

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DARZALEX 1800 mg solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 15 ml de solución inyectable contiene 1800 mg de daratumumab (120 mg de daratumumab por ml).

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1κ contra el antígeno CD38, producido en una línea celular de mamífero (Ovario de Hámster Chino) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial de 15 ml de solución inyectable contiene 735,1 mg de sorbitol (E420).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es entre transparente y opalescente, entre incolora y amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Mieloma múltiple

DARZALEX está indicado:

- en combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico.
- en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- en combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.
- en combinación con pomalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido un tratamiento previo conteniendo un inhibidor del proteasoma y lenalidomida y fuesen refractarios a lenalidomida, o que han recibido al menos dos tratamientos previos que incluyan lenalidomida y un inhibidor del proteasoma y hayan presentado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento (ver sección 5.1).
- en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Amiloidosis de cadena ligera (AL, por sus siglas en inglés)

DARZALEX está indicado en combinación con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con amiloidosis sistémica AL de nuevo diagnóstico.

4.2 Posología y forma de administración

DARZALEX formulación subcutánea no está indicada para la administración intravenosa y se debe administrar únicamente mediante inyección subcutánea, utilizando las dosis especificadas.

DARZALEX se debe administrar por un profesional sanitario, y la primera dosis se debe administrar en un entorno donde se disponga de equipamiento para la reanimación.

Es importante comprobar las etiquetas del vial para asegurarse de que se va a administrar la formulación correspondiente (intravenosa o subcutánea) y dosis adecuadas al paciente, tal y como se ha prescrito.

Los pacientes que están actualmente en tratamiento con daratumumab formulación intravenosa, pueden comenzar el tratamiento con DARZALEX solución inyectable subcutánea como una alternativa a la formulación intravenosa de daratumumab comenzando en la siguiente dosis pautada.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la inyección para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión (RRPs) con daratumumab. Ver a continuación “Medicamentos concomitantes recomendados” y la sección 4.4.

Posología

Mieloma múltiple

Pauta posológica en combinación con lenalidomida y dexametasona o pomalidomida y dexametasona (ciclos de tratamiento de 4 semanas) y en monoterapia

La dosis recomendada de DARZALEX solución inyectable subcutánea es de 1800 mg, administrados durante aproximadamente 3-5 minutos conforme a la pauta posológica indicada a continuación en la tabla 1.

Tabla 1: Pauta posológica de DARZALEX en combinación con lenalidomida y dexametasona (Rd), pomalidomida y dexametasona (Pd) (ciclos de tratamiento de 4 semanas) y en monoterapia

| Semanas | Pauta |
|---|-------------------------------------|
| Semanas 1 a 8 | Semanalmente (8 dosis en total) |
| Semanas 9 a 24 ^a | Cada dos semanas (8 dosis en total) |
| Semana 25 en adelante hasta la progresión de la enfermedad ^b | Cada cuatro semanas |

^a La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la semana 9.

^b La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la semana 25.

La dexametasona se debe administrar en dosis de 40 mg/semana (o una dosis reducida de 20 mg/semana para los pacientes > 75 años).

Para la dosis y la pauta posológica de los medicamentos administrados con DARZALEX solución inyectable subcutánea, ver sección 5.1 y la correspondiente Ficha Técnica.

Pauta posológica en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (ciclos de tratamiento de 6 semanas)

La dosis recomendada de DARZALEX solución inyectable subcutánea es de 1800 mg, administrados durante aproximadamente 3-5 minutos conforme a la pauta posológica indicada a continuación en la tabla 2:

Tabla 2: Pauta posológica de DARZALEX en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; ciclos de tratamiento de 6 semanas)

| Semanas | Pauta |
|--|---------------------------------------|
| Semanas 1 a 6 | Semanalmente (6 dosis en total) |
| Semanas 7 a 54 ^a | Cada tres semanas (16 dosis en total) |
| Semana 55 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b | Cada cuatro semanas |

^a La primera dosis de la pauta posológica cada 3 semanas se administra en la semana 7.

^b La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la semana 55.

Bortezomib se administra dos veces a la semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, y después **una vez** a la semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 durante otros ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis y la pauta posológica de VMP cuando se administra con DARZALEX solución inyectable subcutánea, ver sección 5.1.

Pauta posológica en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (ciclos de tratamiento de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)

La dosis recomendada de DARZALEX solución inyectable subcutánea es de 1800 mg, administrados durante aproximadamente 3-5 minutos conforme a la pauta posológica indicada a continuación en la tabla 3.

Tabla 3: Pauta posológica de DARZALEX en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; ciclos de tratamiento de 4 semanas)

| Fase de tratamiento | Semanas | Pauta |
|---|-----------------------------|-------------------------------------|
| Inducción | Semanas 1 a 8 | Semanalmente (8 dosis en total) |
| | Semanas 9 a 16 ^a | Cada dos semanas (4 dosis en total) |
| Detener para quimioterapia a dosis altas y TAPH | | |
| Consolidación | Semanas 1 a 8 ^b | Cada dos semanas (4 dosis en total) |

^a La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la semana 9.

^b La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la semana 1 tras la reanudación del tratamiento después del TAPH.

La dexametasona se debe administrar en dosis de 40 mg los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de los ciclos 1 y 2, y en dosis de 40 mg los días 1-2 y de 20 mg en los días de administración subsiguientes (días 8, 9, 15, 16) de los ciclos 3-4. La dexametasona a dosis de 20 mg se debe administrar los días 1, 2, 8, 9, 15, 16 en los ciclos 5 y 6.

Para la dosis y la pauta posológica de los medicamentos administrados con DARZALEX solución inyectable subcutánea, ver sección 5.1 y la correspondiente Ficha Técnica.

Pauta posológica en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (ciclos de tratamiento de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)

La dosis recomendada de DARZALEX solución inyectable subcutánea es de 1800 mg, administrados durante aproximadamente 3-5 minutos conforme a la pauta posológica indicada a continuación en la tabla 4.

Tabla 4: Pauta posológica de DARZALEX en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona ([VRd]; ciclos de tratamiento de 4 semanas)

| Fase de tratamiento | Semanas | Pauta |
|---|--|-------------------------------------|
| Inducción | Semanas 1 a 8 | Semanalmente (8 dosis en total) |
| | Semanas 9 a 16 ^a | Cada dos semanas (4 dosis en total) |
| Detener para quimioterapia a dosis altas y TAPH | | |
| Consolidación | Semanas 17 a 24 ^b | Cada dos semanas (4 dosis en total) |
| Mantenimiento | Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^c | Cada cuatro semanas |

^a La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la semana 9.

^b La semana 17 corresponde con la reanudación del tratamiento después de la recuperación del TAPH.

^c El tratamiento con DARZALEX se puede suspender en pacientes con EMR negativa mantenida durante 12 meses y que han recibido tratamiento de mantenimiento durante un mínimo de 24 meses.

La dexametasona se debe administrar en dosis de 40 mg los días 1-4 y los días 9-12 de cada ciclo de 28 días durante la inducción y la consolidación (ciclos 1-6).

Para la dosis y la pauta posológica de los medicamentos administrados con DARZALEX solución inyectable subcutánea, ver sección 5.1 y la correspondiente Ficha Técnica.

Pauta posológica en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (ciclos de tratamiento de 3 semanas) para el tratamiento de pacientes de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un TAPH

La dosis recomendada de DARZALEX solución inyectable subcutánea es de 1800 mg, administrados durante aproximadamente 3-5 minutos conforme a la pauta posológica indicada a continuación en la tabla 5.

Tabla 5: Pauta posológica de DARZALEX en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona ([VRd]; ciclos de tratamiento de 3 semanas)

| Semanas | Pauta |
|--|--------------------------------------|
| Semanas 1 a 6 | Semanalmente (6 dosis en total) |
| Semanas 7 a 24 ^a | Cada tres semanas (6 dosis en total) |
| Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b | Cada cuatro semanas |

^a La primera dosis de la pauta posológica cada 3 semanas se administra en la semana 7.

^b La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la semana 25.

La dexametasona se debe administrar en dosis de 20 mg los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, y 12 de cada ciclo de 21 días de los ciclos 1-8. Para pacientes > 75 años o con bajo peso (IMC < 18,5), se puede administrar dexametasona en dosis de 20 mg los días 1, 4, 8, y 11.

Para la dosis y la pauta posológica de los medicamentos administrados con DARZALEX solución inyectable subcutánea, ver sección 5.1 y la correspondiente Ficha Técnica.

Pauta posológica en combinación con bortezomib y dexametasona (ciclos de tratamiento de 3 semanas)

La dosis recomendada de DARZALEX solución inyectable subcutánea es de 1800 mg, administrados durante aproximadamente 3-5 minutos conforme a la pauta posológica indicada a continuación en la tabla 6.

Tabla 6: Pauta posológica de DARZALEX en combinación con bortezomib y dexametasona (Vd) (ciclos de tratamiento de 3 semanas)

| Semanas | Pauta |
|---|--------------------------------------|
| Semanas 1 a 9 | Semanalmente (9 dosis en total) |
| Semanas 10 a 24 ^a | Cada tres semanas (5 dosis en total) |
| Semana 25 en adelante hasta la progresión de la enfermedad ^b | Cada cuatro semanas |

^a La primera dosis de la pauta posológica cada 3 semanas se administra en la semana 10.

^b La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la semana 25.

La dexametasona se debe administrar en dosis de 20 mg los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de los 8 primeros ciclos de tratamiento con bortezomib o a una dosis reducida de 20 mg/semana para los pacientes > 75 años, con peso insuficiente (IMC < 18,5), con diabetes mellitus mal controlada o con intolerancia previa al tratamiento con esteroides.

