία.

Στους ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab, αναφέρθηκαν τα εξής:
Λοιμώξεις Βαθμού 3 ή 4:
Μελέτες σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο: DVd: 21%, Vd: 19%, DRd: 28%, Rd: 23%, DPd: 28%
Μελέτες σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd: 23%, D-VTd: 22%, VTd: 20%
Λοιμώξεις βαθμού 5 (με θανατηφόρο κατάληξη):
Μελέτες σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο: DVd: 1%, Vd: 2%, DRd: 2%, Rd: 1%, DPd: 2%
Μελέτες σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς: D-VMP: 1%, VMP: 1%, DRd: 2%, Rd: 2%, DVTd: 0%, VTd: 0%.

Σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με υποδόριο σκεύασμα του DARZALEX, αναφέρθηκαν τα εξής:
Λοιμώξεις Βαθμού 3 ή 4: DPd: 28%, Pd: 23%, D-VRd (κατάλληλοι για μεταμόσχευση): 35%, VRd (κατάλληλοι για μεταμόσχευση): 27%· D-VRd (ακατάλληλοι για μεταμόσχευση): 40%, VRd (ακατάλληλοι για μεταμόσχευση): 32%
Λοιμώξεις Βαθμού 5 (με θανατηφόρο κατάληξη): DPd: 5%, Pd: 3%, D-VRd (κατάλληλοι για μεταμόσχευση): 2%, VRd (κατάλληλοι για μεταμόσχευση): 3%· D-VRd (ακατάλληλοι για μεταμόσχευση): 8%, VRd (ακατάλληλοι για μεταμόσχευση): 6%
Υπόμνημα: D=daratumumab, Vd=βορτεζομίμπη-δεξαμεθαζόνη, Rd=λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, Pd=πομαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, VMP=βορτεζομίμπη-μελφαλάνη-πρεδνιζόνη, VTd= βορτεζομίμπη-θαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, VRd=βορτεζομίμπη-λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη.

Σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με υποδόριο σκεύασμα του DARZALEX, αναφέρθηκαν τα εξής:
Λοιμώξεις Βαθμού 3 ή 4: D-VCd: 17%, VCd: 10%
Λοιμώξεις Βαθμού 5: D-VCd: 1%, VCd: 1%
Υπόμνημα: D=daratumumab, VCd=βορτεζομίμπη-κυκλοφωσφαμίδη-δεξαμεθαζόνη

Αιμόλυση
Υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος αιμόλυσης. Θα πραγματοποιείται συνεχής παρακολούθηση αναφορικά με αυτό το σήμα ασφαλείας στις κλινικές μελέτες και στα μετεγκριτικά δεδομένα που αφορούν την ασφάλεια.

Καρδιακές διαταραχές και καρδιομυοπάθεια σχετιζόμενη με AL αμυλοείδωση
Η πλειοψηφία των ασθενών στην AMY3001 είχε καρδιομυοπάθεια σχετιζόμενη με AL αμυλοείδωση στην έναρξη της μελέτης (D-VCd 72% έναντι VCd 71%). Καρδιακές διαταραχές βαθμού 3 ή 4 παρουσιάστηκαν στο 11% των ασθενών που έλαβαν D-VCd σε σύγκριση με το 10% των ασθενών που έλαβαν VCd, ενώ σοβαρές καρδιακές διαταραχές παρουσιάστηκαν στο 16% έναντι του 13% των ασθενών που έλαβαν D-VCd και VCd, αντίστοιχα. Οι σοβαρές καρδιακές διαταραχές που παρουσιάστηκαν σε ≥ 2% των ασθενών περιελάμβαναν καρδιακή ανεπάρκεια (D-VCd 6,2% έναντι VCd 4,3%), καρδιακή ανακοπή (D-VCd 3,6% έναντι VCd 1,6%) και κολπική μαρμαρυγή (D-VCd 2,1% έναντι VCd 1,1%). Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν D-VCd οι οποίοι εμφάνισαν σοβαρές ή θανατηφόρες καρδιακές διαταραχές είχαν καρδιομυοπάθεια σχετιζόμενη με AL αμυλοείδωση κατά την έναρξη της μελέτης. Η μεγαλύτερη διάμεση διάρκεια της θεραπείας στο σκέλος D-VCd σε σύγκριση με το σκέλος VCd (9,6 μήνες έναντι 5,3 μηνών, αντίστοιχα) θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν συγκρίνεται η συχνότητα των καρδιακών διαταραχών ανάμεσα στις δύο ομάδες θεραπείας. Τα προσαρμοσμένα στην έκθεση ποσοστά επίπτωσης (αριθμός ασθενών με το συμβάν ανά 100 ανθρωπομήνες σε κίνδυνο) των συνολικών καρδιακών διαταραχών βαθμού 3 ή 4 (1,2 έναντι 2,3), της καρδιακής ανεπάρκειας (0,5 έναντι 0,6), της καρδιακής ανακοπής (0,1 έναντι 0,0) και της κολπικής μαρμαρυγής (0,2 έναντι 0,1) ήταν συγκρίσιμα στο σκέλος D-VCd έναντι του σκέλους VCd, αντίστοιχα.

Με διάμεση παρακολούθηση 11,4 μηνών, οι συνολικοί θάνατοι (D-VCd 14% έναντι VCd 15%) στη μελέτη AMY3001 οφείλονταν κυρίως σε καρδιομυοπάθεια σχετιζόμενη με AL αμυλοείδωση και στα δύο σκέλη θεραπείας.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Στην μελέτη φάσης III MMY3007, η οποία συνέκρινε τη θεραπεία με D-VMP με τη θεραπεία με VMP σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα οι οποίοι δεν ήταν κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, η ανάλυση ασφάλειας της υποομάδας των ασθενών με βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), ήταν σε συμφωνία με τον συνολικό πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι ασθενείς
Από τους 4.238 ασθενείς που έλαβαν daratumumab (n=1.422 υποδορίως, n=2.816 ενδοφλεβίως) στη συνιστώμενη δόση, το 38% ήταν από 65 έως κάτω των 75 ετών, και 15% ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικά διαφορές στην αποτελεσματικότητα βάσει της ηλικίας. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερη στους μεγαλύτερους σε ηλικία συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς. Μεταξύ των ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα (n=1.976), οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν συχνότερα στους ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 65 ετών) ήταν πνευμονία και σηψαιμία. Μεταξύ των ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι ηταν ακατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (n=777), η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που παρουσιάστηκε πιο συχνά στους ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 75 ετών) ήταν πνευμονία. Μεταξύ των ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι ήταν κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (n=351), η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που παρουσιάστηκε πιο συχνά στους ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 65 ετών) ήταν πνευμονία. Μεταξύ των ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα για τους οποίους δεν είχε προγραμματιστεί μεταμόσχευση ως αρχική θεραπεία ή οι οποίοι ήταν ακατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (n=197), η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που παρουσιάστηκε πιο συχνά στους ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 65 ετών) ήταν πνευμονία. Μεταξύ των ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα AL αμυλοείδωση (n=193), η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που παρουσιάστηκε πιο συχνά στους ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 65 ετών) ήταν πνευμονία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης

οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040337, Ιστότοπος: http://www.eof.gr, http://www.kitrinikarta.gr.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία σε κλινικές μελέτες.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με daratumumab. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα και συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου, κωδικός ATC: L01FC01.

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση περιέχει ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20). Η rHuPH20 δρα τοπικά και παροδικά για την αποδόμηση της υαλουρονάνης [(HA), μιας γλυκοαμινογλυκάνης που απαντάται φυσικά σε όλον τον οργανισμό] στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία του υποδόριου χώρου διασπώντας τον δεσμό μεταξύ των δύο σακχάρων (N-ακετυλγλυκοζαμίνη και γλυκουρονικό οξύ) που αποτελούν την HA. Η ημίσεια ζωή της rHuPH20 στο δέρμα είναι μικρότερη από 30 λεπτά. Τα επίπεδα της υαλουρονάνης στον υποδόριο ιστό επιστρέφουν στις φυσιολογικές τιμές εντός 24 έως 48 ωρών λόγω της ταχείας βιοσύνθεσης της υαλουρονάνης.

Μηχανισμός δράσης

Το daratumumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) IgG1κ που συνδέεται με την πρωτεΐνη CD38, η οποία εκφράζεται στην επιφάνεια των κυττάρων σε μια πληθώρα αιματολογικών κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένων των κλωνικών πλασματοκυττάρων στο πολλαπλούν μυέλωμα και την AL αμυλοείδωση, καθώς και σε άλλους κυτταρικούς τύπους και ιστούς. Η πρωτεΐνη CD38 έχει πολλαπλές λειτουργίες, όπως διαμεσολαβούμενη από υποδοχείς προσκόλληση, μεταγωγή σημάτων και ενζυμική δράση.

Το daratumumab έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει ισχυρά την *in vivo* ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων που εκφράζουν την CD38. Με βάση μελέτες *in vitro*, το daratumumab μπορεί να χρησιμοποιεί πολλαπλές εκτελεστικές λειτουργίες, με αποτέλεσμα τη διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό θανάτωση των καρκινικών κυττάρων. Οι μελέτες αυτές υποδηλώνουν ότι το daratumumab μπορεί να επάγει λύση των κυττάρων του όγκου μέσω εξαρτώμενης από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητας, εξαρτώμενης από αντισώματα κυτταρικής κυτταροτοξικότητας και εξαρτώμενης από αντισώματα κυτταρικής φαγοκυττάρωσης σε κακοήθειες που εκφράζουν την CD38. Ένα υποσύνολο προερχόμενων από το μυελό κατασταλτικών κυττάρων (CD38+MDSC), ρυθμιστικών Τ-λεμφοκυττάρων (CD38+T_{regs}) και Β-κυττάρων (CD38+B_{regs}) μειώνονται από προκαλούμενη από το daratumumab κυτταρική λύση. Τα Τ-λεμφοκύτταρα (CD3+, CD4+, και CD8+) είναι επίσης γνωστό ότι εκφράζουν τον CD38, ανάλογα με το στάδιο ανάπτυξης και το επίπεδο ενεργοποίησής τους. Σημαντική αύξηση του απόλυτου αριθμού των CD4+ και CD8+ Τ-λεμφοκυττάρων και των ποσοστών των λεμφοκυττάρων παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με daratumumab στο αίμα και στο μυελό των οστών. Επιπλέον, ο προσδιορισμός αλληλουχίας DNA του υποδοχέα των Τ-λεμφοκυττάρων

επαλήθευσε ότι η κλωνικότητα των Τ-λεμφοκυττάρων αυξήθηκε με τη θεραπεία με daratumumab, υποδεικνύοντας ανοσο-ρυθμιστικές επιδράσεις που μπορεί να συμβάλλουν στην κλινική ανταπόκριση.

Το daratumumab επήγαγε απόπτωση *in vitro* μετά από διαμεσολαβούμενη από Fc διασύνδεση. Επιπλέον, το daratumumab ρύθμισε την ενζυμική δράση της CD38 αναστέλλοντας τη δράση του ενζύμου κυκλάση και διεγείροντας την δράση της υδρολάσης. Η σημασία αυτών των *in vitro* επιδράσεων σε κλινικό περιβάλλον και οι επιπτώσεις στην αύξηση του όγκου δεν είναι καλά κατανοητές.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αριθμός φυσικών φονικών κυττάρων (NK) και Τ-λεμφοκυττάρων
Τα NK-κύτταρα είναι γνωστό ότι εκφράζουν υψηλά επίπεδα της CD38 και είναι επιρρεπή σε διαμεσολαβούμενη από το daratumumab κυτταρική λύση. Με τη θεραπεία με daratumumab παρατηρήθηκαν μειωμένοι απόλυτοι αριθμοί και ποσοστά των συνολικών NK-κυττάρων (CD16+CD56+) και των ενεργοποιημένων (CD16+CD56^{dim}) NK-κυττάρων στο περιφερικό ολικό αίμα και στο μυελό των οστών. Ωστόσο, τα αρχικά επίπεδα των NK-κυττάρων δεν παρουσίασαν συσχέτιση με την κλινική ανταπόκριση.

Ανοσογονικότητα

Σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα και AL αμυλοείδωση που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο daratumumab σε κλινικές μελέτες μονοθεραπείας και συνδυασμού, λιγότερο από 1% των ασθενών ανέπτυξε εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία αντισώματα κατά του daratumumab και 7 ασθενείς είχαν θετικό αποτέλεσμα σε έλεγχο για εξουδετερωτικά αντισώματα.

Σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα και AL αμυλοείδωση, η επίπτωση εμφανιζόμενων κατά τη θεραπεία μη εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά της rHuPH20 ήταν 8,9% (115/1.298) σε ασθενείς που έλαβαν είτεμονοθεραπεία με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX είτε συνδυασμό με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX και 1 ασθενής είχε θετικό αποτέλεσμα σε έλεγχο για εξουδετερωτικά αντισώματα. Τα αντισώματα κατά της rHuPH20 δεν φάνηκε να επηρεάζουν την έκθεση στο daratumumab. Η κλινική σημασία της ανάπτυξης αντισωμάτων κατά του daratumumab ή της rHuPH20 μετά από θεραπεία με το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX δεν είναι γνωστή.

Κλινική εμπειρία του διαλύματος DARZALEX για υποδόρια ένεση (υποδόριο σκεύασμα)

Μονοθεραπεία – υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα
Στη μελέτη MMY3012, μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη, φάσης III μελέτη μη κατωτερότητας, συγκρίθηκαν η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της θεραπείας με DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση (1.800 mg) έναντι του ενδοφλεβίως χορηγούμενου (16 mg/kg) daratumumab σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον 3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων ενός αναστολέα πρωτεασώματος (PI) και ενός ανοσορρυθμιστικού παράγοντα (IMiD) ή οι οποίοι ήταν διπλά ανθεκτικοί σε έναν PI και έναν IMiD. Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή εξέλιξης της νόσου.

Συνολικά, τυχαιοποιήθηκαν 522 ασθενείς: 263 στο σκέλος του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX και 259 στο σκέλος του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου στην έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 67 έτη (εύρος: 33-92 έτη), το 55% ήταν άντρες και το 78% ήταν Καυκάσιοι. Το διάμεσο σωματικό βάρος των ασθενών ήταν 73 kg (εύρος: 29-138 kg). Οι ασθενείς είχαν λάβει κατά μέσο όρο 4 προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Συνολικά, το 51% των ασθενών είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT), 100% των ασθενών είχαν λάβει στο παρελθόν PI και IMiD και οι περισσότεροι ασθενείς ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενη συστηματική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των PI και IMiD (49%).

Η μελέτη πέτυχε τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία του συνολικού ποσοστού ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με τα κριτήρια ανταπόκρισης IMWG (πίνακας 9) και της μέγιστης C_{trough} προ της δόσης την ημέρα 1 του κύκλου 3 (βλέπε παράγραφο 5.2).

Πίνακας 9: Κύρια αποτελέσματα από τη μελέτη MMY3012

	Υποδόριο daratumumab (N=263)	**Ενδοφλέβιο daratumumab (N=259)**
Κύριο καταληκτικό σημείο		
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)[a]	108 (41,1%)	96 (37,1%)
95% CI (%)	(35,1%, 47,3%)	(31,2%, 43,3%)
Αναλογία ποσοστών ανταπόκρισης (95% CI)[b]		1,11 (0,89, 1,37)
CR ή καλύτερη, n (%)	5 (1,9%)	7 (2,7%)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	45 (17,1%)	37 (14,3%)
Μερική ανταπόκριση (PR)	58 (22,1%)	52 (20,1%)
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία		
Ποσοστό σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων, n (%)[c]	33 (12,7%)	89 (34,5%)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, μήνες		
Διάμεση τιμή (95% CI)	5,59 (4,67, 7,56)	6,08 (4,67, 8,31)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)		0,99 (0,78, 1,26)

[a] Βάσει του πληθυσμού με πρόθεση θεραπείας.

[b] Τιμή p < 0,0001 από έλεγχο Farrington-Manning για την υπόθεση μη κατωτερότητας.

[c] Βάσει του πληθυσμού ασφάλειας. Τιμή p < 0,0001 από έλεγχο Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Squared.

Μετά από διάμεση παρακολούθηση 29,3 μηνών, η διάμεση OS ήταν 28,2 μήνες (95% CI: 22,8, NE) στο σκέλος του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX και 25,6 μήνες (95% CI: 22,1, NE) στο σκέλος του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab.

Τα αποτελέσματα για την ασφάλεια και την ανοχή, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με χαμηλότερο σωματικό βάρος, ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX και του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab.

Τα αποτελέσματα από το τροποποιημένο CTSQ, ένα ερωτηματολόγιο εκβάσεων που συμπληρώνεται από τον ασθενή και αξιολογεί την ικανοποίηση του ασθενούς, έδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX ανέφεραν μεγαλύτερη ικανοποίηση με τη θεραπεία τους σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab. Ωστόσο, οι ανοικτές μελέτες υπόκεινται σε συστηματικά σφάλματα.