Para la dosis y la pauta posológica de los medicamentos administrados con DARZALEX solución inyectable subcutánea, ver sección 5.1 y la correspondiente Ficha Técnica.

Amiloidosis AL

Pauta posológica en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (ciclos de tratamiento de 4 semanas)

La dosis recomendada es de 1800 mg de DARZALEX solución inyectable subcutánea administrada durante aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con la siguiente pauta posológica en la tabla 7.

Tabla 7: Pauta posológica de DARZALEX para la amiloidosis AL en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona ([VCd]; ciclos de tratamiento de 4 semanas)^a

| Semanas | Pauta |
|---|-------------------------------------|
| Semanas 1 a 8 | Semanalmente (8 dosis en total) |
| Semanas 9 a 24 ^b | Cada dos semanas (8 dosis en total) |
| Semana 25 en adelante hasta la progresión de la enfermedad ^c | Cada cuatro semanas |

^a En el estudio clínico, DARZALEX fue administrado hasta la progresión de la enfermedad o un máximo de 24 ciclos (~ 2 años) desde la primera dosis del tratamiento del estudio.

^b La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la semana 9

^c La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para la dosis y la pauta posológica de los medicamentos administrados con DARZALEX solución inyectable subcutánea, ver sección 5.1 y la correspondiente Ficha Técnica.

Dosis olvidada

Si se omite una dosis prevista de DARZALEX, la dosis se debe administrar lo antes posible y la pauta posológica se debe ajustar consecuentemente, manteniendo el intervalo de tratamiento.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX. Puede ser necesario retrasar las dosis para permitir la recuperación de los recuentos de células sanguíneas en caso de toxicidad hematológica (ver sección 4.4). Para información sobre los medicamentos administrados en combinación con DARZALEX, ver la correspondiente Ficha Técnica.

En los estudios clínicos, no fue necesario modificar la velocidad de administración ni la dosis de DARZALEX solución inyectable subcutánea para controlar las RRs.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la inyección

Para reducir el riesgo de RRP, se deben administrar a todos los pacientes medicamentos (orales o intravenosos) previos a la inyección, 1-3 horas antes de cada administración de DARZALEX solución inyectable subcutánea de la siguiente forma:

- Corticosteroide (de acción prolongada o intermedia)
 - Monoterapia:
Metilprednisolona 100 mg, o equivalente. Después de la segunda inyección, se puede reducir la dosis del corticosteroide a metilprednisolona 60 mg.
 - Tratamiento en combinación:
Dexametasona 20 mg (o equivalente), administrada antes de cada inyección de DARZALEX solución inyectable subcutánea. Cuando la dexametasona sea el corticosteroide administrado como tratamiento específico de base, la dosis de dexametasona servirá en su lugar como medicamento previo a la inyección los días de administración de DARZALEX (ver sección 5.1).
No se deben tomar corticosteroides adicionales como tratamiento específico de base (p. ej., prednisona) los días de la administración de DARZALEX cuando los pacientes ya hayan recibido dexametasona (o equivalente) como medicamento previo a la inyección.
- Antipirético (paracetamol 650 mg a 1000 mg).
- Antihistamínico (difenhidramina 25 mg a 50 mg o equivalente por vía oral o intravenosa).

Medicamento posterior a la inyección

Se deben administrar medicamentos posteriores a la inyección para reducir el riesgo de RRP diferidas, tal como se indica a continuación:

- Monoterapia:
Se debe administrar un corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o prolongada conforme a la práctica habitual local) en cada uno de los dos días siguientes después de todas las inyecciones (empezando el día después de la inyección).
- Tratamiento en combinación:
Se debe considerar administrar metilprednisolona oral en dosis bajas (≤ 20 mg) o equivalente el día siguiente a la inyección de DARZALEX. No obstante, si se administra un corticosteroide como tratamiento específico de base (p. ej., dexametasona, prednisona) el día siguiente a la inyección de DARZALEX, pueden no ser necesarios medicamentos adicionales posteriores a la inyección (ver sección 5.1).

Después de las tres primeras inyecciones, si el paciente no presenta ninguna RRP de importancia, se puede suspender la administración de corticosteroides posteriores a la inyección (excepto los corticosteroides pautados como tratamiento de base).

Adicionalmente, en los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se debe considerar el uso de medicamentos posteriores a la inyección incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las cuatro primeras inyecciones, si el paciente no presenta ninguna RRP de importancia, se pueden suspender estos medicamentos inhalados posteriores a la inyección conforme al criterio del médico.

Profilaxis frente a la reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar administrar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. De acuerdo con análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se considera necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de DARZALEX en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Peso corporal (> 120 kg)

Un número limitado de pacientes con peso corporal > 120 kg han sido estudiados usando la dosis fija (1800 mg) de DARZALEX solución inyectable subcutánea y la eficacia en estos pacientes no ha sido establecida. Actualmente no se pueden realizar recomendaciones de ajuste de dosis en función del peso corporal (ver secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración

DARZALEX formulación subcutánea no está indicado para la administración intravenosa y se debe administrar únicamente mediante inyección subcutánea, utilizando las dosis especificadas. Para consultar las precauciones especiales antes de la administración, ver sección 6.6.

Para evitar obstruir la aguja, acoplar la aguja hipodérmica o el kit de perfusión subcutánea a la jeringa inmediatamente antes de la inyección.

Inyectar 15 ml de DARZALEX solución inyectable subcutánea en el tejido subcutáneo del abdomen aproximadamente a 7,5 cm a la derecha o a la izquierda del ombligo durante aproximadamente 3-5 minutos. No inyectar DARZALEX solución inyectable subcutánea en otras zonas del cuerpo ya que no hay datos disponibles.

En inyecciones sucesivas se deben alternar las zonas de administración.

DARZALEX solución inyectable subcutánea no se debe inyectar nunca en zonas de la piel que muestren enrojecimiento, hematomas, sensibilidad, endurecimiento o zonas en donde haya cicatrices.

Pausar o reducir la velocidad de administración si el paciente experimenta dolor. Si el dolor no remite al reducir la velocidad de inyección, se puede optar por administrar el resto de la dosis en una segunda zona de inyección en la zona opuesta del abdomen.

Durante el tratamiento con DARZALEX solución inyectable subcutánea, no administrar otros medicamentos por vía subcutánea en la misma zona que DARZALEX.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones relacionadas con la perfusión

DARZALEX solución inyectable subcutánea puede provocar RRP graves y/o serias, incluyendo reacciones anafilácticas. En los estudios clínicos, aproximadamente el 7 % (102/1380) de los pacientes experimentaron una RRP. La mayoría de las RRP se produjeron después de la primera inyección y fueron de grado 1-2. El 1 % de los pacientes experimentó una RRP en las inyecciones posteriores (ver sección 4.8).

La mediana del tiempo hasta la aparición de las RRP tras la inyección de DARZALEX fue de 2,9 horas (intervalo: 0,08-83 horas). La mayoría de las RRP se produjeron el día del tratamiento. Se observaron RRP diferidas en el 1 % de los pacientes.

Los signos y síntomas de las RRP pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, rinitis alérgica, sibilancias además de fiebre, dolor en el pecho, prurito, escalofríos, vómitos, náuseas, hipotensión y visión borrosa. Se han observado reacciones graves, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión, taquicardia y reacciones adversas oculares (que incluyen derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado) (ver sección 4.8).

Se debe medicar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides; así como monitorizarles e informarles sobre las RRP, especialmente durante y después de la primera y segunda inyección. Si se produce una reacción anafiláctica o una reacción potencialmente mortal (grado 4), se debe iniciar inmediatamente el correspondiente tratamiento de emergencia. El tratamiento con DARZALEX se debe suspender de inmediato y de forma permanente (ver secciones 4.2 y 4.3).

Para reducir el riesgo de RRP diferidas, se deben administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de la inyección de DARZALEX (ver sección 4.2). Los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica podrían requerir medicamentos posteriores a la inyección adicionales para tratar las complicaciones respiratorias. Se debe considerar el uso de medicamentos posteriores a la inyección (p. ej., broncodilatadores de acción corta y prolongada y corticosteroides inhalados) en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Si se dan síntomas oculares, se debe interrumpir la administración de DARZALEX y realizar una evaluación oftalmológica inmediata antes de reanudar DARZALEX (ver sección 4.2).

Neutropenia/trombocitopenia

DARZALEX puede aumentar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por el tratamiento de base (ver sección 4.8).

Se debe realizar un seguimiento periódico de los recuentos completos de células sanguíneas durante el tratamiento conforme a la información de prescripción del fabricante para los tratamientos de base. Se debe controlar a los pacientes con neutropenia en búsqueda de signos de infección. Puede ser necesario retrasar la administración de DARZALEX para permitir la recuperación de los recuentos de células sanguíneas. Se ha observado una tasa mayor de neutropenia en los pacientes de menor peso corporal tratados con DARZALEX formulación subcutánea; no obstante, ésta no se asoció a un incremento de la tasa de infecciones graves. No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX. Considere como tratamiento de apoyo transfusiones o factores de crecimiento.

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a la proteína CD38 presente en niveles bajos en los eritrocitos y puede causar un resultado positivo en la prueba de Coombs indirecta. El resultado positivo en la prueba de Coombs indirecta debido a daratumumab puede persistir durante un máximo de 6 meses tras la última administración de daratumumab. Se debe señalar que daratumumab unido a eritrocitos puede enmascarar la detección de anticuerpos contra antígenos menores en el suero del paciente. La determinación del tipo de grupo sanguíneo ABO y Rh del paciente no se ve afectada.

Antes de empezar el tratamiento con daratumumab se debe tipificar y cribar a los pacientes. Se puede considerar fenotipar antes de empezar el tratamiento con daratumumab de acuerdo con la práctica local. La genotipación de los eritrocitos no se ve afectada por daratumumab y se puede realizar en cualquier momento.

En el caso de que esté prevista una transfusión, se debe informar a los centros de transfusión de sangre de esta interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (ver sección 4.5). Si se requiere una transfusión de urgencia, se pueden administrar eritrocitos compatibles ABO/RhD sin realización de pruebas cruzadas, conforme a las prácticas locales del Servicio de Transfusiones.

Interferencia con la determinación de respuesta completa

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG kappa que se puede detectar, tanto en los ensayos de electroforesis (EF) como en los de inmunofijación (IF) de proteínas en suero usados para la monitorización clínica de la proteína monoclonal endógena (ver sección 4.5). Esta interferencia puede tener impacto en la determinación de la respuesta completa y de la progresión de la enfermedad en algunos pacientes con mieloma de proteína IgG kappa.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la Hepatitis B, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con DARZALEX. Se debe realizar un escrutinio de la infección por el VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento con DARZALEX.

Para los pacientes con evidencia de serología positiva para el VHB, se controlarán los síntomas, signos clínicos y de laboratorio de la reactivación del VHB durante, y al menos seis meses después de la finalización del tratamiento con DARZALEX. Se manejará a los pacientes de acuerdo con las guías clínicas actuales para el tratamiento de la hepatitis. Considere la posibilidad de consultar a un experto en hepatitis según lo indicado clínicamente.

En pacientes que desarrollen reactivación del VHB mientras están recibiendo DARZALEX, suspenda el tratamiento con DARZALEX e inicie el tratamiento adecuado. Se deberá consultar a médicos con experiencia en el manejo del VHB la reanudación del tratamiento con DARZALEX, en pacientes cuya reactivación del VHB está controlada adecuadamente.

Peso corporal (> 120 kg)

Existe la posibilidad de una reducción de la eficacia de DARZALEX solución inyectable subcutánea en pacientes con peso corporal > 120 kg (ver secciones 4.2 y 5.2).

Excipientes

Este medicamento contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben recibir este medicamento.

Este medicamento también contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Como anticuerpo monoclonal IgG1 κ , es improbable que la excreción renal y el metabolismo mediado por enzimas hepáticas de daratumumab intacto representen vías de eliminación importantes. Por tanto, no se prevé que las variaciones en las enzimas metabolizadoras de fármacos afecten a la eliminación de daratumumab. Debido a la elevada afinidad a un epítipo único de la proteína CD38, no se prevé que daratumumab altere las enzimas metabolizadoras de fármacos.

Las evaluaciones de farmacocinética clínica con las formulaciones intravenosa o subcutánea de daratumumab y lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib, melfalán, prednisona, carfilzomib, ciclofosfamida y dexametasona indicaron que no había una interacción farmacológica clínicamente significativa entre daratumumab y estos fármacos de molécula pequeña.

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a la proteína CD38 presente en los eritrocitos e interfiere en las pruebas de compatibilidad, incluido el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada (ver sección 4.4). Entre los métodos que permiten reducir estas interferencias y revertir la unión de daratumumab, se encuentra el tratamiento de los eritrocitos reactivos con ditiotritol (DTT) u otros métodos validados localmente. Dado que los antígenos del sistema de grupo sanguíneo Kell también son sensibles al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar aloanticuerpos utilizando eritrocitos tratados con DTT. De forma alternativa, se puede considerar también fenotipar o genotipar (ver sección 4.4).

Interferencia con los ensayos de electroforesis e inmunofijación de proteínas en suero

Daratumumab se puede detectar en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero usados para monitorizar las inmunoglobulinas monoclonales de la enfermedad (proteína M). Esto puede inducir a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF de proteínas en suero en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa de acuerdo a los criterios del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con respuesta parcial persistente muy buena, cuando se sospeche interferencia con daratumumab, se considerará el uso de un ensayo IF específico de daratumumab validado para diferenciar daratumumab de cualquier resto de proteína M endógena en el suero del paciente, con el fin de facilitar la determinación de una respuesta completa.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con daratumumab y durante 3 meses después de finalizar el tratamiento.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de daratumumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar DARZALEX durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si daratumumab se excreta en la leche materna humana.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con DARZALEX tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos para determinar los posibles efectos de daratumumab sobre la fertilidad en hombres y mujeres (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de DARZALEX sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se ha notificado fatiga en pacientes que usan daratumumab y esto se debe tener en cuenta cuando se conduzca o se utilicen máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado ($\geq 20\%$ de pacientes) con daratumumab (tanto con la formulación intravenosa como con la subcutánea) administrado tanto en monoterapia como en combinación fueron RRP, fatiga, náuseas, diarrea, estreñimiento, fiebre, tos, neutropenia, trombocitopenia, anemia, edema periférico, neuropatía periférica, infección del tracto respiratorio superior, dolor musculoesquelético y COVID-19. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, sepsis, edema pulmonar, gripe, fiebre, deshidratación, diarrea, fibrilación auricular y síncope.

El perfil de seguridad de DARZALEX formulación subcutánea fue similar al de la formulación intravenosa, con la excepción de una tasa inferior de RRP. En el estudio de fase III MMY3012, la neutropenia fue la única reacción adversa notificada con una frecuencia $\geq 5\%$ mayor con DARZALEX formulación subcutánea en comparación con daratumumab intravenoso (grado 3 o 4: 13% frente al 8%, respectivamente).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 8 se resumen las reacciones adversas ocurridas en pacientes tratados con DARZALEX formulación subcutánea o con la formulación intravenosa de daratumumab.

Los datos reflejan la exposición a DARZALEX formulación subcutánea (1800 mg) en 1187 pacientes con mieloma múltiple (MM). Los datos incluyen 260 pacientes de un estudio de fase III con control activo (MMY3012) que recibieron DARZALEX solución inyectable subcutánea como monoterapia, 149 pacientes de un estudio de fase III con control activo (MMY3013) que recibieron DARZALEX formulación subcutánea en combinación con pomalidomida y dexametasona (D-Pd), 351 pacientes de un estudio de fase III con control activo (MMY3014) que recibieron DARZALEX formulación subcutánea en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd), y 197 pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico para quienes no estaba previsto el trasplante como tratamiento inicial o que no eran candidatos a trasplante a partir de un estudio de fase III con control activo (MMY3019) que recibieron DARZALEX formulación subcutánea en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd). Los datos también reflejan tres estudios clínicos abiertos en los que los pacientes recibieron DARZALEX solución inyectable subcutánea en monoterapia (N=31, MMY1004 y MMY1008) y MMY2040 en el que los pacientes recibieron DARZALEX solución inyectable subcutánea en combinación, bien con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP, n=67), o con lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n=65) o con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd, n=67). Además, los datos reflejan la exposición de 193 pacientes con amiloidosis AL de nuevo diagnóstico de un estudio de fase III con control activo (AMY3001), en el que los pacientes recibieron DARZALEX formulación subcutánea en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (D-VCd).

Los datos de seguridad también reflejan la exposición a daratumumab intravenoso (16 mg/kg) en 2324 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 1910 pacientes que recibieron daratumumab intravenoso en combinación con tratamientos de base y 414 pacientes que recibieron daratumumab intravenoso en monoterapia. Se incluyen también las reacciones adversas poscomercialización.

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10000$).

Tabla 8: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple y amiloidosis AL tratados con daratumumab intravenoso o daratumumab subcutáneo

| Clasificación por órganos y sistemas | Reacción adversa | Frecuencia | Incidencia (%) | |
|---|---|-----------------|------------------|------------------|
| | | | Todos los grados | Grado 3-4 |
| Infecciones e infestaciones | Infección del tracto respiratorio superior ^a | Muy frecuentes | 45 | 3 |
| | COVID-19 ^{a, g} | | 26 | 7 |
| | Neumonía ^a | | 19 | 11 |
| | Bronquitis ^a | | 14 | 1 |
| | Infección del tracto urinario | Frecuentes | 8 | 1 |
| | Sepsis ^a | | 4 | 4 |
| | Infección por citomegalovirus ^a | Poco frecuentes | < 1 | < 1 [#] |
| | Reactivación del Virus de la Hepatitis B ^a | | < 1 | < 1 |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia ^a | Muy frecuentes | 43 | 37 |
| | Trombocitopenia ^a | | 32 | 19 |
| | Anemia ^a | | 27 | 11 |
| | Linfopenia ^a | | 13 | 10 |
| | Leucopenia ^a | | 11 | 6 |
| Trastornos del sistema inmunológico | Hipogammaglobulinemia ^a | Frecuentes | 3 | < 1 [#] |
| | Reacción anafiláctica ^b | Raras | - | - |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Hipocalcemia ^a | Muy frecuentes | 11 | 3 |
| | Disminución del apetito | | 10 | 1 |
| | Hiper glucemia | Frecuentes | 7 | 3 |
| | Hipocalcemia | | 6 | 1 |
| | Deshidratación | | 2 | 1 [#] |
| Trastornos psiquiátricos | Insomnio | Muy frecuentes | 17 | 1 [#] |
| Trastornos del sistema nervioso | Neuropatía periférica | Muy frecuentes | 33 | 4 |
| | Cefalea | | 10 | < 1 [#] |
| | Mareo | Frecuentes | 9 | < 1 [#] |
| | Parestesia | | 9 | < 1 |
| | Síncope | | 3 | 2 [#] |
| Trastornos cardíacos | Fibrilación auricular | Frecuentes | 4 | 1 |
| Trastornos vasculares | Hipertensión ^a | Frecuentes | 9 | 4 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Tos ^a | Muy frecuentes | 22 | < 1 [#] |
| | Disnea ^a | | 18 | 2 |
| | Edema pulmonar ^a | Frecuentes | 1 | < 1 |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea | Muy frecuentes | 33 | 5 |
| | Estreñimiento | | 29 | 1 |
| | Náuseas | | 22 | 1 [#] |
| | Dolor abdominal ^a | | 13 | 1 |
| | Vómitos | | 13 | 1 [#] |
| | Pancreatitis ^a | Frecuentes | 1 | 1 |
| | Exantema | Muy frecuentes | 12 | 1 [#] |