Θεραπείες συνδυασμού στο πολλαπλούν μυέλωμα

Θεραπεία συνδυασμού με βορτεζομίμπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (VRd) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT)

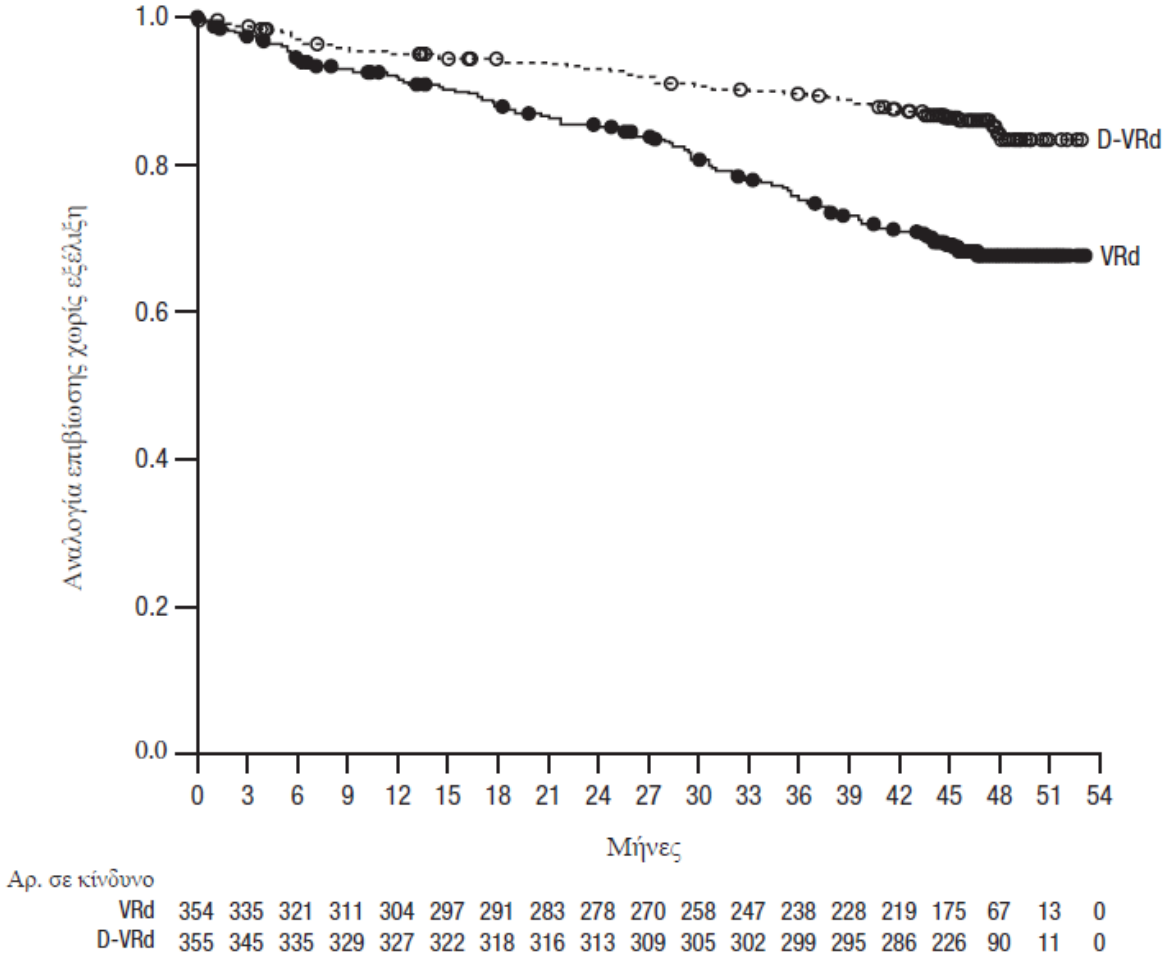
Η μελέτη MMY3014 ήταν μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, μελέτη φάσης III στην οποία συγκρίθηκε η θεραπεία εφόδου και εδραίωσης με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX (1.800 mg) σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (D-VRd), ακολουθούμενη από θεραπεία συντήρησης με DARZALEX σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη, με τη θεραπεία με βορτεζομίμπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (VRd), ακολουθούμενη από θεραπεία συντήρησης με λεναλιδομίδη, σε ασθενείς ηλικίας 70 ετών και κάτω, με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα που ήταν κατάλληλοι για ASCT έως την εμφάνιση τεκμηριωμένης εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Πριν από τη θεραπεία επιτρεπόταν μια σύντομη αγωγή έκτακτης ανάγκης με κορτικοστεροειδή (ισοδύναμο δεξαμεθαζόνης 40 mg/ημέρα για μέγιστο διάστημα 4 ημερών). Οι ασθενείς έλαβαν υποδόριο σκεύασμα DARZALEX (1.800 mg) το οποίο χορηγήθηκε υποδορίως μία φορά την εβδομάδα (ημέρες 1, 8, 15 και 22) για τους κύκλους 1-2 και εν συνεχεία μία φορά κάθε δύο εβδομάδες (ημέρες 1 και 15) για τους κύκλους 3-6. Ως θεραπεία συντήρησης (κύκλοι 7+), οι ασθενείς έλαβαν υποδόριο σκεύασμα DARZALEX (1.800 mg) μία φορά κάθε τέσσερις εβδομάδες. Οι ασθενείς

που πέτυχαν MRD αρνητικότητα η οποία διατηρήθηκε για τουλάχιστον 12 μήνες και είχαν λάβει θεραπεία συντήρησης για τουλάχιστον 24 μήνες διέκοψαν τη θεραπεία με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX (1.800 mg). Η βορτεζομίμπη χορηγήθηκε με υποδόρια (SC) ένεση σε δόση 1,3 mg/m^2 επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα για δύο εβδομάδες (ημέρες 1, 4, 8 και 11) επαναλαμβανόμενων κύκλων διάρκειας 28 ημερών (4 εβδομάδων) κύκλοι 1-6. Η λεναλιδομίδη χορηγήθηκε από στόματος στη δόση των 25 mg ημερησίως τις ημέρες 1 έως 21 κατά τη διάρκεια των κύκλων 1-6. Ως θεραπεία συντήρησης (κύκλοι 7+), οι ασθενείς έλαβαν 10 mg λεναλιδομίδης ημερησίως τις ημέρες 1-28 (συνεχόμενα) κάθε κύκλου έως την εμφάνιση τεκμηριωμένης εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η δεξαμεθαζόνη (από στόματος ή ενδοφλεβίως) χορηγήθηκε στη δόση των 40 mg τις ημέρες 1-4 και τις ημέρες 9-12 των κύκλων 1-6. Τις ημέρες ένεσης του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX (1.800 mg), η δόση της δεξαμεθαζόνης χορηγήθηκε από στόματος ή ενδοφλεβίως ως φαρμακευτικό προϊόν πριν από την ένεση. Οι προσαρμογές των δόσεων για τη βορτεζομίμπη, τη λεναλιδομίδη και τη δεξαμεθαζόνη πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης του παρασκευαστή.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 709 ασθενείς: 355 στο σκέλος D-VRd και 354 στο σκέλος VRd. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 60 έτη (εύρος: 31 έως 70 έτη). Η πλειοψηφία ήταν άνδρες (59%), το 64% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 0, το 31% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 1 και το 5% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2. Επιπλέον, το 51% είχαν νόσο σταδίου ISS I, το 34% είχαν νόσο σταδίου ISS II, το 15% είχαν νόσο σταδίου ISS III, το 75% είχαν τυπικό κυτταρογενετικό κίνδυνο, το 22% είχαν υψηλό κυτταρογενετικό κίνδυνο (del17p, t[4;14], t[14;16]), και το 3% είχαν ασαφή κυτταρογενετικό κίνδυνο.

Με διάμεση παρακολούθηση 47,5 μηνών, η πρωταρχική ανάλυση της PFS στη μελέτη MMY3014 κατέδειξε βελτίωση της PFS στο σκέλος D-VRd, συγκριτικά με το σκέλος VRd (HR=0,42, 95% CI: 0,30, 0,59, p<0,0001). Η διάμεση PFS δεν επετεύχθη σε κανένα από τα δύο σκέλη.

Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη μελέτη MMY3014



Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη MMY3014 παρουσιάζονται στον πίνακα 10 παρακάτω.

Πίνακας 10: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη MMY3014[a]

	D-VRd (n=355)	**VRd (n=354)**	**Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)[d]**
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)[a]	343 (96,6%)	332 (93,8%)	
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)	246 (69,3%)	158 (44,6%)	
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	66 (18,6%)	90 (25,4%)	
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	26 (7,3%)	68 (19,2%)	
Μερική ανταπόκριση (PR)	5 (1,4%)	16 (4,5%)	
CR ή καλύτερη (sCR+CR)	312 (87,9%)	248 (70,1%)	3,13 (2,11, 4,65)
95% CI (%)	(84,0%, 91,1%)	(65,0%, 74,8%)	
Τιμή p[b]			< 0,0001
Συνολικό ποσοστό MRD αρνητικότητας[a,c]	267 (75,2%)	168 (47,5%)	3,40 (2,47, 4,69)
95% CI (%)	(70,4%, 79,6%)	(42,2%, 52,8%)	
Τιμή p[b]			< 0,0001

D-VRd=daratumumab-βορτεζομίμπη-λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, VRd=βορτεζομίμπη-λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης

[a] Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας

[b] Τιμή p από το Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test

[c] Οι ασθενείς πέτυχαν τόσο MRD αρνητικότητα (όριο 10^{-5}) όσο και CR ή καλύτερη

[d] Χρησιμοποιείται μία Mantel-Haenszel εκτίμηση του κοινού λόγου πιθανοτήτων (common odds ratio) για τους διαστρωματωμένους πίνακες

Θεραπεία συνδυασμού με βορτεζομίμπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (VRd) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα, για τους οποίους δεν έχει προγραμματιστεί ASCT ως αρχική θεραπεία ή οι οποίοι είναι ακατάλληλοι για ASCT

Η μελέτη MMY3019 ήταν μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη φάσης III στην οποία συγκρίθηκε το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX (1.800 mg) σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (D-VRd) με τη θεραπεία με βορτεζομίμπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (VRd) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα για τους οποίους δεν είχε προγραμματιστεί ASCT ως αρχική θεραπεία ή οι οποίοι δεν ήταν κατάλληλοι για ASCT. Πριν από τη θεραπεία επιτρεπόταν μια σύντομη αγωγή έκτακτης ανάγκης με κορτικοστεροειδή (ισοδύναμο δεξαμεθαζόνης 40 mg/ημέρα για μέγιστο διάστημα 4 ημερών). Οι ασθενείς έλαβαν υποδόριο σκεύασμα DARZALEX (1.800 mg) το οποίο χορηγήθηκε υποδορίως μία φορά την εβδομάδα (ημέρες 1, 8 και 15) για τους κύκλους 1 έως 2 και εν συνεχεία μία φορά κάθε τρεις εβδομάδες για τους κύκλους 3 έως 8 και μία φορά κάθε τέσσερις εβδομάδες στον κύκλο 9 και εφεξής, έως την εμφάνιση τεκμηριωμένης εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η βορτεζομίμπη χορηγήθηκε με υποδόρια ένεση σε δόση 1,3 mg/m^2 επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα (ημέρες 1, 4, 8 και 11) επαναλαμβανόμενων κύκλων 21-ημερών (3 εβδομάδων), κύκλοι 1-8. Η λεναλιδομίδη χορηγήθηκε από στόματος στη δόση των 25 mg ημερησίως τις ημέρες 1 έως 14 κατά τη διάρκεια των κύκλων 1-8 και τις ημέρες 1-21 κατά τη διάρκεια του κύκλου 9 και εφεξής. Η δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε από στόματος σε δόση 20 mg τις ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 και 12 καθενός από τους κύκλους 1-8 διάρκειας 21 ημερών (3 εβδομάδων) και τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 κάθε κύκλου διάρκειας 28 ημερών (4 εβδομάδων) κατά τη διάρκεια του κύκλου 9 και εφεξής. Τις ημέρες ένεσης του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX (1.800 mg), η δόση της δεξαμεθαζόνης χορηγήθηκε από στόματος ή ενδοφλεβίως ως φαρμακευτική αγωγή πριν από την ένεση. Οι προσαρμογές των δόσεων για τη βορτεζομίμπη, τη λεναλιδομίδη και τη δεξαμεθαζόνη πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης του παρασκευαστή.

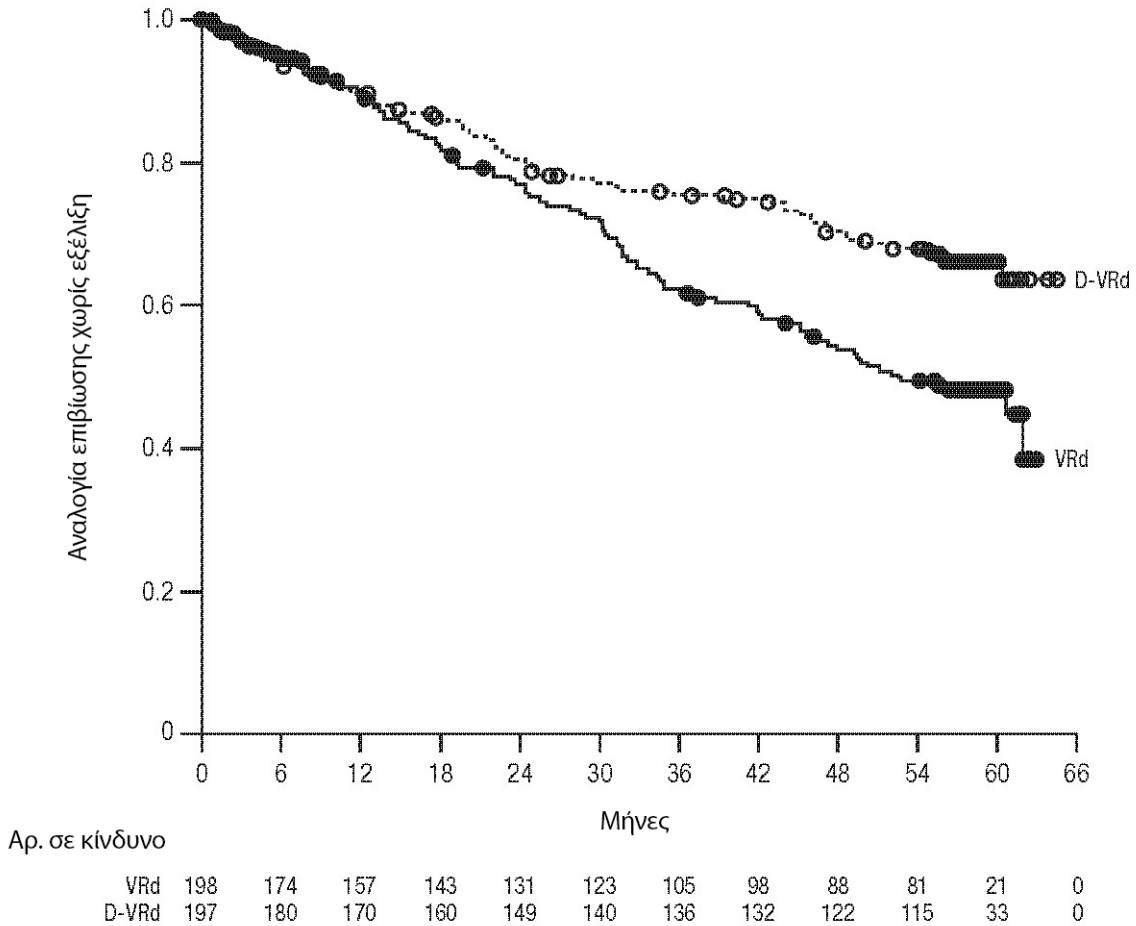
Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 395 ασθενείς: 197 στο σκέλος D-VRd και 198 στο σκέλος VRd. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 70 έτη (εύρος: 31 έως 80 έτη). Το πενήντα τοις εκατό ήταν άνδρες, το 39% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 0, το 51% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 1 και το 9% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2. Το δεκαοκτώ τοις εκατό ήταν ηλικίας κάτω των 70 ετών και ακατάλληλοι για μεταμόσχευση και το 27% ήταν ηλικίας κάτω των 70 ετών και σε αναβολή μεταμόσχευσης. Επιπλέον, το 34% είχαν νόσο σταδίου ISS I, το 38% είχαν νόσο σταδίου ISS II, το 28% είχαν νόσο σταδίου ISS III, το 75% είχαν τυπικό κυτταρογενετικό κίνδυνο, το 13% είχαν υψηλό κυτταρογενετικό κίνδυνο (del17p, t[4;14], t[14;16]) και το 11% είχαν ασαφή κυτταρογενετικό κίνδυνο.

Με διάμεση παρακολούθηση 22,3 μηνών, η πρωταρχική ανάλυση της MRD στη μελέτη MMY3019 κατέδειξε βελτίωση στο συνολικό ποσοστό MRD αρνητικότητας (με NGS 10^{-5} ή χαμηλότερο) για ασθενείς που πέτυχαν ανταπόκριση CR ή καλύτερη στο σκέλος D-VRd σε σύγκριση με το σκέλος VRd. Τα συνολικά ποσοστά MRD αρνητικότητας ήταν 53,3% (95% CI: 46,1, 60,4) στο σκέλος D-VRd και 35,4% (95% CI: 28,7, 42,4) στο σκέλος VRd (λόγος πιθανοτήτων [D-VRd έναντι VRd] 2,07 με 95% CI: 1,38, 3,10, p=0,0004).

Κατά τον χρόνο της πρωταρχικής ανάλυσης της MRD, παρατηρήθηκε βελτίωση στο συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης CR ή καλύτερης στο σκέλος D-VRd σε σύγκριση με το σκέλος VRd. Τα συνολικά ποσοστά ανταπόκρισης CR ή καλύτερης ήταν 76,6% (95% CI: 70,1, 82,4) στο σκέλος D-VRd και 59,1% (95% CI: 51,9, 66,0) στο σκέλος VRd (λόγος πιθανοτήτων [D-VRd έναντι VRd] 2,31, 95% CI: 1,48, 3,60, p=0,0002).

Με διάμεση παρακολούθηση 39 μηνών, μια ενδιάμεση ανάλυση της PFS στη Μελέτη MMY3019 κατέδειξε βελτίωση της PFS στο σκέλος D-VRd σε σύγκριση με το σκέλος VRd (HR=0,61, 95% CI: 0,42, 0,90, p=0,0104). Η διάμεση PFS δεν είχε επιτευχθεί σε κανένα από τα δύο σκέλη. Με πιο ώριμα δεδομένα PFS στην τελική ανάλυση της PFS, η επίδραση της θεραπείας για την PFS ήταν βελτιωμένη με λόγο κινδύνου 0,57 (95% CI: 0,41, 0,79). Η διάμεση PFS δεν είχε επιτευχθεί στο σκέλος D-VRd και ήταν 52,6 μήνες στο σκέλος VRd.

Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στην τελική ανάλυση στη μελέτη MMY3019



Κατά τον χρόνο της ενδιάμεσης ανάλυσης της PFS, παρατηρήθηκε βελτίωση στο ποσοστό της διατηρούμενης για 1 έτος MRD αρνητικότητας (με NGS 10^{-5} ή χαμηλότερο) για ασθενείς που πέτυχαν ανταπόκριση CR ή καλύτερη στο σκέλος D-VRd σε σύγκριση με το σκέλος VRd. Τα ποσοστά διατηρούμενης MRD αρνητικότητας ήταν 42,6% (95% CI: 35,6, 49,9) στο σκέλος D-VRd και 25,3% (95% CI: 19,4, 31,9) στο σκέλος VRd (λόγος πιθανοτήτων [D-VRd έναντι VRd] 2,18 με 95% CI: 1,42, 3,34, p=0,0003).

Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη Μελέτη MMY3019 παρουσιάζονται στον πίνακα 11 παρακάτω.