| | | | | |
|---|---|----------------|----|------------------|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Prurito | Frecuentes | 6 | < 1 [#] |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Dolor musculoesquelético ^a | Muy frecuentes | 35 | 3 |
| | Artralgia | | 14 | 1 |
| | Espasmos musculares | | 12 | < 1 [#] |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Fatiga | Muy frecuentes | 24 | 4 |
| | Edema periférico ^a | | 24 | 1 |
| | Fiebre | | 22 | 1 |
| | Astenia | | 19 | 2 |
| | Escalofríos | Frecuentes | 8 | < 1 [#] |
| | Reacciones en el lugar de la inyección ^{d,e} | | 8 | 0 |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | Reacciones relacionadas con la perfusión ^c | | | |
| | Daratumumab intravenoso ^f | Muy frecuentes | 39 | 5 |
| | Daratumumab subcutáneo ^e | Frecuentes | 7 | 1 |

[#] Ninguna de grado 4

^a Indica la agrupación de términos.

^b Basado en las reacciones adversas poscomercialización.

^c Las reacciones relacionadas con la perfusión incluyen términos definidos por los investigadores como relacionados con la perfusión/inyección de daratumumab.

^d Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen términos definidos por los investigadores como relacionados con la inyección de daratumumab.

^e Frecuencia basada solamente en los estudios de daratumumab subcutáneo (N=1380).

^f Frecuencia basada solamente en los estudios de daratumumab intravenoso (N=2324).

^g La incidencia está basada en un subgrupo de pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio en o después del 1 de febrero de 2020 (el inicio de la pandemia por COVID-19) de los estudios MMY3003, MMY3006, MMY3008 y MMY3013, y todos los pacientes tratados con daratumumab de los estudios MMY3014 y MMY3019 (N=984).

Nota: Basado en 3704 pacientes con mieloma múltiple y amiloidosis AL tratados con daratumumab intravenoso o daratumumab subcutáneo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la perfusión (RRPs)

En estudios clínicos (tratamiento en monoterapia y en combinación; N=1380) realizados con DARZALEX formulación subcutánea, la incidencia de RRPs de todos los grados fue del 6,4 % con la primera inyección de DARZALEX (1800 mg, semana 1), del 0,3 % con la inyección de la semana 2 y del 1,2 % con las inyecciones posteriores. Se observaron RRPs de grados 3 y 4 en el 0,7 % y el 0,1 % de los pacientes, respectivamente.

Los signos y síntomas de las RRPs pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, rinitis alérgica, sibilancias, así como fiebre, dolor en el pecho, prurito, escalofríos, vómitos, náuseas, visión borrosa e hipotensión. Se han producido reacciones graves, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión, taquicardia y reacciones adversas oculares (que incluyen derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado) (ver sección 4.4).

Reacciones en el lugar de inyección (RLI)

En estudios clínicos (N=1380) realizados con DARZALEX formulación subcutánea, la incidencia de reacciones en el lugar de inyección de todos los grados fue del 7,8 %. No se produjeron RLI de grado 3 o 4. La RLI más frecuente (>1%) en el lugar de la inyección fueron eritema y exantema.

Infecciones

En los pacientes con mieloma múltiple que recibieron daratumumab como monoterapia, la incidencia global de infecciones fue similar entre los grupos de DARZALEX formulación subcutánea (52,9%) y de daratumumab intravenoso (50,0%). También se produjeron infecciones de grado 3 o 4 a frecuencias similares entre DARZALEX formulación subcutánea (11,7%) y daratumumab intravenoso (14,3%).

La mayoría de las infecciones fueron manejables y raramente provocaron interrupción del tratamiento. La neumonía fue la infección de grado 3 o 4 notificada con mayor frecuencia en todos los estudios. En estudios con control activo, las interrupciones del tratamiento debidas a infecciones ocurrieron en el 1%-4% de los pacientes. Las infecciones mortales fueron principalmente debidas a neumonía y septicemia.

En los pacientes con mieloma múltiple que recibieron tratamiento con daratumumab intravenoso en combinación, se notificaron las siguientes:

Infecciones de grado 3 o 4:

Estudios en pacientes con enfermedad en recaída/refractaria: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%.

Estudios en pacientes de nuevo diagnóstico: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

Infecciones de grado 5 (mortales):

Estudios en pacientes con enfermedad en recaída/refractaria: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%.

Estudios en pacientes de nuevo diagnóstico: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron DARZALEX formulación subcutánea como tratamiento en combinación, se notificaron las siguientes:

Infecciones de grado 3 o 4: DPd: 28%, Pd: 23%; D-VRd (candidatos a trasplante): 35 %, VRd (candidatos a trasplante): 27 %; D-VRd (pacientes que no son candidatos a trasplante):40%, VRd (pacientes que no son candidatos a trasplante): 32 %

Infecciones de grado 5 (mortales): DPd: 5%, Pd: 3%; D-VRd (candidatos a trasplante): 2 %, VRd (candidatos a trasplante): 3 %; D-VRd (pacientes que no son candidatos a trasplante):8 %, VRd (pacientes que no son candidatos a trasplante): 6 %

Abreviaturas: D=daratumumab; Vd=bortezomib-dexametasona; Rd=lenalidomida-dexametasona; Pd=pomalidomida-dexametasona; VMP=bortezomib-melfalán-prednisona; VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona; VRd=bortezomib-lenalidomida-dexametasona.

En pacientes con amiloidosis AL que recibieron DARZALEX formulación subcutánea como tratamiento en combinación, se notificaron las siguientes:

Infecciones de grado 3 o 4: D-VCd: 17%, VCd:10%

Infecciones de grado 5: D-VCd: 1%, VCd: 1%

Abreviaturas: D=daratumumab; VCd= bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona

Hemólisis

Hay un riesgo teórico de hemólisis. Se deberá realizar una monitorización continua de esta señal de seguridad en los estudios clínicos y en los datos de seguridad poscomercialización.

Trastornos cardíacos y miocardiopatías relacionadas con amiloidosis AL

La mayoría de los pacientes en AMY3001 tenían una miocardiopatía relacionada con la amiloidosis AL al inicio (72% en el grupo de D-VCd frente a 71% en el grupo de VCd). Se produjeron trastornos cardíacos de Grado 3 o 4 en el 11% de los pacientes del grupo de D-VCd en comparación con el 10% de los pacientes del grupo de VCd, mientras que se produjeron trastornos cardíacos graves en el 16% de los pacientes del grupo de D-VCd frente al 13% de pacientes del grupo de VCd respectivamente. Entre los trastornos cardíacos graves que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes se encontraba la insuficiencia cardíaca (6,2% en el grupo de D-VCd frente a 4,3% en el grupo de VCd), parada cardíaca (3,6% en el grupo de D-VCd frente a 1,6% en el grupo de VCd) y fibrilación auricular (2,1% en el grupo de D-VCd frente al 1,1% en el grupo de VCd). Todos los pacientes del grupo de D-VCd que presentaron trastornos cardíacos graves o mortales tenían miocardiopatías relacionadas con la amiloidosis AL al inicio. Se debe tener en cuenta la mediana de duración del tratamiento más prolongada del grupo de D-VCd comparada con el grupo de VCd (9,6 meses frente a 5,3 meses, respectivamente) cuando se comparen las frecuencias de trastornos cardiacos entre los dos grupos de tratamiento. Tanto las tasas de incidencia ajustadas a la exposición (número de pacientes con el evento por cada 100 pacientes mensuales en riesgo) de los trastornos cardíacos globales de grado 3 o 4 (1,2 frente a 2,3), la insuficiencia cardíaca (0,5 frente a 0,6), la parada cardíaca (0,1 frente a 0,0) como la

fibrilación auricular (0,2 frente a 0,1) fueron comparables en el grupo de D-VCd frente al grupo de VCd, respectivamente.

Las muertes globales (14% en el grupo de D-VCd frente al 15% en el grupo de VCd) del estudio AMY3001 se debieron principalmente a miocardiopatías relacionadas con la amiloidosis AL en ambos grupos de tratamiento, con una mediana del seguimiento de 11,4 meses.

Otras poblaciones especiales

En el estudio fase III MMY3007, que comparó el tratamiento con D-VMP con el tratamiento con VMP en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, el análisis de seguridad del subgrupo de pacientes con puntuación funcional ECOG de 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), fue consistente con el de la población general (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada

De los 4238 pacientes que recibieron daratumumab (n=1422 por vía subcutánea; n=2816 por vía intravenosa) a la dosis recomendada, el 38 % tenían entre 65 y menos de 75 años de edad, y el 15 % tenían 75 o más años de edad. No se observaron diferencias globales en la eficacia basadas en la edad. La incidencia de reacciones adversas graves fue superior en los pacientes más mayores que en los más jóvenes. Entre los pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento (n=1976), las reacciones adversas graves más frecuentes que tuvieron lugar con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no eran candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n=777), la reacción adversa grave más frecuente que tuvo lugar con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada (≥ 75 años de edad) fue la neumonía. Entre los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que eran candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n=351), la reacción adversa grave más frecuente que tuvo lugar con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) fue la neumonía. Entre los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico para quienes no estaba previsto un trasplante como tratamiento inicial o que no eran candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n=197), la reacción adversa grave más frecuente que tuvo lugar con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) fue la neumonía. Entre los pacientes con amiloidosis AL de nuevo diagnóstico (n=193), la reacción adversa grave más frecuente que tuvo lugar con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) fue la neumonía.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

No hay experiencia de sobredosis en los estudios clínicos.