Πίνακας 11: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από την τελική ανάλυση PFS της μελέτης MMY3019[a]

	D-VRd (n=197)	**VRd (n=198)**
Συνολικό ποσοστό MRD αρνητικότητας[b]	120 (60,9%)	78 (39,4%)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)[c]	2,37 (1,58, 3,55)	
Ποσοστό διατηρούμενης MRD αρνητικότητας[d]	96 (48,7%)	52 (26,3%)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)[c]	2,63 (1,73, 4,00)	

Συνολική ανταπόκριση CR ή καλύτερη (sCR+CR)	160 (81,2%)	122 (61,6%)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)[c]	2,73 (1,71, 4,34)	
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)[a]	191 (97,0%)	184 (92,9%)
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)	128 (65,0%)	88 (44,4%)
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	32 (16,2%)	34 (17,2%)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	23 (11,7%)	50 (25,3%)
Μερική ανταπόκριση (PR)	8 (4,1%)	12 (6,1%)

D-VRd=daratumumab-βορτεζομίμπη-λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, VRd=βορτεζομίμπη-λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης

[a] Βάσει του πληθυσμού με πρόθεση θεραπείας, διάμεση παρακολούθηση 59 μηνών

[b] Οι ασθενείς πέτυχαν τόσο MRD αρνητικότητα (όριο 10^{-5} ή χαμηλότερο) όσο και CR ή καλύτερη

[c] Χρησιμοποιείται μία Mantel-Haenszel εκτίμηση του κοινού λόγου για τους διαστρωματωμένους πίνακες. Οι παράγοντες διαστρωμάτωσης είναι: Σταδιοποίηση κατά ISS (I, II, III), ηλικία/καταλληλότητα για μεταμόσχευση (ηλικία < 70 ετών ακατάλληλοι, ή ηλικία< 70 ετών και άρνηση για μεταμόσχευση, ή ηλικία ≥ 70 ετών) σύμφωνα με την τυχαιοποίηση. Λόγος πιθανοτήτων > 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για τη D-VRd.

[d] Ως διατηρούμενη MRD αρνητικότητα ορίζεται η MRD αρνητικότητα που επιβεβαιώνεται από χρονική απόσταση τουλάχιστον 1 έτους χωρίς MRD θετικότητα ενδιαμέσως.

Θεραπείες συνδυασμού στο πολλαπλούν μυέλωμα

Η MMY2040 ήταν μία ανοικτή μελέτη αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX 1.800 mg:

- σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (D-VMP) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα (ΠΜ) που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση. Η βορτεζομίμπη χορηγήθηκε με υποδόρια ένεση σε δόση 1,3 mg/m^2 επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα τις εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για τον πρώτο κύκλο 6 εβδομάδων (κύκλος 1, 8 δόσεις), ακολουθούμενη από χορηγήσεις μία φορά την εβδομάδα τις εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για οκτώ επιπλέον κύκλους των 6 εβδομάδων (κύκλοι 2-9, 4 δόσεις ανά κύκλο). Η μελφαλάνη στη δόση των 9 mg/m^2 και η πρεδνιζόνη στη δόση των 60 mg/m^2 χορηγήθηκαν από στόματος τις ημέρες 1 έως 4 των εννέα κύκλων διάρκειας 6 εβδομάδων (κύκλοι 1-9). Το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.
- σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (D-Rd) σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΠΜ. Η λεναλιδομίδη (25 mg άπαξ ημερησίως από στόματος τις ημέρες 1-21 σε επαναλαμβανόμενους κύκλους των 28 ημερών [4 εβδομάδων]) χορηγήθηκε με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης 40 mg/εβδομάδα (ή μειωμένη δόση 20 mg/εβδομάδα για ασθενείς ηλικίας > 75 ετών ή ΔΜΣ < 18,5). Το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.
- σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (D-VRd) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν ΠΜ που είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση. Η βορτεζομίμπη χορηγήθηκε με υποδόρια ένεση σε δόση 1,3 mg/m^2 επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα τις εβδομάδες 1 και 2. Η λεναλιδομίδη χορηγήθηκε από στόματος στη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως τις ημέρες 1-14. Η χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε στη δόση των 40 mg/εβδομάδα σε κύκλους των 3 εβδομάδων. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας ήταν 4 κύκλοι.

Συνολικά, εντάχθηκαν 199 ασθενείς (D-VMP: 67, D-Rd: 65, D-VRd: 67). Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα προσδιορίστηκαν με ηλεκτρονικό αλγόριθμο χρησιμοποιώντας τα κριτήρια της IMWG. Η μελέτη πέτυχε το κύριο καταληκτικό σημείο του ORR για τα D-VMP και D-Rd και το κύριο καταληκτικό σημείο της VGPR ή καλύτερης για το D-VRd (βλέπε πίνακα 12).

Πίνακας 12: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη MMY2040

	D-VMP (n=67)	**D-Rd (n=65)**	**D-VRd (n=67)**
Συνολική ανταπόκριση (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%)
Αυστηρά πλήρης ανταπόκριση (sCR)	13 (19,4%)	12 (18,5%)	6 (9,0%)
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	19 (28,4%)	13 (20,0%)	5 (7,5%)

Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	20 (29,9%)	26 (40,0%)	37 (55,2%)
Μερική ανταπόκριση (PR)	8 (11,9%)	10 (15,4%)	17 (25,4%)
VGPR ή καλύτερη (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-βορτεζομίμπη-μελφαλάνη-πρεδνιζόνη, D-Rd= Daratumumab-λεναλιδομίδη, δεξαμεθαζόνη, D-VRd=Daratumumab-βορτεζομίμπη-λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, Daratumumab=υποδόριο σκεύασμα DARZALEX, CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

[a] Βάσει των ασθενών που έλαβαν θεραπεία.

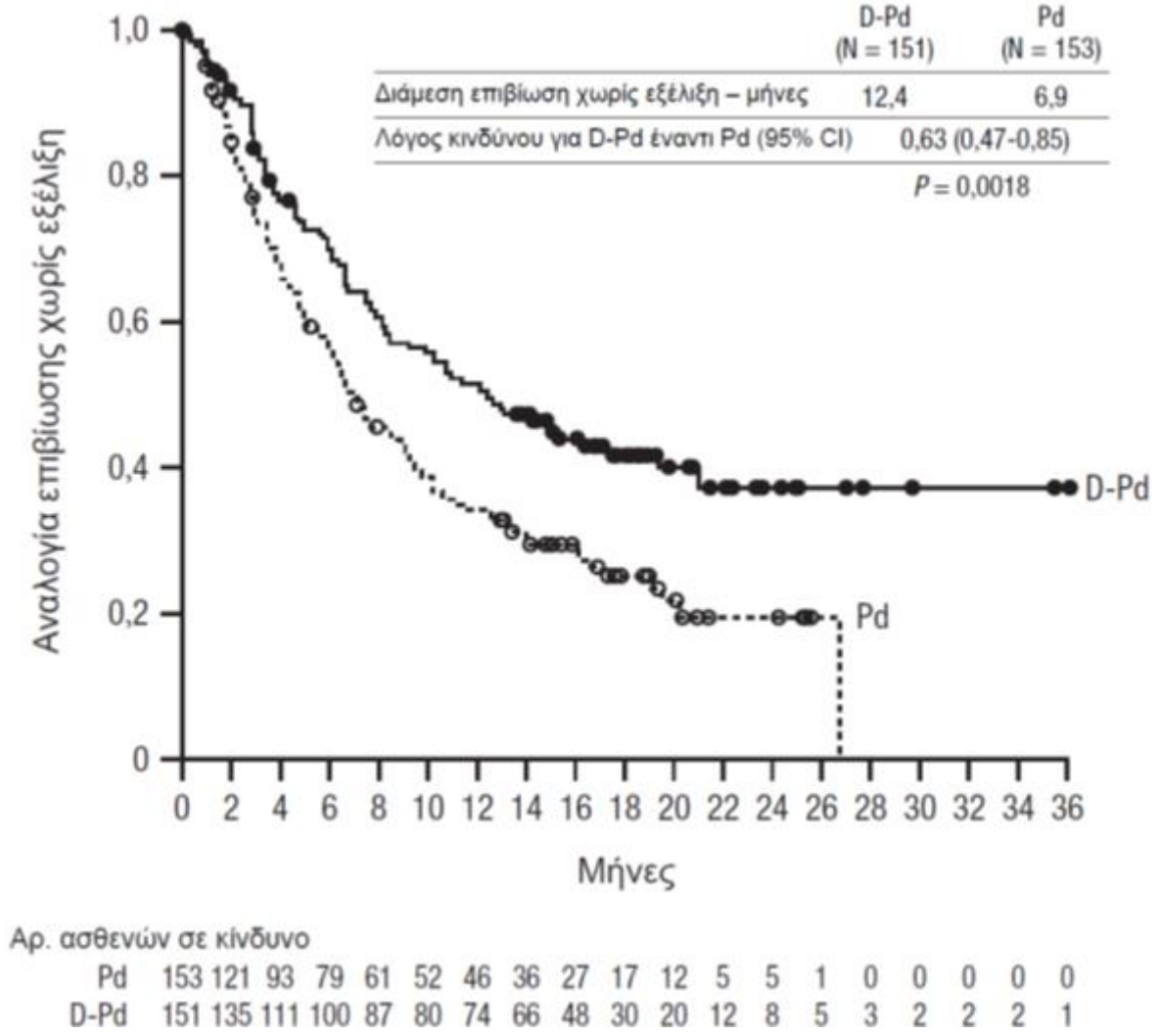
Θεραπεία συνδυασμού με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Pd)

Η μελέτη MMY3013 ήταν μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, μελέτη φάσης III στην οποία συγκρίθηκε η θεραπεία με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX (1.800 mg) σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (D-Pd) με τη θεραπεία με πομαλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (Pd) σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμή θεραπείας με λεναλιδομίδη και έναν αναστολέα πρωτεασώματος (PI). Η πομαλιδομίδη (4 mg από στόματος μία φορά την ημέρα τις ημέρες 1-21 επαναλαμβανόμενων κύκλων θεραπείας διάρκειας 28 ημερών [4 εβδομάδων]) χορηγήθηκε μαζί με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης 40 mg/εβδομάδα από στόματος ή ενδοφλεβίως (ή μειωμένη δόση 20 mg/εβδομάδα για ασθενείς ηλικίας > 75 ετών). Τις ημέρες χορήγησης του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX, 20 mg από τη δόση της δεξαμεθαζόνης χορηγούνταν ως φαρμακευτικόπροϊόν πριν από τη χορήγηση και τα υπόλοιπα χορηγούνταν την επόμενη ημέρα της χορήγησης. Για τους ασθενείς που λάμβαναν μειωμένη δόση δεξαμεθαζόνης, ολόκληρη η δόση των 20 mg χορηγούνταν ως φαρμακευτικόπροϊόν πριν από τη χορήγηση του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX. Οι προσαρμογές των δόσεων για την πομαλιδομίδη και τη δεξαμεθαζόνη πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης του παρασκευαστή. Η θεραπεία συνεχίστηκε και στα δύο σκέλη έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 304 ασθενείς: 151 στο σκέλος D-Pd και 153 στο σκέλος Pd. Οι ασθενείς με τεκμηριωμένες αποδείξεις εξέλιξης της νόσου με το τελευταίο σχήμα ή μετά από αυτό συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Οι ασθενείς που είχαν εξάνθημα ≥ βαθμού 3 κατά την προηγούμενη θεραπεία αποκλείστηκαν, σύμφωνα με την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πομαλιδομίδης. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 67 έτη (εύρος 35 έως 90 έτη), το 18% ήταν ≥ 75 ετών, το 53% ήταν άνδρες και το 89% ήταν Καυκάσιοι. Ο διάμεσος αριθμός των προηγούμενων γραμμών θεραπείας που είχαν λάβει οι ασθενείς ήταν 2. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με έναν αναστολέα πρωτεασώματος (PI) και λεναλιδομίδη και το 56% των ασθενών είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (ASCT). Ενενήντα έξι τοις εκατό (96%) των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με βορτεζομίμπη. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη (80%), σε έναν PI (48%) ή σε έναν ανοσορρυθμιστικό παράγοντα και σε έναν PI (42%). Το έντεκα τοις εκατό των ασθενών είχαν λάβει 1 προηγούμενη γραμμή θεραπείας. Όλοι ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη και το 32,4% ήταν ανθεκτικοί τόσο στη λεναλιδομίδη όσο και σε έναν PI. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Πολλαπλούν Μυέλωμα (IMWG).

Με διάμεση παρακολούθηση 16,9 μηνών, η πρωταρχική ανάλυση της PFS στη μελέτη MMY3013 έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στο σκέλος D-Pd σε σύγκριση με το σκέλος Pd. Η διάμεση PFS ήταν 12,4 μήνες στο σκέλος D-Pd και 6,9 στο σκέλος Pd (HR [95% CI]: 0,63 [0,47, 0,85], p-τιμή = 0,0018), που αντιπροσωπεύει μια μείωση κατά 37% του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με D-Pd έναντι Pd.

Εικόνα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη μελέτη MMY3013



Πραγματοποιήθηκε μια επιπλέον προγραμματισμένη ανάλυση παρακολούθησης του OS μετά από διάμεση παρακολούθηση 39,6 μηνών. Σε ωριμότητα OS 57%, η διάμεση OS ήταν 34,4 μήνες στο σκέλος D-Pd και 23,7 μήνες στο σκέλος Pd (HR [95% CI]: 0,82 [0,61, 1,11]).

Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη MMY3013 παρουσιάζονται στον πίνακα 13 παρακάτω.

Πίνακας 13: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη MMY3013[a]

	D-Pd (n=151)	**Pd (n=153)**
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)[a]	104 (68,9%)	71 (46,4%)
Τιμή p[b]	< 0,0001	
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)	14 (9,3%)	2 (1,3%)
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	23 (15,2%)	4 (2,6%)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	40 (26,5%)	24 (15,7%)
Μερική ανταπόκριση (PR)	27 (17,9%)	41 (26,8%)
Ποσοστό MRD αρνητικότητας[c] n(%)	13 (8,7%)	3 (2,0%)
95% CI (%)	(4,7%, 14,3%)	(0,4%, 5,6%)
Τιμή p[d]	0,0102	

D-Pd=daratumumab-πομαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, Pd=πομαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

[a] Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας.

[b] Τιμή p από έλεγχο Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared με προσαρμογή ως προς παράγοντες διαστρωμάτωσης.

[c] Ποσοστό MRD αρνητικότητας βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας και όριο 10^{-5}.

[d] Τιμή p από το Fisher's exact test.

Στους ανταποκριθέντες, ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1 μήνας (εύρος: 0,9 έως 9,1 μήνες) στην ομάδα D-Pd και 1,9 μήνες (εύρος: 0,9 έως 17,3 μήνες) στην ομάδα Pd. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης δεν επετεύχθη στην ομάδα D-Pd (εύρος: 1 έως 34,9+ μήνες) και ήταν 15,9 μήνες (εύρος: 1+ έως 24,8 μήνες) στην ομάδα Pd.

Θεραπεία συνδυασμού με βορτεζομίμπη, κυκλοφωσφαμίδη και δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση

Στη μελέτη AMY3001, μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, μελέτη φάσης III, συγκρίθηκε η θεραπεία με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX (1.800 mg) σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, κυκλοφωσφαμίδη και δεξαμεθαζόνη (D-VCd) με τη θεραπεία μόνο με βορτεζομίμπη, κυκλοφωσφαμίδη και δεξαμεθαζόνη (VCd) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα συστηματική AL αμυλοείδωση. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση το Σύστημα Καρδιακής Σταδιοποίησης για την AL αμυλοείδωση, τις χώρες που κατά κανόνα προσφέρουν αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (ASCT) για τους ασθενείς με AL αμυλοείδωση, καθώς και τη νεφρική λειτουργία.

Όλοι οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη AMY3001 είχαν νεοδιαγνωσθείσα AL αμυλοείδωση με τουλάχιστον ένα προσβεβλημένο όργανο, μετρήσιμη αιματολογική νόσο, καρδιακό στάδιο I-IIIA (με βάση την Ευρωπαϊκή Τροποποίηση του καρδιακού σταδίου Mayo 2004) και κατηγορία I-IIIA κατά NYHA. Οι ασθενείς με κατηγορία IIIB και IV κατά NYHA αποκλείστηκαν.

Η βορτεζομίμπη (υποδορίως χορηγούμενη, σε δόση 1,3 mg/m^2 επιφάνειας σώματος), η κυκλοφωσφαμίδη (από στόματος ή ενδοφλεβίως χορηγούμενη, σε δόση 300 mg/m^2 επιφάνειας σώματος, μέγιστη δόση 500 mg), και η δεξαμεθαζόνη (από στόματος ή ενδοφλεβίως χορηγούμενη, σε δόση 40 mg ή σε μειωμένη δόση 20 mg για ασθενείς ηλικίας > 70 ετών ή με δείκτη μάζας σώματος [BMI] < 18,5 ή εκείνους που έχουν υπογκαιμία, ανεπαρκώς ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη ή προηγούμενη δυσανεξία σε θεραπεία με στεροειδή) χορηγήθηκαν εβδομαδιαία τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 επαναλαμβανόμενων κύκλων θεραπείας διάρκειας 28 ημερών [4 εβδομάδων]. Τις ημέρες χορήγησης του DARZALEX, 20 mg από τη δόση της δεξαμεθαζόνης χορηγούνταν ως φαρμακευτικόπροϊόν πριν από τη χορήγηση και τα υπόλοιπα χορηγούνταν την επόμενη ημέρα της χορήγησης του DARZALEX. Η βορτεζομίμπη, η κυκλοφωσφαμίδη και η δεξαμεθαζόνη χορηγούνταν για έξι κύκλους 28 ημερών [4 εβδομάδων] και στα δύο σκέλη θεραπείας, ενώ η θεραπεία με DARZALEX συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, την έναρξη επακόλουθης θεραπείας ή για ένα μέγιστο αριθμό 24 κύκλων (~2 έτη) από την πρώτη δόση της θεραπείας της μελέτης. Προσαρμογές των δόσεων για τη βορτεζομίμπη, την κυκλοφωσφαμίδη και τη δεξαμεθαζόνη πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης του παρασκευαστή.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 388 ασθενείς: 195 στο σκέλος D-VCd και 193 στο σκέλος VCd. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η πλειοψηφία (79%) των ασθενών είχε νόσο ελεύθερων λ-ελαφρών αλύσεων. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 64 έτη (εύρος: 34 έως 87), το 47% ήταν ≥ 65 ετών, το 58% ήταν άνδρες, το 76% Καυκάσιοι, το 17% Ασιάτες και το 3% Αφροαμερικανοί, το 23% είχε AL αμυλοείδωση Κλινικού Καρδιακού σταδίου I, το 40% είχε στάδιο II, το 35% είχε στάδιο IIIA και το 2% είχε στάδιο IIIB. Όλοι οι ασθενείς είχαν ένα ή περισσότερα προσβεβλημένα όργανα και ο διάμεσος αριθμός εμπλεκομένων οργάνων ήταν 2 (εύρος: 1-6) και το 66% των ασθενών είχε εμπλοκή 2 ή περισσότερων οργάνων. Η εμπλοκή ζωτικών οργάνων ήταν: 71% καρδιακή, 59% νεφρική και 8% ηπατική. Οι ασθενείς με αισθητική περιφερική νευροπάθεια βαθμού 2 ή επώδυνη περιφερική νευροπάθεια βαθμού 1 αποκλείστηκαν. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό αιματολογικής πλήρους ανταπόκρισης (HemCR) όπως προσδιορίζεται με την αξιολόγηση Ανεξάρτητης Επιτροπής Αξιολόγησης με βάση Διεθνή Κριτήρια Ομοφωνίας. Η μελέτη AMY3001

κατέδειξε βελτίωση της HemCR στο σκέλος D-VCd σε σύγκριση με το σκέλος VCd. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον πίνακα 14.

Πίνακας 14: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη AMY3001[a]

	D-VCd (n=195)	**VCd (n=193)**	**Τιμή p**
Αιματολογική πλήρης ανταπόκριση (HemCR), n (%)	104 (53,3%)	35 (18,1%)	< 0,0001[b]
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR), n (%)	49 (25,1%)	60 (31,1%)	
Μερική ανταπόκριση (PR), n (%)	26 (13,3%)	53 (27,5%)	
Αιματολογική VGPR ή καλύτερη (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5%)	95 (49,2%)	< 0,0001[b]
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου με επιδείνωση σε μείζον όργανο (MOD-PFS), Λόγος κινδύνου με 95% CI[c]	0,58 (0,36, 0,93)		0,0211[d]

D-VCd=daratumumab-βορτεζομίμπη-κυκλοφωσφαμίδη-δεξαμεθαζόνη, VCd=βορτεζομίμπη-κυκλοφωσφαμίδη-δεξαμεθαζόνη.

[a] Όλα τα αποτελέσματα από την προγραμματισμένη ανάλυση μετά από διάμεση παρακολούθηση 11,4 μηνών βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας.

[b] Τιμή p από έλεγχο Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared.

[c] Η MOD-PFS ορίζεται ως αιματολογική εξέλιξη, επιδείνωση σε μείζον όργανο (στην καρδιά ή στους νεφρούς) ή θάνατος.

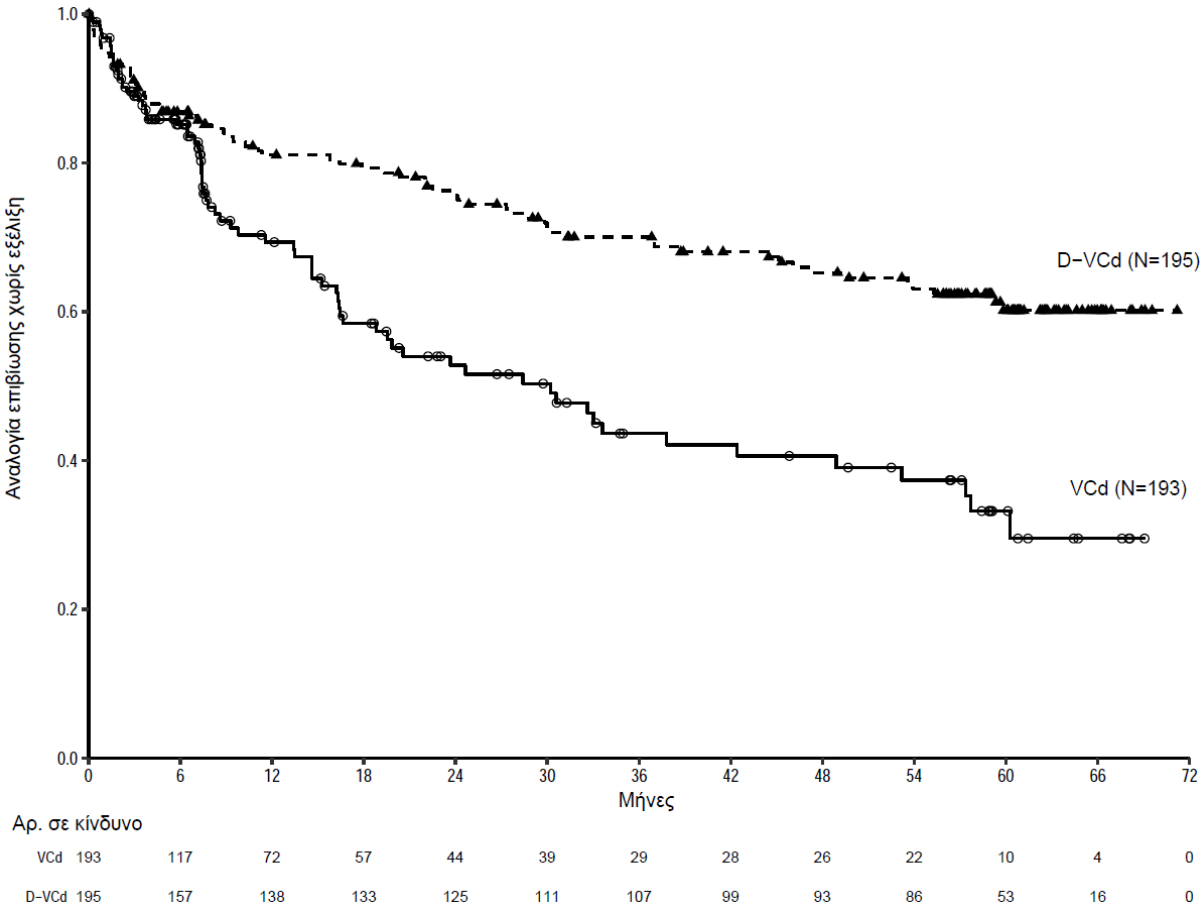
[d] Ονομαστική τιμή p από log-rank test με αντίστροφη στάθμιση της πιθανότητας αποκοπής.

Με διάμεση παρακολούθηση 11,4 μηνών, στους ανταποκριθέντες, ο διάμεσος χρόνος έως την HemCR ήταν 60 ημέρες (εύρος: 8 έως 299 ημέρες) στην ομάδα D-VCd και 85 ημέρες (εύρος: 14 έως 340 ημέρες) στην ομάδα VCd. Ο διάμεσος χρόνος έως την VGPR ή καλύτερη ήταν 17 ημέρες (εύρος: 5 έως 336 ημέρες) στην ομάδα D-VCd και 25 ημέρες (εύρος: 8 έως 171 ημέρες) στην ομάδα VCd. Η διάμεση διάρκεια της HemCR δεν επιτεύχθηκε σε κανένα από τα δύο σκέλη.

Μετά από διάμεση παρακολούθηση 61,4 μηνών, τα συνολικά ποσοστά HemCR ήταν 59,5% (95% CI: 52,2, 66,4) στην ομάδα D-VCd και 19,2% (95% CI: 13,9, 25,4) στην ομάδα VCd (λόγος πιθανοτήτων [D-VCd έναντι VCd] 6,03 με 95% CI: 3,80, 9,58).

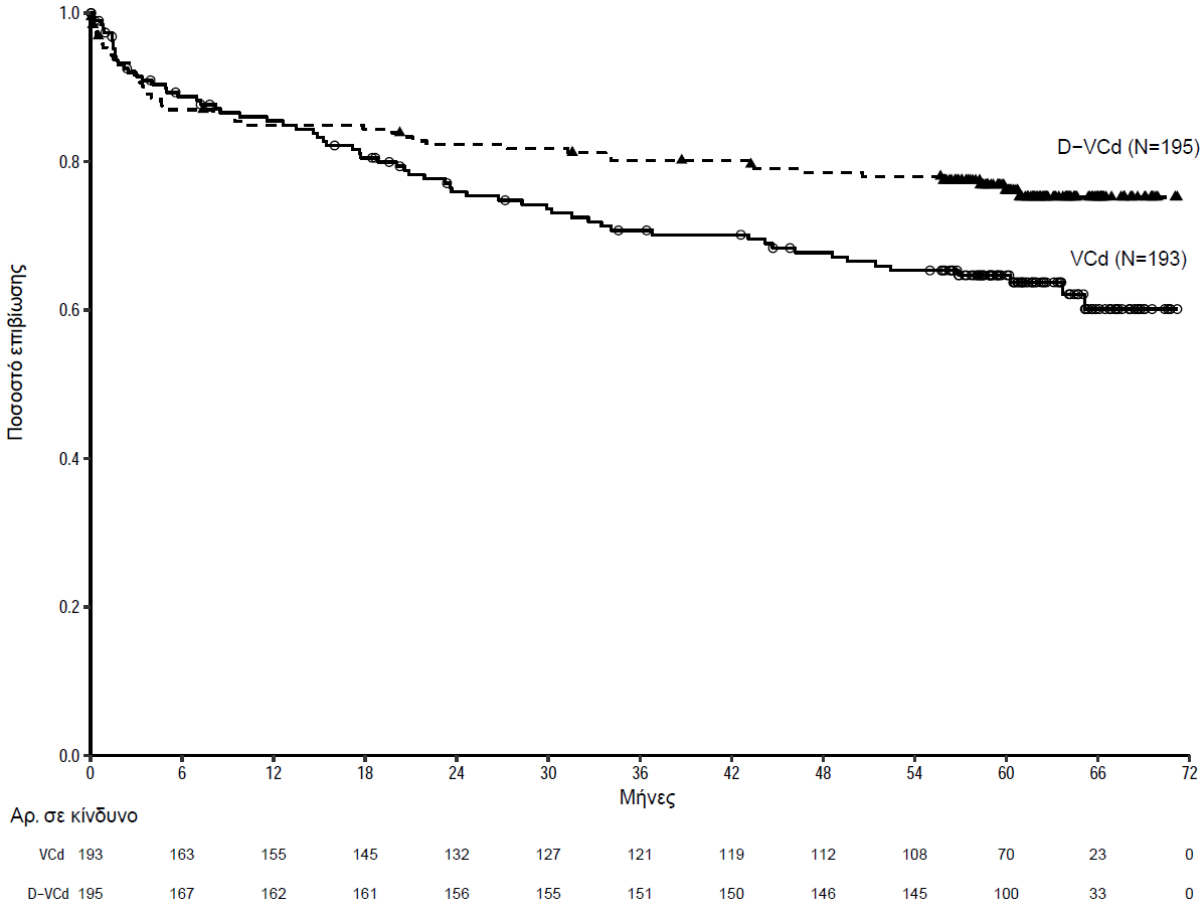
Τα αποτελέσματα από μία ανάλυση της MOD-PFS μετά από διάμεση παρακολούθηση 61,4 μηνών έδειξαν βελτίωση στην MOD-PFS για ασθενείς στην ομάδα D-VCd σε σύγκριση με την ομάδα VCd. Ο λόγος κινδύνου (HR) για την MOD-PFS ήταν 0,44 (95% CI: 0,31, 0,63) και η τιμή p ήταν <0,0001. Η διάμεση MOD-PFS δεν επετεύχθηκε στο σκέλος D-VCd και ήταν 30,2 μήνες στο σκέλος VCd. Το εκτιμώμενο ποσοστό κατά Kaplan-Meier της MOD-PFS στους 60 μήνες ήταν 60% (95% CI: 52, 67) στο σκέλος D-VCd και ήταν 33% (95% CI: 23, 44) στο σκέλος VCd.

Εικόνα 4: Καμπύλη Kaplan-Meier της MOD-PFS στη μελέτη AMY3001



Μετά από διάμεση παρακολούθηση 61,4 μηνών, παρατηρήθηκαν συνολικά 112 θάνατοι [n=46 (23,6%) στην ομάδα D-VCd έναντι n=66 (34,2%) στην ομάδα VCd]. Η διάμεση OS δεν επιτεύχθηκε σε κανένα από τα δύο σκέλη. Ωστόσο, ο HR για την OS ήταν 0,62 (95% CI: 0,42, 0,90) και η τιμή p ήταν 0,0121. Το ποσοστό της OS στους 60 μήνες ήταν 76% (95% CI: 69, 82) στο σκέλος D-VCd και ήταν 65% (95% CI: 57, 71) στο σκέλος VCd.

Εικόνα 5: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS στη μελέτη AMY3001



<u>Κλινική εμπειρία με το daratumumab πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (ενδοφλέβιο σκεύασμα)</u>

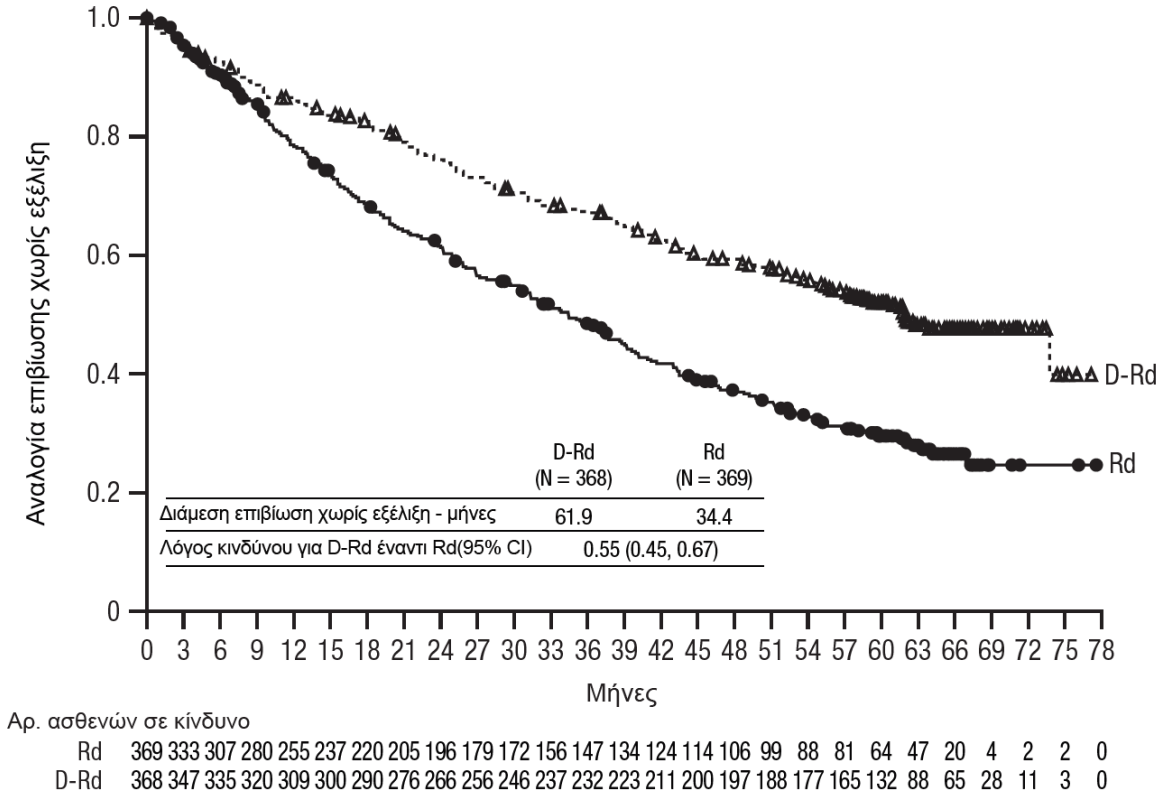
<u>Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα</u>
Θεραπεία συνδυασμού με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
Στη μελέτη MMY3008, μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, φάσης III μελέτη, συγκρίθηκε η θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab 16 mg/kg σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (DRd) με τη θεραπεία με λεναλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (Rd) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα. Η λεναλιδομίδη (25 mg άπαξ ημερησίως από στόματος τις ημέρες 1-21 επαναλαμβανόμενων κύκλων θεραπείας διάρκειας 28 ημερών [4 εβδομάδων]) χορηγήθηκε μαζί με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης 40 mg/εβδομάδα από στόματος ή ενδοφλεβίως (ή μειωμένη δόση 20 mg/εβδομάδα για ασθενείς άνω των 75 ετών ή με δείκτη μάζας σώματος [BMI] < 18,5). Τις ημέρες έγχυσης του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab, η δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε ως φαρμακευτικό προϊόν προ της έγχυσης. Έγιναν προσαρμογές της δόσης για τη λεναλιδομίδη και τη δεξαμεθαζόνη σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης του παρασκευαστή. Η θεραπεία συνεχίστηκε και στα δύο σκέλη έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 737 ασθενείς: 368 στο σκέλος DRd και 369 στο σκέλος Rd. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 73 έτη (εύρος: 45-90) και το 44% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Η πλειοψηφία ήταν λευκοί (92%), άνδρες (52%), το 34% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης 0 κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), το 49,5% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης 1 κατά ECOG και το 17% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης ≥ 2 κατά ECOG. Το 27% των ασθενών είχαν νόσο σταδίου I σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS), το 43% είχαν νόσο σταδίου II κατά ISS και το 29% είχαν νόσο

σταδίου III κατά ISS. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Πολλαπλούν Μυέλωμα (IMWG) και τη συνολική επιβίωση (OS).

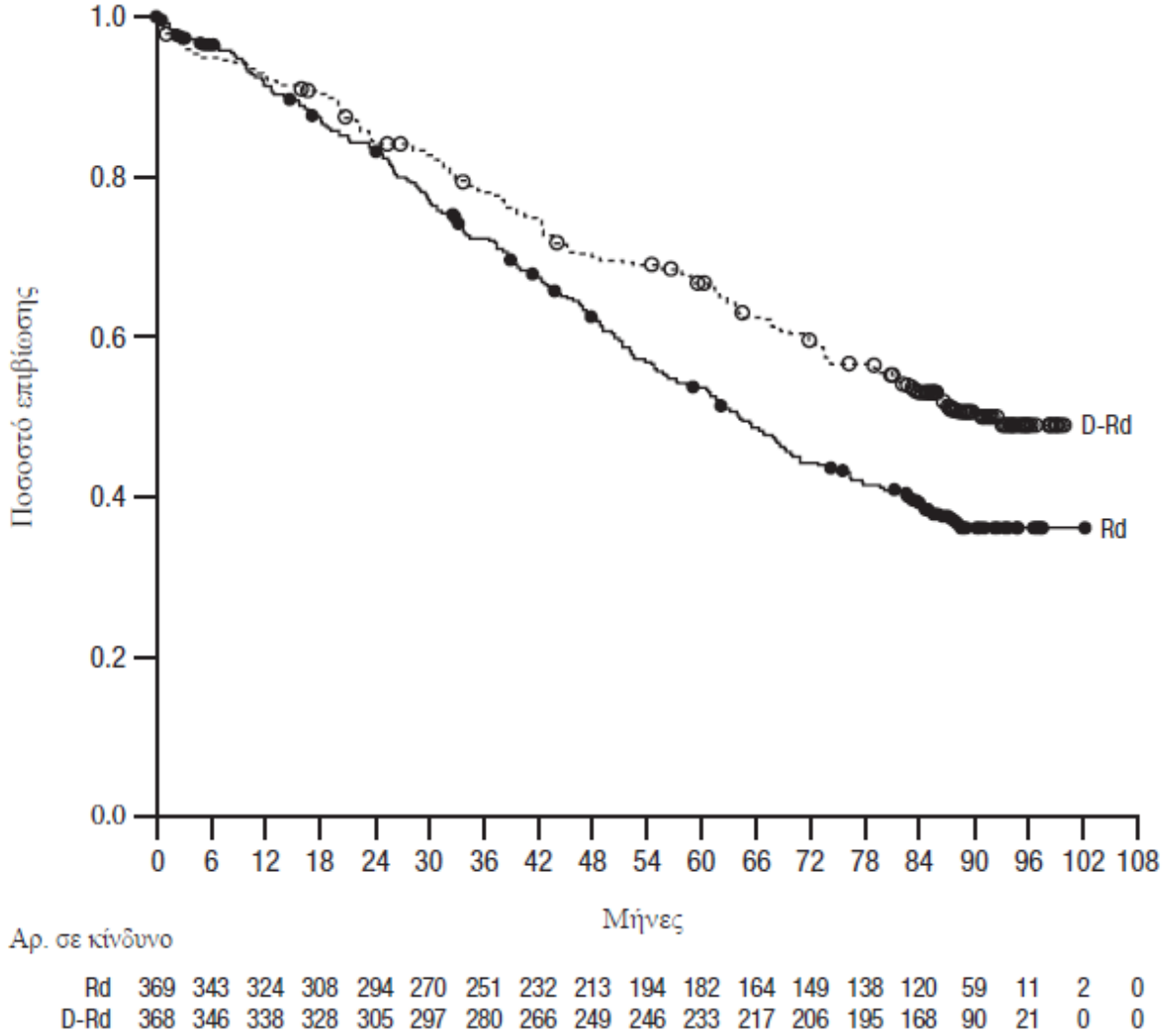
Με διάμεση παρακολούθηση 28 μηνών, η πρωταρχική ανάλυση της PFS στη μελέτη MMY3008 έδειξε βελτίωση στο σκέλος DRd σε σύγκριση με το σκέλος Rd. Η διάμεση PFS δεν επετεύχθη στο σκέλος DRd και ήταν 31,9 μήνες στο σκέλος Rd (HR=0,56, 95% CI: 0,43, 0,73, p < 0,0001), το οποίο αντιπροσωπεύει μείωση κατά 44% του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DRd. Τα αποτελέσματα μιας επικαιροποιημένης ανάλυσης της PFS μετά από διάμεση παρακολούθηση 64 μηνών συνέχισαν να δείχνουν βελτίωση στην PFS για ασθενείς στο σκέλος DRd σε σύγκριση με το σκέλος Rd. Η διάμεση PFS ήταν 61,9 μήνες στο σκέλος DRd και 34,4 μήνες στο σκέλος Rd (HR=0,55, 95% CI: 0,45, 0,67).