Tratamiento

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de daratumumab. En caso de sobredosis, se debe vigilar la posible aparición de signos o síntomas de reacciones adversas en el paciente y debe instaurarse de inmediato el tratamiento sintomático apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, anticuerpos monoclonales y anticuerpos conjugados, inhibidores CD38 (Grupos de Diferenciación 38), código ATC: L01FC01.

DARZALEX solución inyectable subcutánea contiene hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20). La rHuPH20 actúa a nivel local y de forma transitoria degradando el ácido hialurónico ((AH), un glucosaminoglicano natural que se encuentra en todo el organismo) en la matriz extracelular del espacio subcutáneo escindiendo el enlace entre los dos glúcidos (N-acetilglucosamina y ácido glucurónico) que forman el AH. La rHuPH20 tiene una semivida en la piel de menos de 30 minutos. Los niveles de ácido hialurónico en el tejido subcutáneo recuperan el nivel normal en el plazo de entre 24 y 48 horas por la rápida biosíntesis del ácido hialurónico.

Mecanismo de acción

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) humano IgG1 κ que se une a la proteína CD38 que se expresa en la superficie de las células en diversos procesos hematológicos malignos, incluyendo las células plasmáticas clonales en el mieloma múltiple y la amiloidosis AL, así como en otros tipos celulares y tejidos. La proteína CD38 tiene múltiples funciones tales como la adhesión mediada por receptores, la transducción de señales y la actividad enzimática.

Daratumumab ha demostrado que inhibe potentemente el crecimiento *in vivo* de las células tumorales que expresan la proteína CD38. De acuerdo con estudios *in vitro*, daratumumab puede utilizar diversas funciones efectoras y causar la muerte de las células tumorales mediada inmunológicamente. Estos estudios sugieren que daratumumab puede inducir lisis de células tumorales mediante citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos en neoplasias malignas que expresan la proteína CD38. Existe un subgrupo de células supresoras derivadas de la estirpe mieloide (CD38+MDSCs), células T reguladoras (CD38+T_{regs}) y células B reguladoras (CD38+B_{regs}) que disminuyen por lisis celular mediada por daratumumab. También se sabe que los linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) expresan CD38 en función de la fase de desarrollo y del nivel de activación. Se observaron aumentos significativos en los recuentos absolutos de linfocitos T CD4+ y CD8+ y en los porcentajes de linfocitos en sangre periférica y en la médula ósea con el tratamiento con daratumumab. Además, se constató por secuenciación de ADN de receptores de linfocitos T que la clonalidad de los linfocitos T aumentaba con el tratamiento con daratumumab, lo que indica efectos inmunomoduladores que podrían contribuir a la respuesta clínica.

Daratumumab induce la apoptosis *in vitro* tras entrecruzamiento mediado por el fragmento Fc. Además, daratumumab modula la actividad enzimática de la proteína CD38, inhibiendo la actividad de la enzima ciclasa y estimulando la actividad de la enzima hidrolasa. No se conoce bien el significado de estos efectos *in vitro* en el marco clínico ni las implicaciones sobre el crecimiento del tumor.

Efectos farmacodinámicos

Recuento de linfocitos citolíticos naturales (células NK) y de linfocitos T

Se sabe que las células NK expresan niveles altos de CD38 y que son susceptibles a la citolisis mediada por daratumumab. Con el tratamiento con daratumumab se observó una disminución de los recuentos absolutos y porcentuales de células NK totales (CD16+CD56+) y activadas (CD16+CD56^{dim}) en sangre periférica y en la médula ósea. Sin embargo, los niveles basales de células NK no mostraron una asociación con la respuesta clínica.

Inmunogenicidad

En pacientes con mieloma múltiple y amiloidosis AL tratados con daratumumab subcutáneo en los estudios clínicos en monoterapia y en combinación, menos del 1% de los pacientes desarrollaron

anticuerpos anti-daratumumab durante el tratamiento y 7 pacientes tuvieron un resultado positivo en la prueba de anticuerpos neutralizantes.

En pacientes con mieloma múltiple y amiloidosis AL, la incidencia de anticuerpos anti-rHuPH20 no neutralizantes durante el tratamiento fue del 8,9 % (115/1298) en los pacientes que recibieron o bien DARZALEX formulación subcutánea en monoterapia o bien DARZALEX formulación subcutánea en combinación y 1 paciente tuvo un resultado positivo en la prueba de anticuerpos neutralizantes. No parece que los anticuerpos anti-rHuPH20 afectaran a la exposición a daratumumab. Se desconoce la relevancia clínica que puede tener la aparición de anticuerpos anti-daratumumab o anti-rHuPH20 después del tratamiento con DARZALEX en formulación subcutánea.

Experiencia clínica de DARZALEX solución inyectable subcutánea (formulación subcutánea)

Monoterapia – mieloma múltiple en recaída / refractario

El estudio MMY3012 de no inferioridad, de fase III, abierto y aleatorizado, comparó la eficacia y seguridad del tratamiento con DARZALEX solución inyectable subcutánea (1800 mg) frente a daratumumab intravenoso (16 mg/kg) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido al menos 3 líneas previas de tratamiento incluyendo un inhibidor del proteasoma (IP) y un fármaco inmunomodulador (IMiD) o que eran doblemente refractarios a un IP y a un IMiD. El tratamiento se mantuvo hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

Se aleatorizó a un total de 522 pacientes: 263 en el grupo de DARZALEX formulación subcutánea y 259 en el grupo de daratumumab intravenoso. Las características basales demográficas y de la enfermedad eran similares entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad de los pacientes era de 67 años (intervalo: 33-92 años), el 55% eran hombres y el 78% caucásicos. La mediana del peso de los pacientes era de 73 kg (intervalo: 29 – 138 kg). Los pacientes habían recibido una mediana de 4 líneas de tratamiento previas. Un total del 51% de los pacientes se había sometido previamente a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), el 100% de los pacientes había recibido tratamiento previo con IP(s) e IMiD(s) y la mayoría eran refractarios a un tratamiento sistémico previo, incluyendo tanto a IP como a IMiD (49%).

El estudio alcanzó sus variables coprimarias de tasa de respuesta global (TRG) según los criterios de respuesta IMWG (tabla 9) y una C_{valle} máxima el día 1 del ciclo 3 antes de la administración (ver sección 5.2).

Tabla 9: Principales resultados del estudio MMY3012

| | Daratumumab subcutáneo (N=263) | Daratumumab intravenoso (N=259) |
|--|---------------------------------------|--|
| Variable primaria | | |
| Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP), n (%) ^a | 108 (41,1%) | 96 (37,1%) |
| IC del 95% (%) | (35,1%; 47,3%) | (31,2%; 43,3%) |
| Proporción de tasas de respuesta (IC del 95%) ^b | | 1,11 (0,89; 1,37) |
| RC o mejor, n (%) | 5 (1,9%) | 7 (2,7%) |
| Muy buena respuesta parcial (MBRP) | 45 (17,1%) | 37 (14,3%) |
| Respuesta parcial (RP) | 58 (22,1%) | 52 (20,1%) |
| Variable secundaria | | |
| Tasa de reacciones relacionadas con la perfusión, n (%) ^c | 33 (12,7%) | 89 (34,5%) |
| Supervivencia libre de progresión, meses | | |
| Mediana (IC del 95%) | 5,59 (4,67; 7,56) | 6,08 (4,67; 8,31) |
| Hazard ratio (IC del 95%) | | 0,99 (0,78; 1,26) |

^a Basada en la población con intención de tratar.

^b Valor de p <0,0001 de la prueba de Farrington-Manning para la hipótesis de no inferioridad.

^c Basada en la población de seguridad. Valor de p <0,0001 de la prueba de Chi cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel.

Después de una mediana de seguimiento de 29,3 meses, la mediana de la SG fue de 28,2 meses (IC del 95%: 22,8; NE) en el grupo de la formulación subcutánea de DARZALEX y fue de 25,6 meses (IC del 95%: 22,1; NE) en el grupo de daratumumab intravenoso.

Los resultados de seguridad y tolerabilidad, incluyendo los pacientes de menor peso, fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de DARZALEX formulación subcutánea y de daratumumab intravenoso.

Los resultados del CTSQ modificado, un cuestionario de resultados notificados por el paciente que evalúa la satisfacción del paciente con su tratamiento, demostraron que los pacientes tratados con DARZALEX formulación subcutánea mostraron una mayor satisfacción con su tratamiento en comparación con los pacientes tratados con daratumumab intravenoso. No obstante, los estudios abiertos están sujetos a sesgos.

Tratamientos en combinación para el mieloma múltiple

Tratamiento en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd) en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)

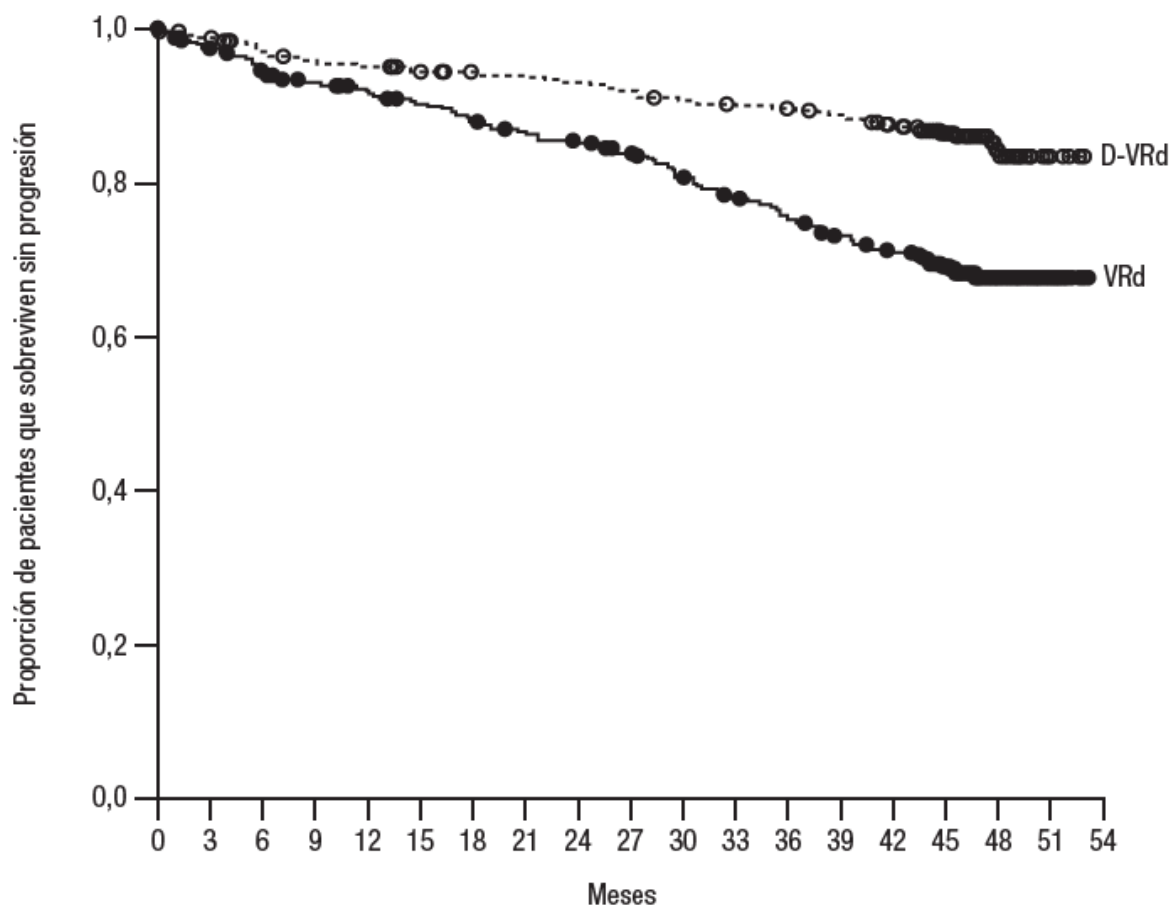
El estudio MMY3014 fue un estudio de fase III abierto, aleatorizado, con control activo que comparó el tratamiento de inducción y consolidación con DARZALEX formulación subcutánea (1800 mg) en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd), seguido de mantenimiento con DARZALEX en combinación con lenalidomida, con el tratamiento con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd), seguido de mantenimiento con lenalidomida, en pacientes de 70 años o menos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a TAPH hasta la progresión documentada de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Se permitía un tratamiento de emergencia de corta duración con corticoesteroides (equivalente a dexametasona 40 mg/día durante un máximo de 4 días) antes del tratamiento. Los pacientes recibieron DARZALEX formulación subcutánea (1800 mg) administrado por vía subcutánea una vez a la semana (días 1, 8, 15 y 22) para los ciclos 1-2, seguido de administración una vez cada dos semanas (días 1 y 15) para los ciclos 3-6. Para el mantenimiento (ciclo 7 en adelante), los pacientes recibieron DARZALEX formulación subcutánea (1800 mg) una vez cada cuatro semanas. En los pacientes con EMR negativa mantenida durante 12 meses y que habían recibido tratamiento de mantenimiento durante un mínimo de 24 meses se suspendió el tratamiento con DARZALEX formulación subcutánea (1800 mg). Bortezomib se administró mediante inyección subcutánea (SC) en dosis de 1,3 mg/m² de superficie corporal dos veces a la semana durante dos semanas (días 1, 4, 8 y 11) en los ciclos repetidos de 28 días (4 semanas) ciclos 1-6. Lenalidomida se administró por vía oral en dosis de 25 mg al día los días 1 a 21 durante los ciclos 1-6. Para el mantenimiento (ciclo 7 en adelante), los pacientes recibieron 10 mg de lenalidomida al día los días 1-28 (continuamente) de cada ciclo hasta la progresión documentada de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Dexametasona (por vía oral o intravenosa) se administró en dosis de 40 mg los días 1-4 y los días 9-12 de los ciclos 1-6. Los días de administración de DARZALEX formulación subcutánea (1800 mg), la dosis de dexametasona se administró por vía oral o intravenosa como medicamento previo a la inyección. Se aplicaron ajustes en la dosis de bortezomib, lenalidomida y dexametasona de acuerdo con la ficha técnica del fabricante.

Se aleatorizó un total de 709 pacientes: 355 al grupo de D-VRd y 354 al grupo de VRd. Las características basales demográficas y de la enfermedad iniciales fueron similares en los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 60 años (rango: 31 a 70 años). La mayoría eran varones (59 %), el 64 % tenía una puntuación de 0 en la escala funcional ECOG, el 31 % tenía una puntuación funcional ECOG de 1 y el 5 % tenía una puntuación funcional ECOG de 2. Además, el 51 % tenía un estadio ISS I de la enfermedad, el 34 % un estadio ISS II, el 15 % un estadio ISS III, el 75 % tenía un riesgo citogenético normal, el 22 % tenía un riesgo citogenético alto (del17p, t[4;14], t[14;16]), y el 3 % tenía un riesgo citogenético indeterminado.

Con una mediana de seguimiento de 47,5 meses, el análisis principal de la SLP en el estudio MMY3014 demostró una mejora en la SLP en el grupo de D-VRd en comparación con el

grupo de VRd (HR=0,42; IC del 95 %: 0,30; 0,59; $p < 0,0001$). La mediana de SLP no se alcanzó en ningún grupo.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la SLP en el estudio MMY3014



Nº en riesgo

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| VRd | 354 | 335 | 321 | 311 | 304 | 297 | 291 | 283 | 278 | 270 | 258 | 247 | 238 | 228 | 219 | 175 | 67 | 13 | 0 |
| D-VRd | 355 | 345 | 335 | 329 | 327 | 322 | 318 | 316 | 313 | 309 | 305 | 302 | 299 | 295 | 286 | 226 | 90 | 11 | 0 |

Los resultados de eficacia adicionales del estudio MMY3014 se presentan a continuación en la tabla 10.

Tabla 10: Resultados de eficacia del estudio MMY3014^a

| | D-VRd (n=355) | VRd (n=354) | Odds ratio (IC del 95 %) ^d |
|---|------------------|------------------|---------------------------------------|
| Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) n(%)^a | | | |
| Respuesta completa estricta (RCe) | 246 (69,3 %) | 158 (44,6 %) | |
| Respuesta completa (RC) | 66 (18,6 %) | 90 (25,4 %) | |
| Muy buena respuesta parcial (MBRP) | 26 (7,3 %) | 68 (19,2 %) | |
| Respuesta parcial (RP) | 5 (1,4 %) | 16 (4,5 %) | |
| RC o mejor (RCe+RC) | 312 (87,9 %) | 248 (70,1 %) | 3,13 (2,11; 4,65) |
| IC del 95 % (%) | (84,0 %; 91,1 %) | (65,0 %; 74,8 %) | |
| Valor de p^b | | | < 0,0001 |
| Tasa de EMR negativa global^{a,c} | | | |
| IC del 95 % (%) | (70,4 %; 79,6 %) | (42,2 %; 52,8 %) | |
| Valor de p^b | | | < 0,0001 |

D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; VRd = bortezomib-lenalidomida-dexametasona; EMR = enfermedad mínima residual; IC = intervalo de confianza

^a Basado en la población por intención de tratar

^b Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel

^c Pacientes que lograron EMR negativa (umbral de 10^{-5}) y RC o mejor

^d Se utiliza una estimación de Mantel-Haenszel de la odds ratio común para las tablas estratificadas

Tratamiento en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd) en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico para quienes no está previsto un TAPH como tratamiento inicial o que no son candidatos a un TAPH

El estudio MMY3019 fue un estudio de fase III abierto, aleatorizado, con control activo que comparó el tratamiento con DARZALEX formulación subcutánea (1800 mg) en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd) con el tratamiento con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd) en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico para quienes no estaba previsto un TAPH como tratamiento inicial o que no eran candidatos a un TAPH. Se permitía un tratamiento de emergencia de corta duración con corticoesteroides (equivalente a dexametasona 40 mg/día durante un máximo de 4 días) antes del tratamiento. Los pacientes recibieron DARZALEX formulación subcutánea (1800 mg) administrado por vía subcutánea una vez a la semana (días 1, 8 y 15) para los ciclos 1 a 2, seguido de administración una vez cada tres semanas para los ciclos 3 a 8, y una vez cada cuatro semanas a partir del ciclo 9 hasta la progresión documentada de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Bortezomib se administró por inyección subcutánea a una dosis de 1,3 mg/m² de superficie corporal dos veces por semana (días 1, 4, 8 y 11) de los ciclos 1-8 repetidos de 21 días (3 semanas). La lenalidomida fue administrada por vía oral en una dosis de 25 mg una vez al día los días 1 a 14 durante los ciclos 1-8 y los días 1-21 durante el ciclo 9 y posteriores. La dexametasona fue administrada por vía oral en una dosis de 20 mg los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, y 12 de cada uno de los ciclos 1-8 de 21 días (3 semanas) y los días 1, 8, 15 y 22 de cada uno de los ciclos de 28 días (4 semanas) durante el ciclo 9 y posteriores. Los días de administración de DARZALEX formulación subcutánea (1800 mg), la dosis de dexametasona se administró por vía oral o intravenosa como medicamento previo a la inyección. Se aplicaron ajustes en la dosis de bortezomib, lenalidomida y dexametasona de acuerdo con la ficha técnica del fabricante.