Εικόνα 6: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη μελέτη MMY3008



Με διάμεση παρακαλούθηση 56 μηνών, το σκέλος DRd επέδειξε πλεονέκτημα ως προς την OS έναντι του σκέλους Rd (HR=0,68, 95% CI: 0,53, 0,86; p=0.0013).Τα αποτελέσματα μιας επικαιροποιημένης ανάλυσης της OS μετά από μία διάμεση παρακολούθηση 89 μηνών συνέχισαν να δείχνουν βελτίωση στην OS για ασθενείς στο σκέλος DRd σε σύγκριση με το σκέλος Rd. Η διάμεση OS ήταν 90,3 μήνες στο σκέλος DRd και 64,1 μήνες στο σκέλος Rd (HR=0,67, 95% CI: 0,55, 0,82).

Εικόνα 7: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS στη μελέτη MMY3008



Περισσότερα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη MMY3008 παρουσιάζονται στον πίνακα 15 παρακάτω.

Πίνακας 15: Επιπλέον δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη MMY3008[a]

	DRd (n=368)	**Rd (n=369)**
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)[a]	342 (92,9%)	300 (81,3%)
Τιμή p[b]	< 0,0001	
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Μερική ανταπόκριση (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR ή καλύτερη (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
Τιμή p[b]	< 0,0001	
VGPR ή καλύτερη (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
Τιμή p[b]	< 0,0001	
Ποσοστό MRD αρνητικότητας[a,c] n(%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95% CI (%)	(19,9%, 28,9%)	(4,9%, 10,5%)
Λόγος πιθανοτήτων με 95% CI[d]	4,04 (2,55, 6,39)	
Τιμή p[e]	< 0,0001	

DRd=daratumumab-λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, Rd=λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

[a] Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας.

[b] Τιμή p από το Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

[c] Βάσει ορίου 10^{-5}.

[d] Χρησιμοποιείται μία Mantel-Haenszel εκτίμηση του λόγου πιθανοτήτων για τους μη διαστρωματωμένους πίνακες. Ένας λόγος πιθανοτήτων > 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για το DRd.

[e] Τιμή p από το Fisher's exact test.

Στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1,05 μήνες (εύρος: 0,2 έως 12,1 μήνες) στην ομάδα DRd και 1,05 μήνες (εύρος: 0,3 έως 15,3 μήνες) στην ομάδα Rd. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης δεν επετεύχθη στην ομάδα DRd και ήταν 34,7 μήνες (95% CI: 30,8, μη εκτιμήσιμη) στην ομάδα Rd.

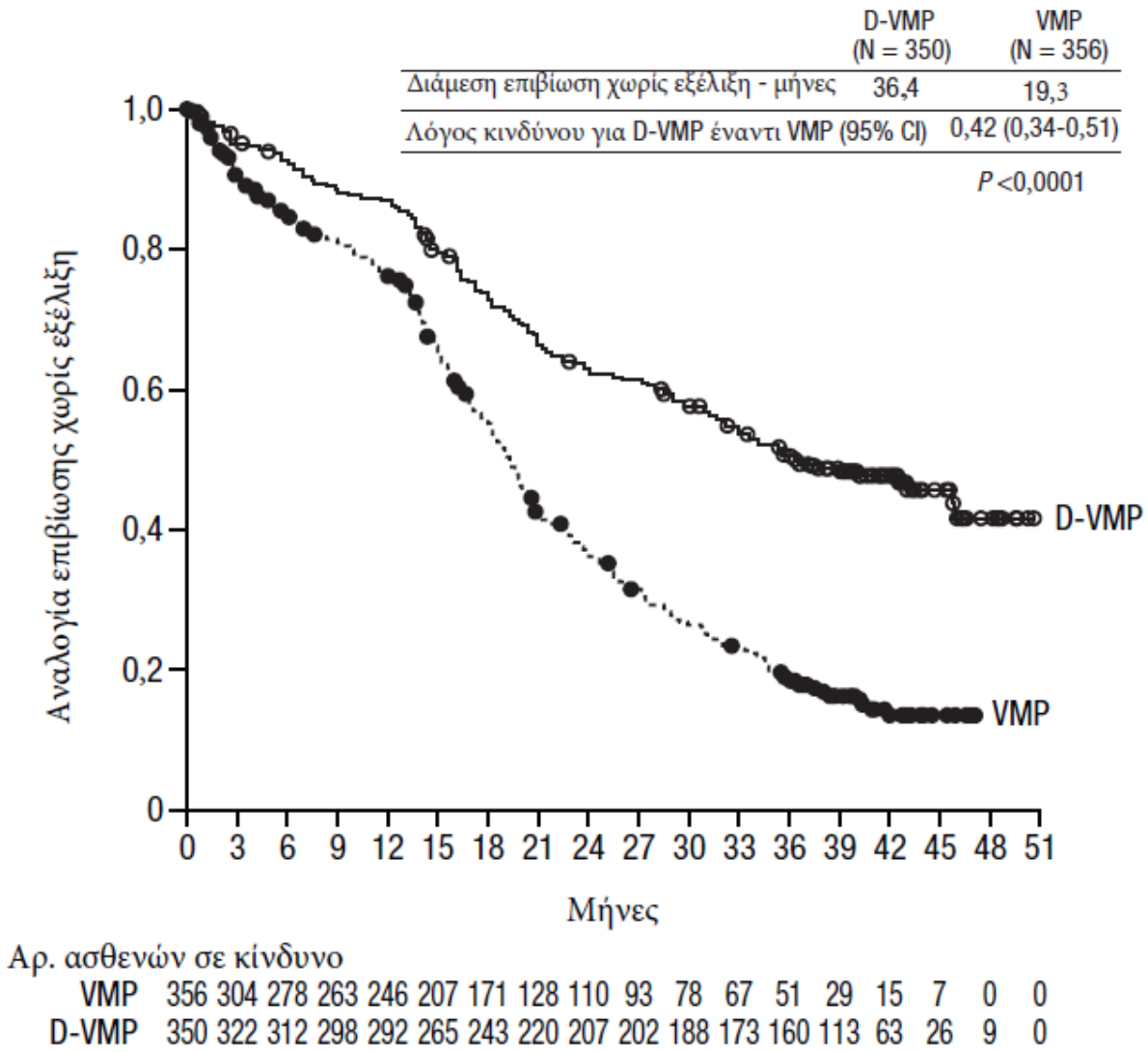
Θεραπεία συνδυασμού με βορτεζομίμπη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (VMP) σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Στην μελέτη MMY3007, μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, φάσης III μελέτη, συγκρίθηκε η θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab 16 mg/kg σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (D-VMP) με τη θεραπεία με VMP σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα. Η βορτεζομίμπη χορηγήθηκε με υποδόρια ένεση σε δόση 1,3 mg/m^2 επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα τις εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για τον πρώτο κύκλο 6 εβδομάδων (κύκλος 1, 8 δόσεις), και εν συνεχεία μία φορά την εβδομάδα τις εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για οκτώ επιπλέον κύκλους των 6 εβδομάδων (κύκλοι 2-9, 4 δόσεις ανά κύκλο). Μελφαλάνη σε δόση 9 mg/m^2 και πρεδνιζόνη σε δόση 60 mg/m^2 χορηγήθηκαν από στόματος τις ημέρες 1 έως 4 των εννέα κύκλων διάρκειας 6 εβδομάδων (κύκλοι 1-9). Η θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Συνολικά, τυχαιοποιήθηκαν 706 ασθενείς: 350 στο σκέλος D-VMP και 356 στο σκέλος VMP. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 71 έτη (εύρος: 40-93) και το 30% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Η πλειοψηφία ήταν λευκοί (85%), γυναίκες (54%), το 25% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 0, το 50% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 1 και το 25% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2. Οι ασθενείς είχαν IgG/IgA/Ελαφρών αλύσεων μυέλωμα στο 64%/22%/10% των περιπτώσεων, το 19% είχαν νόσο σταδίου ISS I, το 42% είχαν νόσο σταδίου ISS II, το 38% είχαν νόσο σταδίου ISS III και το 84% είχαν σταθερού κινδύνου κυτταρογενετικό προφίλ. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση την PFS σύμφωνα με τα κριτήρια της IMWG και τη συνολική επιβίωση (OS).

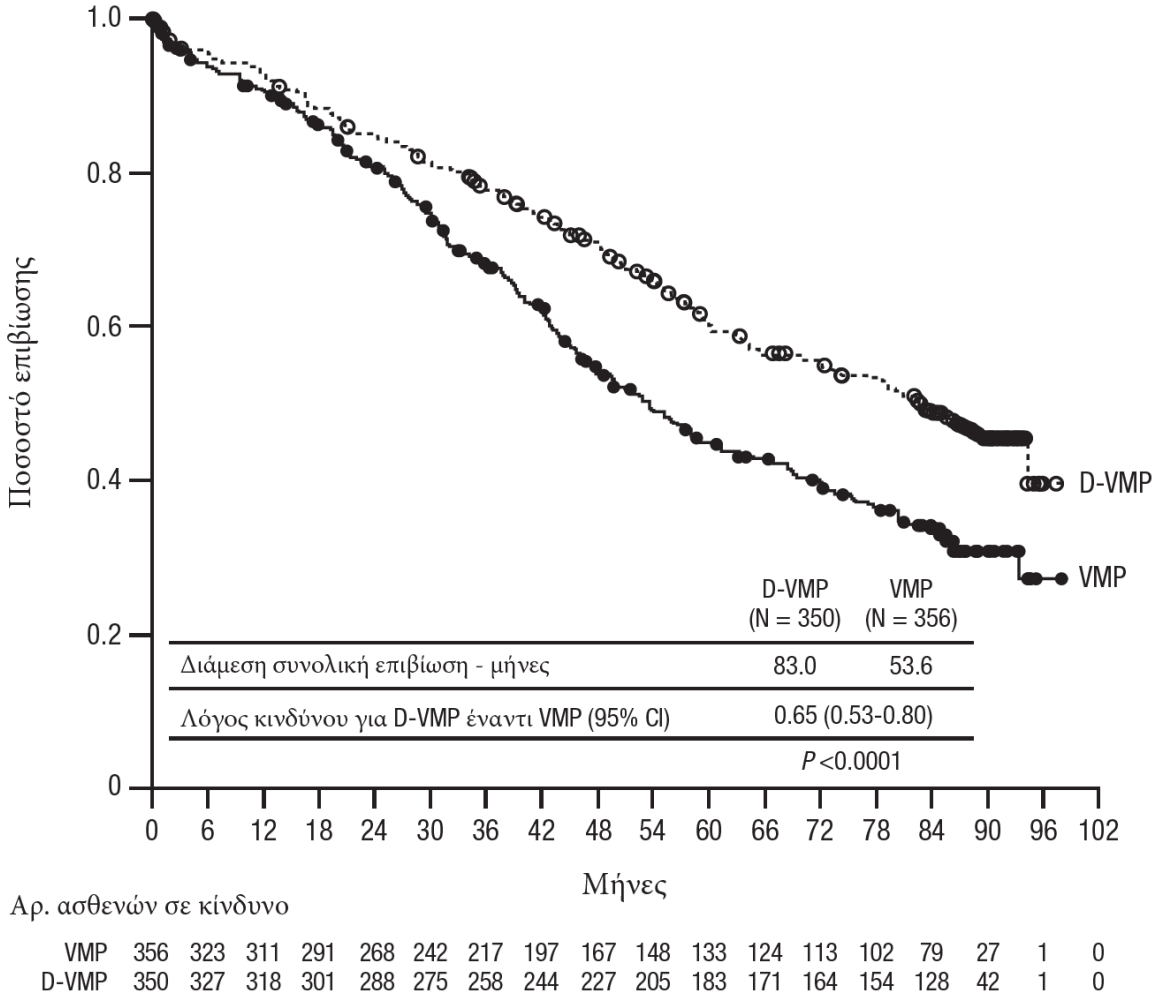
Με διάμεση παρακολούθηση 16,5 μηνών, η πρωταρχική ανάλυση της PFS στη μελέτη MMY3007 έδειξε βελτίωση στο σκέλος D-VMP σε σύγκριση με το σκέλος VMP. Η διάμεση PFS δεν επετεύχθη στο σκέλος D-VMP, και στο σκέλος VMP ήταν 18,1 μήνες (HR=0,5, 95% CI: 0,38, 0,65, p < 0,0001). Τα αποτελέσματα μίας επικαιροποιημένης ανάλυσης της PFS μετά από ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 40 μηνών, συνέχισαν να δείχνουν βελτίωση της PFS για τους ασθενείς στο σκέλος D-VMP σε σύγκριση με το σκέλος VMP. Η διάμεση PFS ήταν 36,4 μήνες στο σκέλος D-VMP και 19,3 μήνες στο σκέλος VMP (HR=0,42, 95% CI: 0,34, 0,51, p < 0,0001), που αντιπροσωπεύει μία μείωση κατά 58% του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με D-VMP.

Εικόνα 8: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη μελέτη MMY3007



Μετά από διάμεση παρακολούθηση 40 μηνών, το σκέλος D-VMP επέδειξε πλεονέκτημα ως προς την OS έναντι του σκέλους VMP (HR=0,60, 95% CI: 0,46, 0,80, p=0,0003), που αντιπροσωπεύει μία μείωση κατά 40% του κινδύνου θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο σκέλος D-VMP. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 87 μηνών, η διάμεση OS ήταν 83 μήνες (95% CI: 72,5, NE) στο σκέλος D-VMP και 53,6 μήνες (95% CI: 46,3, 60,9) στο σκέλος VMP.

Εικόνα 9: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS στη μελέτη MMY3007



Περισσότερα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη MMY3007 παρουσιάζονται στον πίνακα 16 παρακάτω.

Πίνακας 16: Επιπλέον δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη MMY3007[a]

	D-VMP (n=350)	**VMP (n=356)**
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
Τιμή p[b]	< 0,0001	
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Πλήρης ανταπόκριση (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)[n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Μερική ανταπόκριση (PR) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Ποσοστό MRD αρνητικότητας (95% CI) [c] (%)	22,3 (18,0, 27,0)	6,2 (3,9, 9,2)
Λόγος πιθανοτήτων με 95% CI[d]	4,36 (2,64, 7,21)	
Τιμή p[e]	< 0,0001	

D-VMP=daratumumab-βορτεζομίμπη-μελφαλάνη-πρεδνιζόνη, VMP=βορτεζομίμπη-μελφαλάνη-πρεδνιζόνη, MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

[a] Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας.

[b] Τιμή p από το Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

[c] Βάσει ορίου 10^{-5}.

[d] Χρησιμοποιείται μία Mantel-Haenszel εκτίμηση του κοινού λόγου πιθανοτήτων (common odds ratio) για τους διαστρωματωμένους πίνακες. Ένας λόγος πιθανοτήτων > 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για το D-VMP.

[e] Τιμή p από το Fisher's exact test.

Στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 0,79 μήνες (εύρος: 0,4 έως 15,5 μήνες) στην ομάδα D-VMP και 0,82 μήνες (εύρος: 0,7 έως 12,6 μήνες) στην ομάδα VMP. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης δεν επετεύχθη στην ομάδα D-VMP, και ήταν 21,3 μήνες στην ομάδα VMP (εύρος: 18,4, μη εκτιμήσιμη).

Πραγματοποιήθηκε μία ανάλυση υποομάδων σε ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 70 ετών ή σε ασθενείς ηλικίας 65-69 ετών με βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2 ή ηλικίας κάτω των 65 ετών με σημαντική συννοσηρότητα ή βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα σε αυτή την υποομάδα ήταν σε συμφωνία με αυτά του συνολικού πληθυσμού. Σε αυτή την υποομάδα, η διάμεση PFS δεν επετεύχθη στην ομάδα D-VMP, ενώ ήταν 17,9 μήνες στην ομάδα VMP (HR=0,56, 95% CI: 0,42, 0,75, p < 0,0001). Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 90% στην ομάδα D-VMP και 74% στην ομάδα VMP (ποσοστό VGPR: 29% στην ομάδα D-VMP και 26% στην ομάδα VMP, CR: 22% στην ομάδα D-VMP και 18% στην ομάδα VMP, ποσοστό sCR: 20% στην ομάδα D-VMP και 7% στην ομάδα VMP). Τα αποτελέσματα για την ασφάλεια σε αυτή την υποομάδα ήταν σε συμφωνία με αυτά του συνολικού πληθυσμού. Επιπλέον, η ανάλυση της ασφάλειας στην υποομάδα των ασθενών με βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), ήταν επίσης σε συμφωνία με αυτά του συνολικού πληθυσμού.