Se aleatorizó un total de 395 pacientes: 197 al grupo de D-VRd y 198 al grupo de VRd. Las características basales demográficas y de la enfermedad iniciales fueron similares en los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 70 años (intervalo: de 31 a 80 años). El 50 % eran varones, un 39 % tenía una puntuación de 0 en la escala funcional ECOG, el 51 % tenía una puntuación funcional ECOG de 1 y el 9 % tenía una puntuación funcional ECOG de 2. Un 18 % tenían menos de 70 años y no eran candidatos a un trasplante y un 27 % tenían menos de 70 años de edad y se les aplazó el trasplante. Además, un 34 % tenía un estadio ISS I de la enfermedad, un 38 % un estadio ISS II, un 28 % un estadio ISS III, el 75 % tenía un riesgo citogenético normal, un 13 % tenía un riesgo citogenético alto (del17p, t[4;14], t[14;16]), y un 11 % tenía un riesgo citogenético indeterminado.

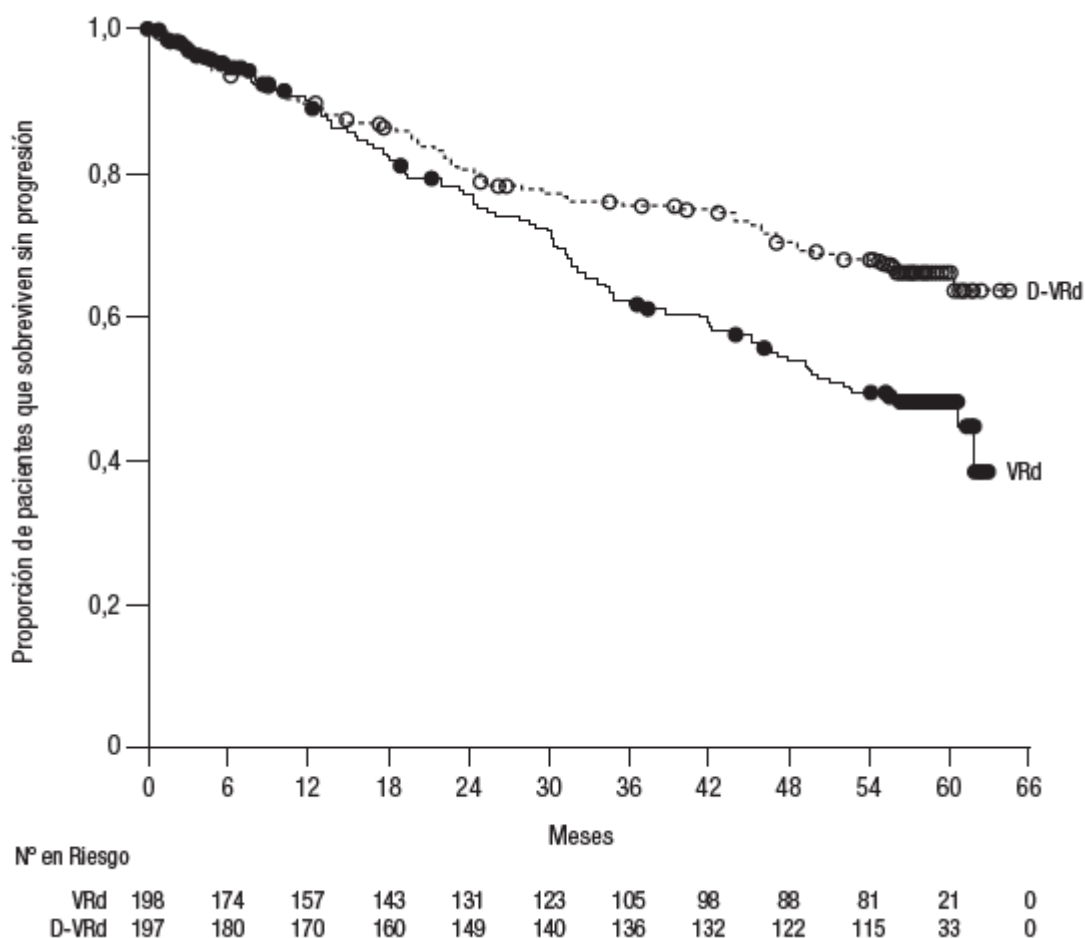
Con una mediana de seguimiento de 22,3 meses, el análisis principal de la EMR en el estudio MMY3019 demostró una mejora en la tasa de EMR negativa total (por NGS igual o inferior a 10^{-5}) para los pacientes que alcanzaron la RC o mejor en el grupo D-VRd en comparación con el grupo VRd. Las tasas de negatividad de la ERM globales fueron del 53,3 %. (IC del 95 %: 46,1; 60,4) en el grupo de D-VRd y 35,4 % (IC del 95 %:28,7; 42,4) en el grupo de VRd (odds ratio [D-VRd frente a VRd] 2,07 con IC del 95 %: 1,38; 3,10; $p=0,0004$).

En el momento del análisis primario de la EMR, se observó una mejora en la tasa global de RC o mejor en el grupo D-VRd en comparación con el grupo VRd. Las tasas globales de RC o mejor fueron 76,6 % (IC del 95 %: 70,1; 82,4) en el grupo de D-VRd y 59,1 % (IC del 95 %: 51,9; 66,0) en el grupo de VRd (odds ratio [D-VRd frente a VRd] 2,31; IC del 95 %: 1,48; 3,60; $p=0,0002$).

Con una mediana de seguimiento de 39 meses, el análisis intermedio de la SLP en el estudio MMY3019 demostró una mejora en la SLP en el grupo de D-VRd en comparación con el grupo de VRd (HR=0,61; IC del 95 %: 0,42; 0,90; $p=0,0104$). No se alcanzó la mediana de SLP en ninguno de los grupos. Con datos de SLP más maduros en el análisis final de SLP, el efecto del tratamiento para la

SLP mejoró con un hazard ratio de 0,57 (IC del 95 %: 0,41, 0,79). No se alcanzó la mediana de SLP en el grupo de D-VRd y esta fue de 52,6 meses en el grupo de VRd.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de la SLP en el análisis final en el estudio MMY3019



En el momento del análisis intermedio de la SLP, se observó una mejora en la tasa de negatividad sostenida de la EMR a 1 año (por NGS igual o inferior a 10^{-5}) para los pacientes que alcanzaron la RC o mejor en el grupo de D-VRd en comparación con el grupo de VRd. Las tasas de negatividad sostenida de la EMR fueron 42,6 % (IC del 95 %: 35,6, 49,9) en el grupo de D-VRd y un 25,3 % (IC del 95 %: 19,4, 31,9) en el grupo de VRd (odds ratio [D-VRd frente a VRd] 2,18 con un IC del 95 %: 1,42, 3,34; $p=0,0003$).

Los resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3019 se presentan en la tabla 11 a continuación.

Tabla 11: Resultados de eficacia del análisis final de SLP del estudio MMY3019^a

| | D-VRd (n=197) | VRd (n=198) |
|---|-------------------|--------------|
| Tasa de EMR negativa global^b | 120 (60,9 %) | 78 (39,4 %) |
| Odds ratio (IC del 95 %) ^c | 2,37 (1,58; 3,55) | |
| Tasa de negatividad sostenida de EMR ^d | 96 (48,7 %) | 52 (26,3 %) |
| Odds ratio (IC del 95 %) ^c | 2,63 (1,73; 4,00) | |
| RC global o mejor (RCe+RC) | 160 (81,2 %) | 122 (61,6 %) |
| Odds ratio (IC del 95 %) ^c | 2,73 (1,71; 4,34) | |
| Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) n(%) ^a | 191 (97,0 %) | 184 (92,9 %) |
| Respuesta completa estricta (RCe) | 128 (65,0 %) | 88 (44,4 %) |
| Respuesta completa (RC) | 32 (16,2 %) | 34 (17,2 %) |
| Muy buena respuesta parcial (MBRP) | 23 (11,7 %) | 50 (25,3 %) |

| | | |
|------------------------|-----------|------------|
| Respuesta parcial (RP) | 8 (4,1 %) | 12 (6,1 %) |
|------------------------|-----------|------------|

D-VRd=daratumumab-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; VRd=bortezomib-lenalidomida-dexametasona; EMR=enfermedad mínima residual; IC=intervalo de confianza

- ^a Basado en la población por intención de tratar, mediana de seguimiento de 59 meses
- ^b Pacientes que lograron EMR negativa (umbral igual o inferior a 10^{-5}) y RC o mejor
- ^c Se utiliza una estimación de Mantel-Haenszel de la oportunidad relativa común para las tablas estratificadas. Los factores de estratificación son: Estadificación ISS (I, II, III), edad/idoneidad para el trasplante (< 70 años no son candidatos, o edad < 70 años y negativa al trasplante, o edad \geq 70 años) según aleatorización. Una oportunidad relativa > 1 indica una ventaja para D-VRd
- ^d La tasa de negatividad sostenida de EMR se define como EMR negativa y confirmada por al menos 1 año de intervalo sin EMR positiva.