Θεραπεία συνδυασμού με βορτεζομίμπη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (VTd) σε ασθενείς που είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT)
Η Μελέτη MMY3006 είναι μία 2 μερών, ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, φάσης III μελέτη. Στο μέρος 1, συγκρίθηκε η θεραπεία εφόδου και εδραίωσης με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab 16 mg/kg σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (D-VTd) με τη θεραπεία με βορτεζομίμπη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (VTd) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα που ήταν κατάλληλοι για ASCT. Η φάση εδραίωσης της θεραπείας ξεκίνησε τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την ASCT, μετά την επαρκή ανάρρωση των ασθενών και την ολοκλήρωση της εγκατάστασης του μοσχεύματος. Στο μέρος 2, συμμετέχοντες με τουλάχιστον μερική ανταπόκριση (PR) έως την ημέρα 100 μετά την μεταμόσχευση επανατυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 σε θεραπεία συντήρησης με daratumumab ή σε παρακολούθηση μόνο. Τα αποτελέσματα του μέρους 1 περιγράφονται ακολούθως.

Η βορτεζομίμπη χορηγήθηκε με υποδόρια ή με ενδοφλέβια ένεση σε δόση 1,3 mg/m^2 επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα για δύο εβδομάδες (ημέρες 1, 4, 8 και 11) επαναλαμβανόμενων κύκλων θεραπείας εφόδου 28 ημερών (4 εβδομάδων) (κύκλοι 1-4) και δύο κύκλων εδραίωσης (κύκλοι 5 και 6) μετά την ASCT μετά τον κύκλο 4. Η θαλιδομίδη χορηγήθηκε από στόματος στη δόση των 100 mg ημερησίως κατά τη διάρκεια των έξι κύκλων βορτεζομίμπης. Η δεξαμεθαζόνη (από στόματος ή ενδοφλεβίως) χορηγήθηκε στη δόση των 40 mg τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 και 23 των κύκλων 1 και 2, και στη δόση των 40 mg τις ημέρες 1-2 και στη δόση των 20 mg τις επόμενες ημέρες χορήγησης (ημέρες 8, 9, 15, 16) των κύκλων 3-4. Η δεξαμεθαζόνη στη δόση των 20 mg χορηγήθηκε τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15, 16 στους κύκλους 5 και 6. Τις ημέρες έγχυσης του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab, η δόση της δεξαμεθαζόνης χορηγήθηκε ενδοφλεβίως ως φαρμακευτικό προϊόν πριν την έγχυση. Οι προσαρμογές των δόσεων για τη βορτεζομίμπη, τη θαλιδομίδη και τη δεξαμεθαζόνη πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης του παρασκευαστή.

Συνολικά, τυχαιοποιήθηκαν 1.085 ασθενείς: 543 στο σκέλος D-VTd και 542 στο σκέλος VTd. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 58 έτη (εύρος: 22 έως 65 έτη). Όλοι οι ασθενείς ήταν ηλικίας ≤ 65 ετών: το 43% ήταν στην ηλικιακή ομάδα ≥ 60-65 ετών, το 41% ήταν στην ηλικιακή ομάδα ≥ 50-60 ετών και το 16% ήταν κάτω των 50 ετών. Η πλειοψηφία ήταν άντρες (59%), το 48% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 0, το 42% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 1 και το 10% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2. Το 40% είχαν νόσο Σταδίου I σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS), το 45% είχαν νόσο Σταδίου II κατά ISS και το 15% είχαν νόσο Σταδίου III κατά ISS.

Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση το ποσοστό ασθενών με απόλυτη πλήρη ανταπόκριση (sCR) την ημέρα 100 μετά τη μεταμόσχευση και την PFS.

Πίνακας 17: Δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη MMY3006[a]

	D-VTd (n=543)	**VTd (n=542)**	**Τιμή p[b]**
Αξιολόγηση της ανταπόκρισης την ημέρα 100 μετά τη μεταμόσχευση			
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR ή καλύτερη (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	< 0,0001
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση ή καλύτερη (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
MRD αρνητικότητα [c, d] n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	< 0,0001
95% CI (%)	(59,5%, 67,8%)	(39,3%, 47,8%)	
Λόγος πιθανοτήτων με 95% CI[e]	2,27 (1,78, 2,90)		
MRD αρνητικότητα σε συνδυασμό με CR ή καλύτερη[c] n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	< 0,0001
95% CI (%)	(29,7%, 37,9%)	(16,6%, 23,5%)	
Λόγος πιθανοτήτων με 95% CI[e]	2,06 (1,56, 2,72)		

D-VTd=daratumumab-βορτεζομίμπη-θαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, VTd=βορτεζομίμπη-θαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

[a] Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας.

[b] Τιμή p από το Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

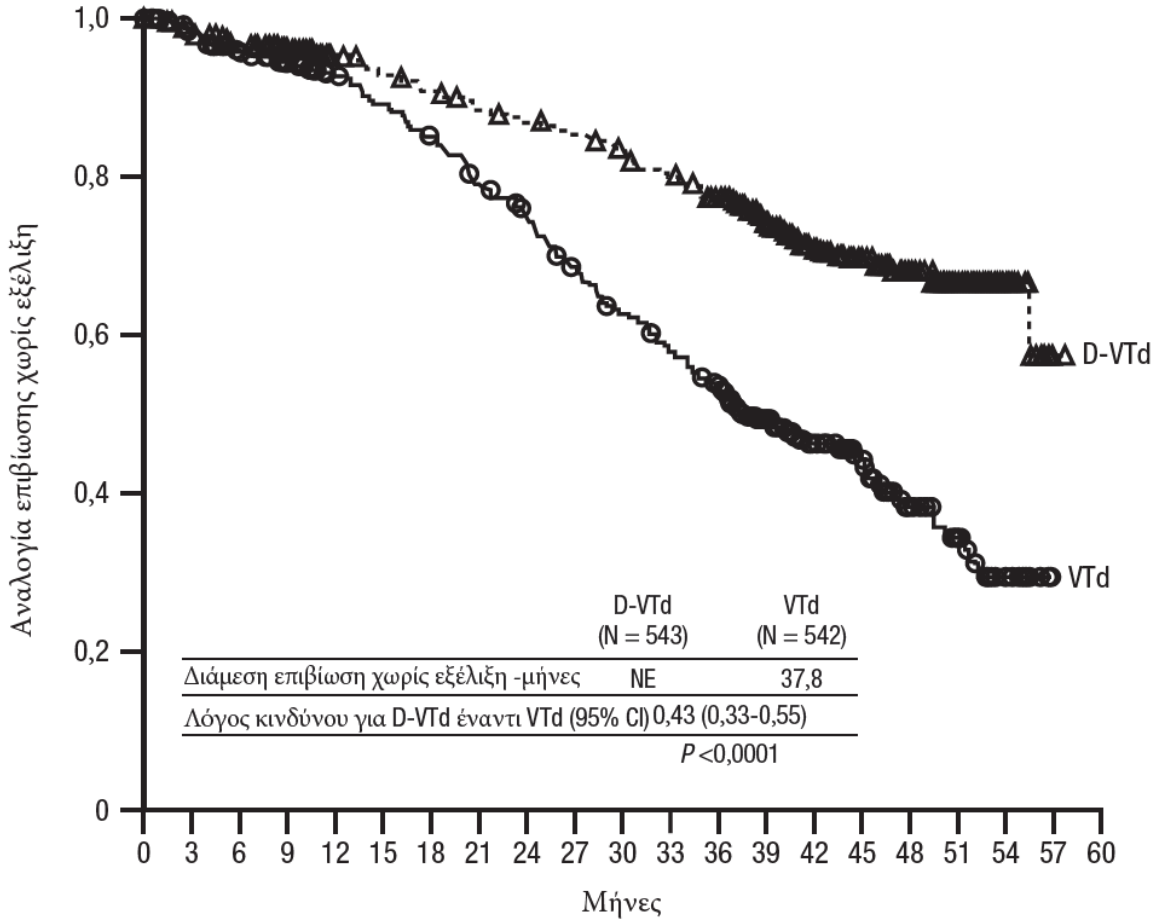
[c] Βάσει ορίου 10^{-5}.

[d] Ανεξάρτητα από την ανταπόκριση κατά IMWG.

[e] Χρησιμοποιείται μία Mantel-Haenszel εκτίμηση του λόγου πιθανοτήτων για τους διαστρωματωμένους πίνακες.

Με διάμεση παρακολούθηση 18,8 μηνών, η πρωταρχική ανάλυση της PFS από την οποία αποκλείστηκαν ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία συντήρησης με daratumumab κατά τη δεύτερη τυχαιοποίηση κατά την ημέρα της δεύτερης τυχαιοποίησης έδειξε HR=0,50, 95% CI: 0,34, 0.75, p=0,0005. Τα αποτελέσματα μίας επικαιροποιημένης ανάλυσης της PFS με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 44,5 μήνες, από την οποία αποκλείστηκαν ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία συντήρησης με daratumumab κατά τη δεύτερη τυχαιοποίηση, έδειξε HR=0,43, 95% CI: 0,33, 0.55, p < 0,0001. Η διάμεση PFS δεν επετεύχθη στο σκέλος D-VTd και ήταν 37,8 μήνες στο σκέλος VTd.

Εικόνα 10: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη μελέτη MMY3006



Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

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

Υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα

Μονοθεραπεία:

Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της μονοθεραπείας του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα, των οποίων η προηγούμενη θεραπεία περιελάμβανε έναν αναστολέα πρωτεασώματος και έναν ανοσορρυθμιστικό παράγοντα και οι οποίοι έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου με την τελευταία θεραπεία, καταδείχθηκαν σε δύο ανοιχτού σχεδιασμού μελέτες.

Στη μελέτη MMY2002, 106 ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα έλαβαν 16 mg/kg ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab έως την εξέλιξη της νόσου. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 63,5 έτη (εύρος, 31 έως 84 ετών), το 11% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών, το 49% ήταν άνδρες και το 79% ήταν Καυκάσιοι. Οι ασθενείς είχαν λάβει κατά μέσο όρο 5 προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Το ογδόντα τοις εκατό των ασθενών είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (ASCT). Οι προηγούμενες θεραπείες περιελάμβαναν βορτεζομίμπη (99%), λεναλιδομίδη (99%), πομαλιδομίδη (63%) και καρφιλζομίμπη (50%). Στην έναρξη της μελέτης, το 97% των ασθενών εμφάνιζε ανθεκτικότητα στην τελευταία γραμμή θεραπείας, το 95% εμφάνιζε ανθεκτικότητα σε αμφότερες τις θεραπείες με αναστολέα πρωτεασώματος (PI) και ανοσορρυθμιστικό παράγοντα (IMiD), το 77% εμφάνιζε ανθεκτικότητα σε αλκυλιωτικούς παράγοντες, το 63% εμφάνιζε ανθεκτικότητα στην πομαλιδομίδη και το 48% των ασθενών στην καρφιλζομίμπη.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση με βάση την αξιολόγηση Ανεξάρτητης Επιτροπής Αξιολόγησης (IRC) παρουσιάζονται στον πίνακα 18 παρακάτω.

Πίνακας 18: Αξιολογούμενα από την IRC αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα για τη μελέτη MMY2002

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	**Ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab 16 mg/kg N=106**
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης[1] (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95% CI (%)	31 (29,2) (20,8, 38,9)
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)[n (%)]	3 (2,8)
Πλήρης ανταπόκριση (CR) [n]	0
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Μερική ανταπόκριση (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Ποσοστό κλινικού οφέλους (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης [μήνες (95% CI)]	7,4 (5,5, ME)
Διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση [μήνες (εύρος)]	1 (0,9, 5,6)

[1] Κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (κριτήρια Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα).
CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ME=μη εκτιμήσιμη, MR=ελάχιστη ανταπόκριση.

Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) στην MMY2002 ήταν παρόμοιο ανεξάρτητα από το είδος της προηγούμενης θεραπείας κατά του μυελώματος.
Κατά την επικαιροποίηση της επιβίωσης με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 14,7 μηνών, η διάμεση OS ήταν 17,5 μήνες (95% CI: 13,7, μη εκτιμήσιμη).

Στη μελέτη GEN501, 42 ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα έλαβαν 16 mg/kg ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab έως την εξέλιξη της νόσου. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 64 έτη (εύρος, 44 έως 76 ετών), το 64% ήταν άνδρες και το 76% ήταν Καυκάσιοι. Οι ασθενείς στη μελέτη είχαν λάβει κατά μέσο όρο 4 προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Το εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε ASCT. Οι προηγούμενες θεραπείες περιελάμβαναν βορτεζομίμπη (100%), λεναλιδομίδη (95%), πομαλιδομίδη (36%) και καρφιλζομίμπη (19%). Στην έναρξη της μελέτης, το 76% των ασθενών εμφάνιζε ανθεκτικότητα στην τελευταία γραμμή θεραπείας, το 64% εμφάνιζε ανθεκτικότητα σε αμφότερες τις θεραπείες με PI και IMiD, το 60% εμφάνιζαν ανθεκτικότητα σε αλκυλιωτικούς παράγοντες, το 36% εμφάνιζε ανθεκτικότητα στην πομαλιδομίδη και το 17% στην καρφιλζομίμπη.

Η προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση έδειξε ότι η θεραπεία με daratumumab στα 16 mg/kg οδήγησε σε 36% ORR με 5% CR και 5% VGPR. Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1 (εύρος: 0,5 έως 3,2) μήνας. Δεν επιτεύχθηκε η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης (95% CI: 5,6 μήνες, μη εκτιμήσιμη).

Κατά την επικαιροποίηση της επιβίωσης με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 15,2 μηνών, δεν επιτεύχθηκε η διάμεση OS (95% CI: 19,9 μήνες, μη εκτιμήσιμη), με το 74% των ατόμων να εξακολουθούν να βρίσκονται εν ζωή.

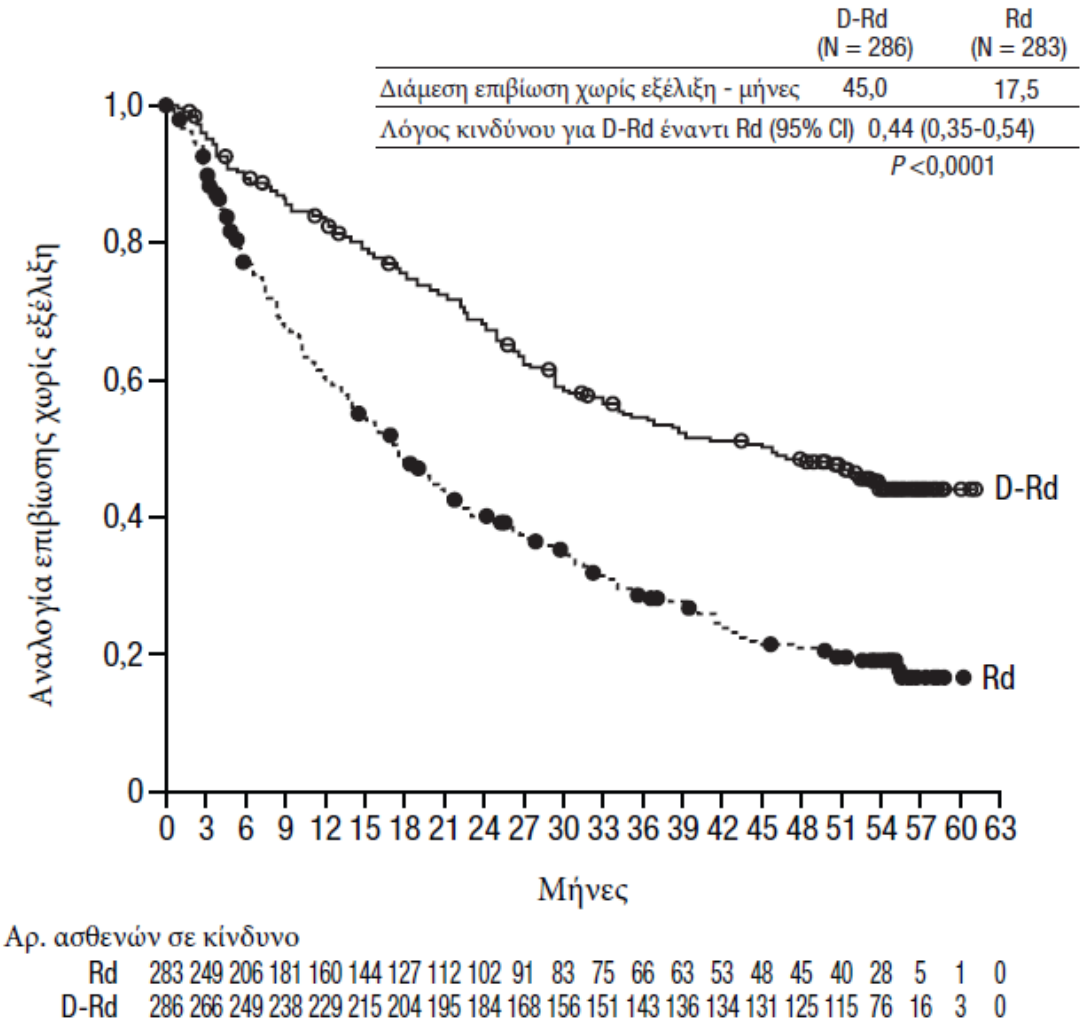
Θεραπεία συνδυασμού με λεναλιδομίδη
Η μελέτη MMY3003, μία ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα μελέτη φάσης III, συνέκρινε τη θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab 16 mg/kg σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (DRd) με τη θεραπεία με λεναλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (Rd) σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία. Η λεναλιδομίδη (25 mg μία φορά την ημέρα από στόματος τις ημέρες 1-21 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών [4 εβδομάδων]) χορηγήθηκε με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης 40 mg/εβδομάδα (ή σε μειωμένη δόση 20 mg/εβδομάδα για ασθενείς > 75 ετών ή BMI < 18,5). Τις ημέρες έγχυσης του ενδοφλεβίως

χορηγούμενου daratumumab, 20 mg από τη δόση της δεξαμεθαζόνης χορηγούνταν ως φαρμακευτικό προϊόν πριν την έγχυση και τα υπόλοιπα χορηγούνταν την επόμενη ημέρα της έγχυσης. Η θεραπεία συνεχίστηκε και στα δύο σκέλη έως πρόοδο νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 569 ασθενείς; 286 στο σκέλος DRd και 283 στο σκέλος Rd. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ του σκέλους του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab και του σκέλους ελέγχου. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 65 έτη (εύρος 34 έως 89 έτη) και το 11% ήταν ≥ 75 ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών (86%) είχε λάβει προηγουμένως έναν PI, 55% των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως ένα IMiD, συμπεριλαμβανομένων 18% των ασθενών οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδη, και 44% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και με PI και με IMiD. Κατά την έναρξη, το 27% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στην τελευταία γραμμή θεραπείας. Δεκαοκτώ τοις εκατό (18%) των ασθενών ήταν ανθεκτικοί σε έναν PI μόνο, και 21% ήταν ανθεκτικοί στη βορτεζομίμπη. Ασθενείς ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

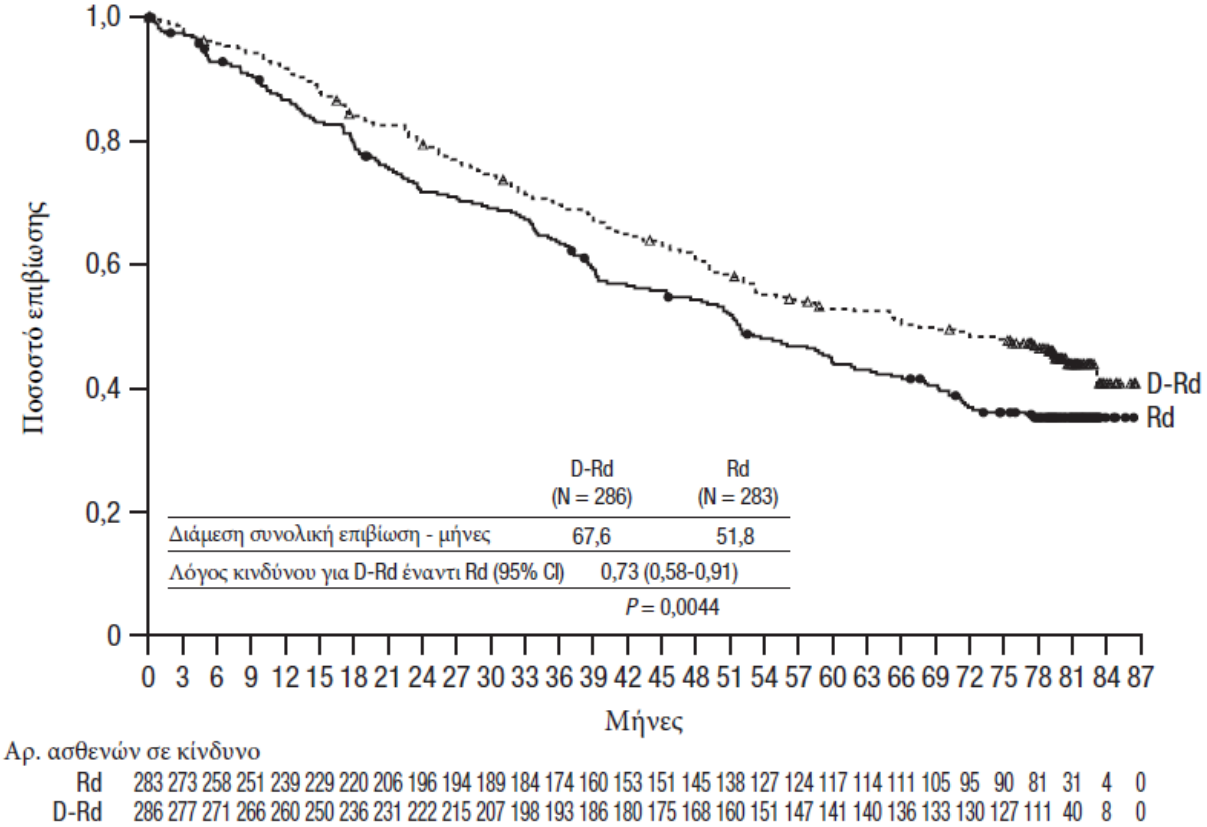
Με διάμεση παρακολούθηση 13,5 μηνών, η πρωταρχική ανάλυση της PFS στη μελέτη MMY3003 κατέδειξε βελτίωση στο σκέλος DRd, συγκριτικά με το σκέλος Rd. Η διάμεση PFS δεν είχε επιτευχθεί στο σκέλος DRd και ήταν 18,4 μήνες στο σκέλος Rd (HR=0,37, 95% CI: 0,27, 0,52, p < 0,0001). Τα αποτελέσματα μίας επικαιροποιημένης ανάλυσης της PFS μετά από διάμεση περίοδο παρακολούθησης 55 μηνών, συνέχισαν να δείχνουν βελτίωση της PFS για τους ασθενείς στο σκέλος DRd σε σύγκριση με το σκέλος Rd. Η διάμεση PFS ήταν 45,0 μήνες στο σκέλος DRd και 17,5 μήνες στο σκέλος Rd (HR=0,44, 95% CI: 0,35, 0,54, p < 0,0001), που αντιπροσωπεύει μία μείωση κατά 56 % του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DRd (βλέπε εικόνα 11).

Εικόνα 11: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη μελέτη MMY3003



Μετά από διάμεση παρακολούθηση 80 μηνών, το DRd έδειξε πλεονέκτημα στη OS έναντι του σκέλους Rd (HR=0,73; 95% CI: 0,58, 0,91; p=0,0044). Η διάμεση OS ήταν 67,6 μήνες στο σκέλος DRd και 51,8 μήνες στο σκέλος Rd.

Εικόνα 12: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS στη μελέτη MMY3003



Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη MMY3003 παρουσιάζονται στον πίνακα 19 παρακάτω.

Πίνακας 19: Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη MMY3003

Αριθμός ανταποκρινόμενων ασθενών που αξιολογήθηκαν	**DRd (n=281)**	**Rd (n=276)**
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
Τιμή p[a]	< 0,0001	
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Πλήρης ανταπόκριση (CR) (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Μερική ανταπόκριση (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Διάμεσος Χρόνος έως την Ανταπόκριση [μήνες (εύρος)]	1,0 (1,0, 1,1)	1,3 (1,1, 1,9)
Διάμεση Διάρκεια της Ανταπόκρισης [μήνες (95% CI)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4, NE)
MRD αρνητικό ποσοστό (95% CI)[b]	21,0 (16,4, 26,2)	2,8 (1,2, 5,5)
Λόγος σχετικών πιθανοτήτων με 95% CI[c]	9,31 (4,31, 20,09)	
Τιμή p[d]	< 0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomide-dexamethasone; Rd=lenalidomide-dexamethasone; MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος; CI=διάστημα εμπιστοσύνης; NE=μη εκτιμήσιμη.

[a] Τιμή p από το Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

[b] Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας και όριο 10^{-5}.

[c] Χρησιμοποιείται μία Mantel-Haenszel εκτίμηση του κοινού λόγου σχετικών πιθανοτήτων (common odds ratio). Ένας λόγος σχετικών πιθανοτήτων > 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για το DRd.

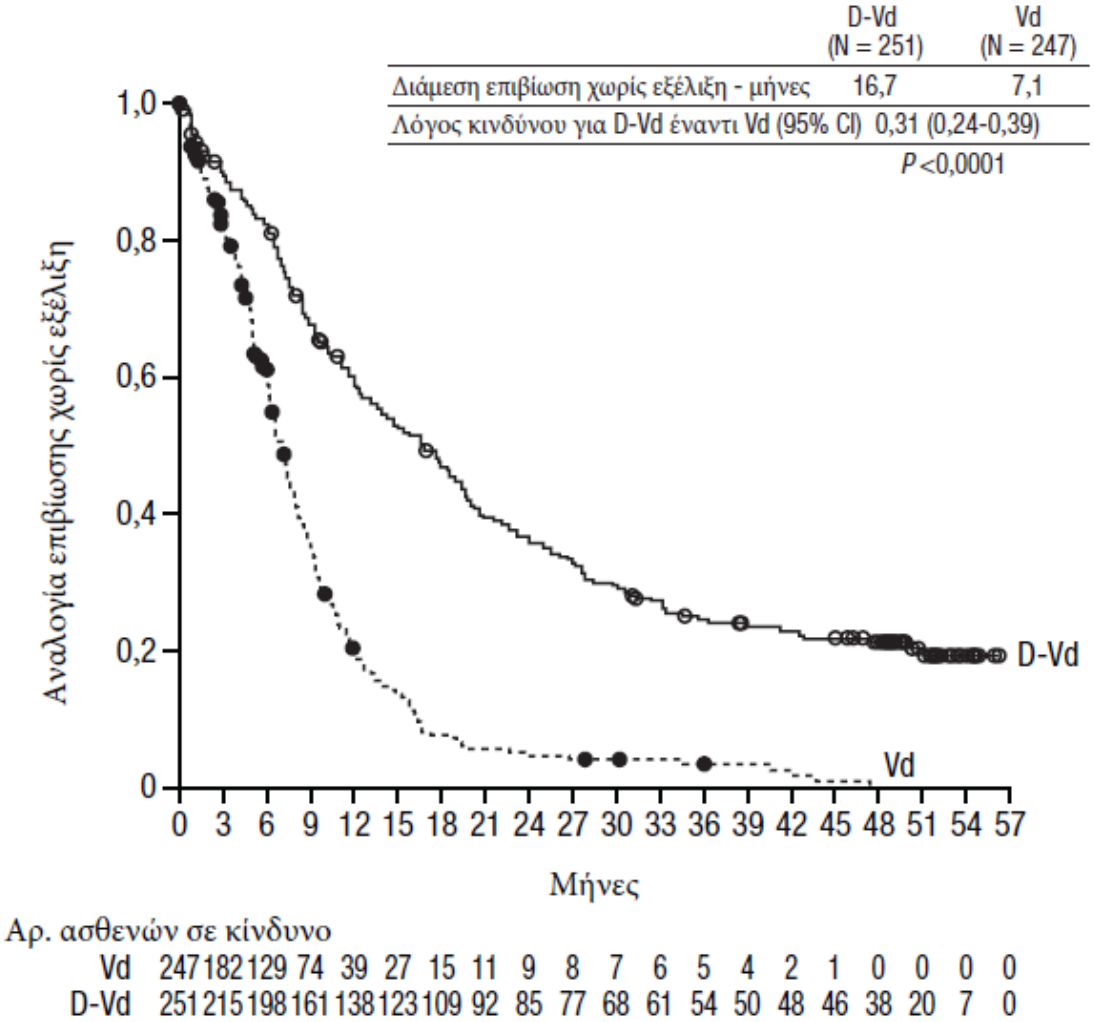
[d] Τιμή p από το Fisher's exact test.

Θεραπεία συνδυασμού με βορτεζομίμπη
Η μελέτη MMY3004, μία ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα μελέτη φάσης III, συνέκρινε τη θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab 16 mg/kg σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη (DVd) με τη θεραπεία με βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη (Vd) σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία. Η βορτεζομίμπη χορηγήθηκε με υποδόρια ένεση ή ενδοφλέβια ένεση σε δόση 1,3 mg/m^2 επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα για δύο εβδομάδες (ημέρες 1, 4, 8 και 11) επαναλαμβανόμενων κύκλων θεραπείας 21 ημερών (3 εβδομάδων), για συνολικά 8 κύκλους. Η δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε από στόματος σε δόση 20 mg τις ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 και 12 καθενός από τους 8 κύκλους της βορτεζομίμπης (80 mg/εβδομάδα για δύο από τις τρεις εβδομάδες του κύκλου της βορτεζομίμπης) ή σε μειωμένη δόση 20 mg/εβδομάδα για ασθενείς > 75 ετών, BMI < 18,5, με ανεπαρκώς ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη ή προηγούμενη δυσανεξία σε θεραπεία με στεροειδή. Τις ημέρες έγχυσης του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab, 20 mg από τη δόση της δεξαμεθαζόνης χορηγούνταν ως φαρμακευτικό προϊόν πριν την έγχυση. Η θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab συνεχίστηκε έως πρόοδο νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 498 ασθενείς: 251 στο σκέλος DVd και 247 στο σκέλος Vd. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ του σκέλους του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab και του σκέλους ελέγχου. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 64 έτη (εύρος 30 έως 88 έτη) και το 12% ήταν ≥ 75 ετών. Εξήντα εννέα τοις εκατό (69%) των ασθενών είχε λάβει προηγουμένως έναν PI (66% είχαν λάβει βορτεζομίμπη) και 76% είχαν λάβει ένα IMiD (42% είχαν λάβει λεναλιδομίδη). Κατά την έναρξη, το 32% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στην τελευταία γραμμή θεραπείας. Τριάντα τρία τοις εκατό (33%) των ασθενών ήταν ανθεκτικοί σε ένα IMiD μόνο, και 28% ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη. Ασθενείς ανθεκτικοί στη βορτεζομίμπη αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

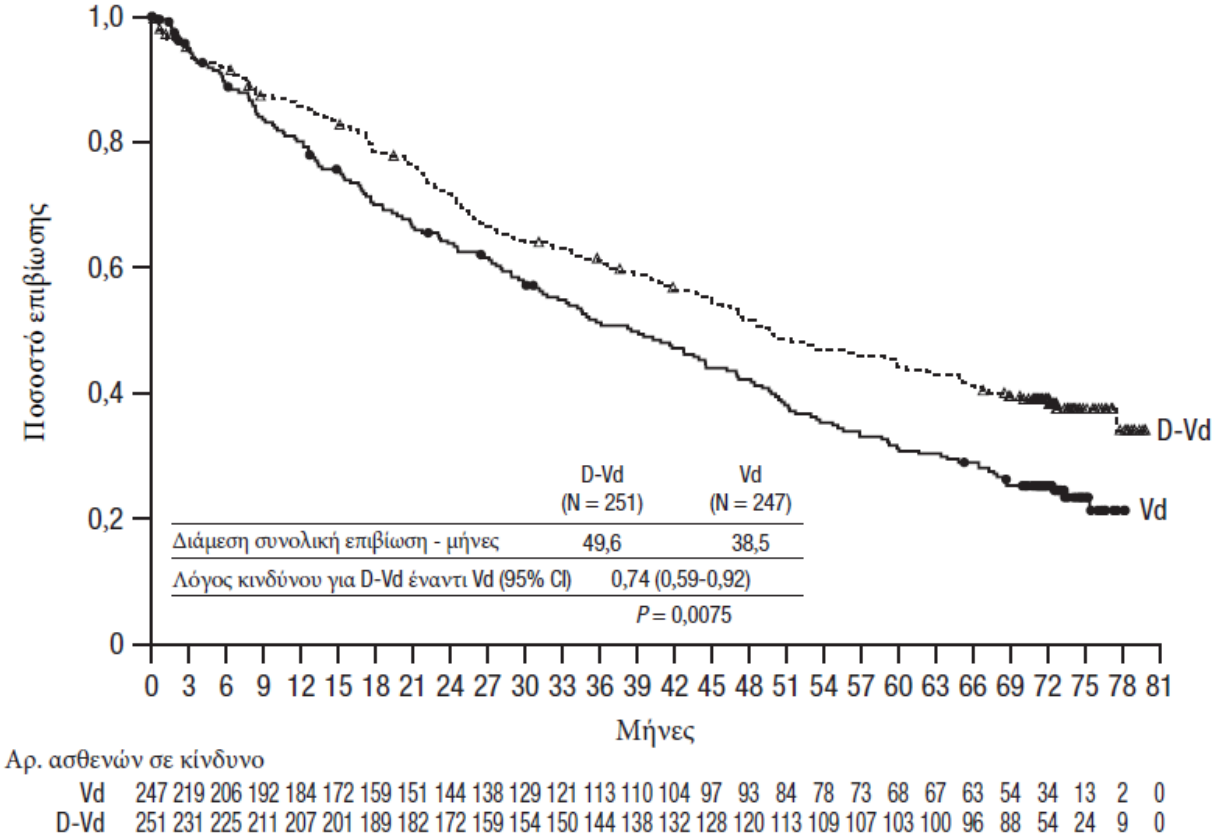
Με διάμεση παρακολούθηση 7,4 μηνών, η πρωταρχική ανάλυση της PFS στη μελέτη MMY3004 κατέδειξε βελτίωση στο σκέλος DVd, συγκριτικά με το σκέλος Vd. Η διάμεση PFS δεν είχε επιτευχθεί στο σκέλος DVd και ήταν 7,2 μήνες στο σκέλος Vd (HR [95% CI]: 0,39 [0,28, 0,53], τιμή-p < 0,0001). Τα αποτελέσματα μίας επικαιροποιημένης ανάλυσης της PFS μετά από μία διάμεση περίοδο παρακολούθησης 50 μηνών, συνέχισαν να δείχνουν βελτίωση της PFS για τους ασθενείς στο σκέλος DVd σε σύγκριση με το σκέλος Vd. Η διάμεση PFS ήταν 16,7 μήνες στο σκέλος DVd και 7,1 μήνες στο σκέλος Vd (HR [95% CI]: 0,31, [0,24, 0,39], τιμή p < 0,0001), που αντιπροσωπεύει μία μείωση κατά 69% του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DVd έναντι Vd (βλέπε εικόνα 13).

Εικόνα 13: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη μελέτη MMY3004



Μετά από διάμεση παρακολούθηση 73 μηνών, το DVd έδειξε πλεονέκτημα στη OS έναντι του σκέλους Vd (HR=0,74; 95% CI: 0,59, 0,92; p=0,0075). Η διάμεση OS ήταν 49,6 μήνες στο σκέλος DVd και 38,5 μήνες στο σκέλος Vd.

Εικόνα 14: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS στη μελέτη MMY3004



Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη MMY3004 παρουσιάζονται στον πίνακα 20 παρακάτω.

Πίνακας 20: Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη MMY3004

Αριθμός ανταποκρινόμενων ασθενών που αξιολογήθηκαν	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
Τιμή p[a]	< 0,0001	
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Πλήρης ανταπόκριση (CR) (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Μερική ανταπόκριση (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση [μήνες (εύρος)]	0.9 (0,8, 1,4)	1.6 (1,5, 2,1)
Διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης [μήνες (95% CI)]	NE (11,5, NE)	7,9 (6,7, 11,3)
MRD αρνητικό ποσοστό (95% CI)[b]	8,8% (5,6%, 13,0%)	1,2% (0,3%, 3,5%)
Λόγος σχετικών πιθανοτήτων με 95% CI[c]	9,04 (2,53, 32,21)	
Τιμή p[d]	0,0001	

DVd=daratumumab- bortezomib-dexamethasone; Vd=bortezomib-dexamethasone; MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος; CI=διάστημα εμπιστοσύνης; NE=μη εκτιμήσιμη.

[a] Τιμή p από το Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

[b] Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας και όριο 10^{-5}.

[c] Χρησιμοποιείται μία Mantel-Haenszel εκτίμηση του κοινού λόγου σχετικών πιθανοτήτων (common odds ratio). Ένας λόγος σχετικών πιθανοτήτων > 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για το DVd.

[d] Τιμή p από το Fisher's exact test.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Το daratumumab, ως πρωτεΐνη μεγάλου μεγέθους, έχει χαμηλή πιθανότητα άμεσης αλληλεπίδρασης με διαύλους ιόντων. Η επίδραση του daratumumab στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μία ανοικτή μελέτη 83 ασθενών (Μελέτη GEN501) με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα μετά από εγχύσεις daratumumab (4 έως 24 mg/kg). Οι γραμμικές μεικτές αναλύσεις PK-PD δεν κατέδειξαν μεγάλη αύξηση στο μέσο διάστημα QTcF (δηλ., μεγαλύτερη από 20 ms) στη C_{max} του daratumumab.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το DARZALEX σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο πολλαπλούν μυέλωμα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, η έκθεση στο daratumumab σε μία μελέτη μονοθεραπείας μετά τη συνιστώμενη χορήγηση των 1.800 mg του υποδορίου σκευάσματος DARZALEX (εβδομαδιαίως για 8 εβδομάδες, κάθε δύο εβδομάδες για 16 εβδομάδες, μηνιαίως εφεξής) σε σύγκριση με το ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab στη δόση των 16 mg/kg για το ίδιο δοσολογικό σχήμα, επέδειξε μη κατωτερότητα ως προς το συμπρωτεύον καταληκτικό σημείο της μέγιστης C_{trough} (ημέρα 1 κύκλου 3 προ της δόσης), με μέση τιμή ± SD 593 ± 306 μg/ml σε σύγκριση με 522 ± 226 μg/ml για το ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab, με γεωμετρική μέση αναλογία 107,93% (90% CI: 95,74-121,67).

Σε μία μελέτη συνδυασμού, την AMY3001, που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση, η μέγιστη C_{trough} (προ της δόσης την Ημέρα 1 του Κύκλου 3) ήταν παρόμοια με εκείνη στο πολλαπλούν μυέλωμα με μέση τιμή ± SD ίση με 597 ± 232 μg/ml μετά τη συνιστώμενη χορήγηση των 1.800 mg του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX (εβδομαδιαίως για 8 εβδομάδες, κάθε δύο εβδομάδες για 16 εβδομάδες, μηνιαίως εφεξής).

Μετά τη συνιστώμενη δόση των 1.800 mg του DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση, οι μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) αυξήθηκαν κατά 4,8 φορές και η συνολική έκθεση ($AUC_{0\text{-}7\ ημέρες}$) αυξήθηκε κατά 5,4 φορές από την πρώτη δόση έως την τελευταία εβδομαδιαία δόση ($8^η$ δόση). Υψηλότερες κατώτατες συγκεντρώσεις για το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση παρατηρούνται συνήθως στο τέλος των σχημάτων εβδομαδιαίας χορήγησης τόσο για τη μονοθεραπεία όσο και για τη θεραπεία συνδυασμού.

Σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, οι προσομοιωμένες κατώτατες συγκεντρώσεις μετά από 6 εβδομαδιαίες δόσεις 1.800 mg DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση για τη θεραπεία συνδυασμού ήταν παρόμοιες με εκείνες της μονοθεραπείας με 1.800 mg DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση.

Σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα που ήταν κατάλληλοι για ASCT, η έκθεση στο daratumumab σε μια μελέτη συνδυασμού με βορτεζομίμπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (MMY3014) ήταν παρόμοια με εκείνη στη μονοθεραπεία, με μέση τιμή ± SD της μέγιστης C_{trough} (προ της δόσης την ημέρα 1 του κύκλου 3) ίση με 526±209 μg/ml μετά τη συνιστώμενη χορήγηση των 1.800 mg του DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση (εβδομαδιαίως για 8 εβδομάδες, κάθε δύο εβδομάδες για 16 εβδομάδες, μηνιαίως εφεξής).

Σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα για τους οποίους δεν είχε προγραμματιστεί ASCT ως αρχική θεραπεία ή οι οποίοι δεν ήταν κατάλληλοι για ASCT, η έκθεση στο daratumumab σε μια μελέτη συνδυασμού με βορτεζομίμπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (MMY3019) ήταν παρόμοια με εκείνη στη μονοθεραπεία και σε άλλες θεραπείες συνδυασμού μετά από παρόμοιο δοσολογικό σχήμα, με μέση τιμή ± SD της μέγιστης C_{trough} (προ της δόσης την ημέρα 1 του κύκλου 3) ίση με 407±183 μg/ml μετά τη συνιστώμενη χορήγηση των 1.800 mg του DARZALEX ενέσιμο

διάλυμα για υποδόρια χρήση (εβδομαδιαίως για 6 εβδομάδες, κάθε τρεις εβδομάδες για 18 εβδομάδες, μηνιαίως εφεξής).

Σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, η έκθεση στο daratumumab σε μια μελέτη συνδυασμού με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (μελέτη MMY3013) ήταν παρόμοια με εκείνη στη μονοθεραπεία, με μέση τιμή ± SD της μέγιστης C_{trough} (προ της δόσης την ημέρα 1 του κύκλου 3) ίση με 537 ± 277 μg/ml μετά τη συνιστώμενη χορήγηση των 1.800 mg του DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση (εβδομαδιαίως για 8 εβδομάδες, κάθε δύο εβδομάδες για 16 εβδομάδες, μηνιαίως εφεξής).

Απορρόφηση και κατανομή

Στη συνιστώμενη δόση των 1.800 mg σε ασθενείς με πολλαπούν μυέλωμα, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση είναι 69%, με ρυθμό απορρόφησης 0,012 $ώρα^{-1}$ και επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων σε 70 έως 72 ώρες (T_{max}). Στη συνιστώμενη δόση των 1.800 mg σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα δεν εκτιμήθηκε, η σταθερά ρυθμού απορρόφησης ήταν 0,77 $ημέρα^{-1}$ (8,31% CV) και οι μέγιστες συγκεντρώσεις επετεύχθησαν σε 3 ημέρες.

Το μοντέλο προέβλεψε ότι ο μέσος όγκος κατανομής για το κεντρικό διαμέρισμα ήταν 5,25 l (36,9% CV) και για το περιφερικό διαμέρισμα (V2) 3,78 l στη μονοθεραπεία με daratumumab, ενώ η μοντελοποιημένη μέση εκτίμηση του όγκου κατανομής για το V1 ήταν 4,36 l (28,0% CV) και για το V2 2,80 l όταν το daratumumab χορηγήθηκε σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα. Σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση, ο εκτιμώμενος βάσει του μοντέλου φαινόμενος όγκος κατανομής μετά από υποδόρια χορήγηση είναι 10,8 l (3,1% CV). Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι το daratumumab εντοπίζεται κυρίως στο αγγειακό σύστημα με περιορισμένη κατανομή στον εξωαγγειακό ιστό.

Μεταβολισμός και αποβολή

Το daratumumab επιδεικνύει φαρμακοκινητική εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση και τον χρόνο με παράλληλα γραμμική και μη γραμμική (κορέσιμη) αποβολή που είναι χαρακτηριστική της διαμεσολαβούμενης από τον στόχο κάθαρσης. Το μοντέλο πληθυσμιακής PK εκτίμησε ότι η μέση τιμή κάθαρσης του daratumumab είναι 4,96 ml/h (58,7% CV) στη μονοθεραπεία με daratumumab και 4,32 ml/h (43,5% CV) όταν το daratumumab χορηγείται σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα. Σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση, η φαινόμενη κάθαρση μετά από υποδόρια χορήγηση είναι 210 ml/ημέρα (4,1% CV). Η γεωμετρική μέση τιμή, βάσει του μοντέλου, για την ημίσεια ζωή που σχετίζεται με γραμμική αποβολή είναι 20,4 ημέρες (22,4% CV) στη μονοθεραπεία με daratumumab και 19,7 ημέρες (15,3% CV) όταν το daratumumab χορηγήθηκε σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα και 27,5 ημέρες (74,0% CV) σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση. Για το σχήμα της μονοθεραπείας και τα σχήματα συνδυασμού, η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται σε περίπου 5 μήνες με δοσολογία κάθε 4 εβδομάδες στη συνιστώμενη δόση και το συνιστώμενο σχήμα (1.800 mg, μία φορά την εβδομάδα για 8 εβδομάδες, κάθε 2 εβδομάδες για 16 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 4 εβδομάδες).

Διεξήχθη μία ανάλυση πληθυσμιακής PK χρησιμοποιώντας δεδομένα από μελέτες με μονοθεραπεία και θεραπεία συνδυασμού με DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση στο πολλαπλούν μυέλωμα, και οι προβλεπόμενες εκθέσεις PK συνοψίζονται στον πίνακα 21. Οι εκθέσεις στο daratumumab ήταν παρόμοιες μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση ως μονοθεραπεία και σε θεραπεία συνδυασμού.

Πίνακας 21: Εκθέσεις στο daratumumab μετά από χορήγηση μονοθεραπείας με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX (1.800 mg) ή ενδοφλέβιο daratumumab (16 mg/kg) σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα

Παράμετροι PK	Κύκλοι	Υποδορίως χορηγούμενο daratumumab Διάμεση τιμή (5ο, 95ο εκατοστημόριο)	Ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab Διάμεση τιμή (5ο, 95ο εκατοστημόριο)
C_{trough} (μg/ml)	Κύκλος 1, 1η εβδομαδιαία δόση	123 (36, 220)	112 (43, 168)
	Κύκλος 2, τελευταία εβδομαδιαία δόση (κύκλος 3 ημέρα 1 C_{trough})	563 (177, 1 063)	472 (144, 809)
C_{max} (μg/ml)	Κύκλος 1, 1η εβδομαδιαία δόση	132 (54, 228)	256 (173, 327)
	Κύκλος 2, τελευταία εβδομαδιαία δόση	592 (234, 1 114)	688 (369, 1 061)
$AUC_{0\text{-}7\ ημέρες}$ (μg/ml•ημέρα)	Κύκλος 1, 1η εβδομαδιαία δόση	720 (293, 1 274)	1.187 (773, 1 619)
	Κύκλος 2, τελευταία εβδομαδιαία δόση	4.017 (1 515, 7 564)	4.019 (1 740, 6 370)

Οι προβλεπόμενες εκθέσεις PK για 526 ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα κατάλληλους για μεταμόσχευση οι οποίοι έλαβαν DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση σε συνδυασμό με VRd συνοψίζονται στον πίνακα 22.

Πίνακας 22: Έκθεση στο daratumumab μετά από χορήγηση υποδόριου σκευάσματος DARZALEX (1.800 mg) σε συνδυασμό με VRd σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση

Παράμετροι PK	Κύκλοι	Υποδορίως χορηγούμενο daratumumab Διάμεση τιμή (5ο, 95ο εκατοστημόριο)
C_{trough} (μg/ml)	Κύκλος 1, 1η εβδομαδιαία δόση	113 (66, 171)
	Κύκλος 2, τελευταία εβδομαδιαία δόση (κύκλος 3 ημέρα 1 C_{trough})	651 (413, 915)
C_{max} (μg/ml)	Κύκλος 1, 1η εβδομαδιαία δόση	117 (67, 179)
	Κύκλος 2, τελευταία εβδομαδιαία δόση	678 (431, 958)
$AUC_{0\text{-}7\ ημέρες}$ (μg/ml•ημέρα)	Κύκλος 1, 1η εβδομαδιαία δόση	643 (322, 1027)
	Κύκλος 2, τελευταία εβδομαδιαία δόση	4.637 (2.941, 6.522)

Μια ανάλυση PK πληθυσμού που χρησιμοποίησε δεδομένα από θεραπεία συνδυασμού με DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση πραγματοποιήθηκε με δεδομένα από 211 ασθενείς. Στη συνιστώμενη δόση των 1.800 mg, οι προβλεπόμενες συγκεντρώσεις του daratumumab ήταν ελαφρώς υψηλότερες, αλλά γενικά εντός του ίδιου εύρους, σε σύγκριση με τους ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα.

Πίνακας 23: Εκθέσεις στο daratumumab μετά από χορήγηση υποδόριου σκευάσματος DARZALEX (1.800 mg) σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση

Παράμετροι PK	Κύκλοι	Υποδορίως χορηγούμενο daratumumab Διάμεση τιμή (5ο, 95ο εκατοστημόριο)
C_{trough} (μg/ml)	Κύκλος 1, 1η εβδομαδιαία δόση	138 (86, 195)

	Κύκλος 2, τελευταία εβδομαδιαία δόση (κύκλος 3 ημέρα 1 C_{trough})	662 (315, 1 037)
C_{max} (μg/ml)	Κύκλος 1, 1η εβδομαδιαία δόση	151 (88, 226)
	Κύκλος 2, τελευταία εβδομαδιαία δόση	729 (390, 1 105)
$AUC_{0\text{-}7\ ημέρες}$ (μg/ml•ημέρα)	Κύκλος 1, 1η εβδομαδιαία δόση	908 (482, 1 365)
	Κύκλος 2, τελευταία εβδομαδιαία δόση	4.855 (2 562, 7 522)

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία και φύλο
Με βάσει τις αναλύσεις PK πληθυσμού σε ασθενείς (ηλικίας 33-92 ετών) που έλαβαν μονοθεραπεία ή διάφορες θεραπείες συνδυασμού, η ηλικία δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στη PK του daratumumab. Δεν απαιτείται εξατομίκευση για τους ασθενείς με βάση την ηλικία.

Το φύλο είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στις παραμέτρους PK σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα αλλά όχι σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση. Παρατηρήθηκε ελαφρώς υψηλότερη έκθεση στις γυναίκες έναντι των αντρών, αλλά η διαφορά στην έκθεση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Δεν απαιτείται εξατομίκευση για τους ασθενείς με βάση το φύλο.

Νεφρική δυσλειτουργία
Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του υποδορίου σκευάσματος DARZALEX σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Διεξήχθησαν αναλύσεις PK πληθυσμού με βάση προϋπάρχοντα δεδομένα για τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που έλαβαν μονοθεραπεία με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX ή διάφορες θεραπείες συνδυασμού σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα ή AL αμυλοείδωση. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση στο daratumumab μεταξύ των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία και εκείνων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία
Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του υποδορίου σκευάσματος DARZALEX σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.
Διεξήχθησαν αναλύσεις PK πληθυσμού σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που έλαβαν μονοθεραπεία με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX ή διάφορες θεραπείες συνδυασμού σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα και στην AL αμυλοείδωση. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση στο daratumumab μεταξύ των ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και των ασθενών με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Υπήρχαν πολύ λίγοι ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ώστε να καταστεί δυνατόν να εξαχθούν ουσιώδη συμπεράσματα για αυτούς τους πληθυσμούς.

Φυλή
Με βάση τις αναλύσεις PK πληθυσμού σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX ή διάφορες θεραπείες συνδυασμού, η έκθεση στο daratumumab ήταν παρόμοια μεταξύ των φυλών.

Σωματικό βάρος
Η χορήγηση του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX στη σταθερή δόση των 1.800 mg ως μονοθεραπεία πέτυχε επαρκή έκθεση σε όλες τις υποομάδες του σωματικού βάρους. Σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, η μέση C_{trough} την ημέρα 1 του κύκλου 3 στην υποομάδα με το χαμηλότερο σωματικό βάρος (≤ 65 kg) ήταν 60% υψηλότερη και στην υποομάδα με το υψηλότερο σωματικό βάρος (> 85 kg) ήταν 12% χαμηλότερη σε σύγκριση με την υποομάδα του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab. Σε ορισμένους ασθενείς με σωματικό βάρος > 120 kg παρατηρήθηκε χαμηλότερη έκθεση, η οποία ενδέχεται να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, αυτή η παρατήρηση βασίζεται σε περιορισμένο αριθμό ασθενών.

Σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην C_{trough} μεταξύ των σωματικών βαρών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα τοξικολογικά δεδομένα προέρχονται από μελέτες με daratumumab σε χιμπατζήδες και με έμμεσο αντι-CD38 αντίσωμα σε πιθήκους cynomolgus. Δεν έχει διεξαχθεί έλεγχος χρόνιας τοξικότητας.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα για την τεκμηρίωση της ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης του daratumumab.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση των δυνητικών επιδράσεων του daratumumab στην αναπαραγωγή ή την ανάπτυξη ή για τον προσδιορισμό των δυνητικών επιδράσεων στη γονιμότητα των ανδρών ή των γυναικών.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης, γονοτοξικότητας ή γονιμότητας για την ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στους αναπαραγωγικούς ιστούς και στην αναπαραγωγική λειτουργία, ούτε συστηματική έκθεση στην υαλουρονιδάση σε πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε δόση 22.000 U/kg/εβδομάδα υποδορίως (12 φορές υψηλότερη από τη δόση στον άνθρωπο) για 39 εβδομάδες. Καθώς η υαλουρονιδάση είναι μία ανασυνδυασμένη μορφή της ενδογενούς ανθρώπινης υαλουρονιδάσης, δεν αναμένεται καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση ή επίδραση στη γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20)
L-ιστιδίνη
L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική
L-μεθειονίνη
Πολυσορβικό 20 (E432)
Σορβιτόλη (E420)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με άλλα υλικά εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

<u>Μη ανοιγμένο φιαλίδιο</u>

3 χρόνια.

Κατά τη διάρκεια ζωής του, το προϊόν σε φιαλίδια που δεν έχουν διατρηθεί μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (≤ 30 °C) για μία εφάπαξ περίοδο έως 24 ώρες. Μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο, το προϊόν δεν πρέπει να επιστρέφεται στο ψυγείο (βλέπε παράγραφο 6.6).

<u>Προετοιμασμένη σύριγγα</u>

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση στη σύριγγα έχει καταδειχθεί για 24 ώρες σε συνθήκες ψύξης (2 °C-8 °C), ακολουθούμενες από όχι περισσότερες από 12 ώρες στους 15 °C-25 °C και φως περιβάλλοντος. Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 ºC-8 ºC).
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης του ανοιγμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

15 ml διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί τύπου 1 με ελαστομερές πώμα, σφράγιση από αλουμίνιο και αποσπώμενο κάλυμμα σφράγισης που περιέχει 1.800 mg daratumumab. Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση προορίζεται για μία χρήση μόνο και είναι έτοιμο προς χρήση.

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση πρέπει να είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον και άχρωμο έως κίτρινο διάλυμα. Να μη χρησιμοποιείται αν υπάρχουν αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή άλλα ξένα σωματίδια.

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση είναι συμβατό με σύριγγες από πολυπροπυλένιο ή πολυαιθυλένιο, σετ υποδόριας έγχυσης από πολυπροπυλένιο, πολυαιθυλένιο ή πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) και βελόνες μεταφοράς και ένεσης από ανοξείδωτο χάλυβα.

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

Απομακρύνετε το φιαλίδιο του DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση από το ψυγείο (2 °C-8 °C) και αφήστε το να έρθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (≤30 °C). Το μη διατρημένο φιαλίδιο μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία και φως περιβάλλοντος για μέγιστο διάστημα 24 ωρών στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Να φυλάσσεται μακριά από την απευθείας έκθεση στο φως του ήλιου. Μην ανακινείτε.

Προετοιμασμένη σύριγγα

Προετοιμάστε τη δοσολογική σύριγγα σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Μετά τη μεταφορά από το φιαλίδιο στη σύριγγα, φυλάσσετε το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση για έως 24 ώρες στο ψυγείο ακολουθούμενες από έως και 12 ώρες στους 15 °C-25 °C και φως περιβάλλοντος (βλέπε παράγραφο 6.3). Εάν φυλάσσεται στο ψυγείο, αφήστε το διάλυμα να φτάσει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος πριν τη χορήγηση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1101/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Μαΐου 2016
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 6 Ιανουαρίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

08 Μαΐου 2025

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: https://www.ema.europa.eu.

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδίκευση και εμπειρία.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ / ΤΙΜΗ

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή τιμή	Λιανική τιμή
DARZALEX INJ.SOL 1800MG/VIAL (120 MG/ML)	BTx1VIAL x 15ML	3.899,93 €	4.689,74 €