Tratamientos en combinación para el mieloma múltiple

El estudio MMY2040 era un estudio abierto que evaluó la eficacia y la seguridad de DARZALEX formulación subcutánea 1800 mg:

- en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) en pacientes con mieloma múltiple (MM) de nuevo diagnóstico que no son candidatos para el trasplante. Bortezomib se administró mediante inyección subcutánea a una dosis de 1,3 mg/m² de superficie corporal, dos veces por semana las semanas 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas (ciclo 1; 8 dosis) y posteriormente una vez a la semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos de 6 semanas (ciclos 2-9; 4 dosis por ciclo). Melfalán se administró a 9 mg/m², y prednisona a 60 mg/m² por vía oral los días 1 a 4 de los nueve ciclos de 6 semanas (ciclos 1-9). DARZALEX formulación subcutánea se mantuvo hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- en combinación con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) en pacientes con MM en recaída o refractario. Se administró lenalidomida (25 mg una vez al día por vía oral los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días [4 semanas]) con dexametasona a dosis bajas de 40 mg/semana (o una dosis reducida de 20 mg/semana a los pacientes > 75 años o con IMC < 18,5). DARZALEX formulación subcutánea se mantuvo hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd) en pacientes con MM de nuevo diagnóstico que son candidatos a trasplante. Bortezomib se administró por inyección subcutánea a una dosis de 1,3 mg/m² de superficie corporal dos veces por semana las semanas 1 y 2. Lenalidomida se administró por vía oral a 25 mg una vez al día los días 1-14; dexametasona a dosis bajas se administró a 40 mg/semana en ciclos de 3 semanas. La duración total del tratamiento fue de 4 ciclos.

Se reclutó a un total de 199 pacientes (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67). Los resultados de eficacia se determinaron mediante un algoritmo informatizado usando los criterios IMWG. El estudio alcanzó su variable primaria de TRG con D-VMP y D-Rd y la variable primaria de MBRP o mejor con D-VRd (ver tabla 12).

Tabla 12: Resultados de eficacia del estudio MMY2040

| | D-VMP (n=67) | D-Rd (n=65) | D-VRd (n=67) |
|---|----------------|----------------|----------------|
| Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP), n (%) ^a | 60 (89,6%) | 61 (93,8%) | 65 (97,0%) |
| IC del 90% (%) | (81,3%; 95,0%) | (86,5%; 97,9%) | (90,9%; 99,5%) |
| Respuesta completa estricta (RCe) | 13 (19,4%) | 12 (18,5%) | 6 (9,0%) |
| Respuesta completa (RC) | 19 (28,4%) | 13 (20,0%) | 5 (7,5%) |
| Muy buena respuesta parcial (MBRP) | 20 (29,9%) | 26 (40,0%) | 37 (55,2%) |
| Respuesta parcial (RP) | 8 (11,9%) | 10 (15,4%) | 17 (25,4%) |
| MBRP o mejor (RCe+RC+MBRP) | 52 (77,6%) | 51 (78,5%) | 48 (71,6%) |
| IC del 90% (%) | (67,6%; 85,7%) | (68,4%; 86,5%) | (61,2%; 80,6%) |

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melfalán-prednisona; D-Rd = daratumumab-lenalidomida-dexametasona; D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; Daratumumab = DARZALEX formulación subcutánea; IC= intervalo de confianza.

^a Basada en los sujetos tratados.

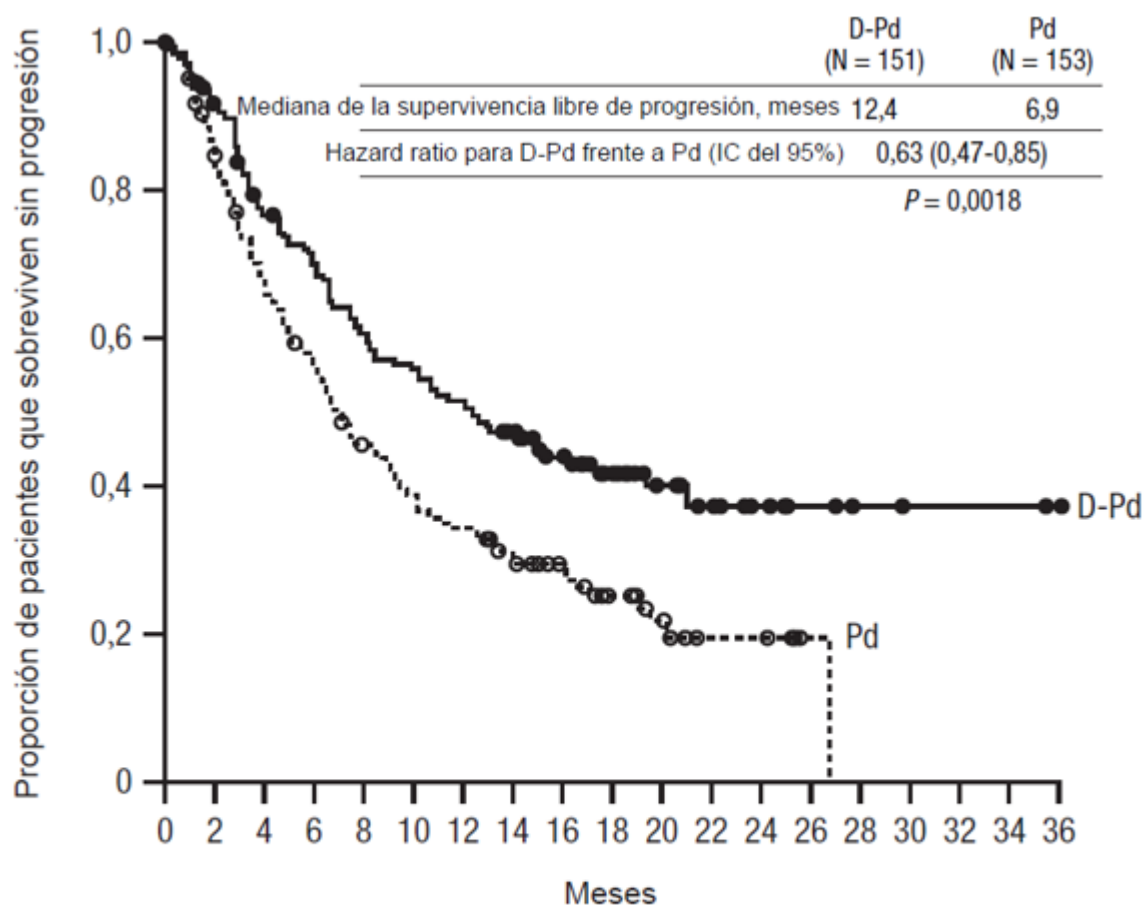
Tratamiento en combinación con pomalidomida y dexametasona (Pd)

En el estudio MMY3013, un estudio fase III con control activo, abierto y aleatorizado, se comparó el tratamiento con DARZALEX formulación subcutánea (1800 mg) en combinación con pomalidomida y dexametasona a dosis bajas (D-Pd) con el tratamiento con pomalidomida y dexametasona a dosis bajas (Pd) en pacientes con mieloma múltiple que habían recibido al menos una línea de tratamiento previa con lenalidomida y un inhibidor del proteasoma (IP). Se administró pomalidomida (4 mg una vez al día por vía oral los días 1-21 en ciclos repetidos de 28 días [4 semanas]) junto con 40 mg/semana de dexametasona a dosis bajas por vía oral o intravenosa (o una dosis reducida de 20 mg/semana para los pacientes > 75 años). En los días de administración de DARZALEX formulación subcutánea, se administraron 20 mg de la dosis de dexametasona como medicamento previo a la administración y el resto se administró el día después de la administración. En los pacientes que recibían una dosis reducida de dexametasona, toda la dosis de 20 mg se administraba como medicamento previo a la administración de DARZALEX formulación subcutánea. Se aplicaron los ajustes de dosis a pomalidomida y dexametasona de acuerdo con la ficha técnica del fabricante. El tratamiento se mantuvo en ambos grupos hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó a un total de 304 pacientes: 151 al grupo de D-Pd y 153 al grupo de Pd. Se incluyó en el estudio a los pacientes con historial registrado de progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento. Se excluyó a los pacientes que tenían exantema de grado ≥ 3 durante el tratamiento previo de acuerdo con la Ficha Técnica de pomalidomida. Las características basales demográficas y de la enfermedad fueron similares entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad de los pacientes era de 67 años (rango 35-90 años), el 18% tenía ≥ 75 años, el 53% eran varones y el 89% caucásicos. Los pacientes habían recibido una mediana de 2 líneas de tratamiento previas. Todos los pacientes recibieron un tratamiento previo con un inhibidor del proteasoma (IP) y lenalidomida y el 56% de los pacientes recibió un trasplante previo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). El noventa y seis por ciento (96%) de los pacientes recibieron un tratamiento previo con bortezomib. La mayoría de los pacientes eran refractarios a lenalidomida (el 80%), a un IP (el 48%), o tanto a un inmunomodulador como a un IP (el 42%). El once por ciento de los pacientes recibieron 1 línea de tratamiento previa; todos eran refractarios a lenalidomida y el 32,4% eran refractarios tanto a lenalidomida como a un IP. La eficacia se evaluó mediante la supervivencia libre de progresión (SLP) basándose en los criterios del Grupo de Trabajo Internacional para el Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés).

Con una mediana de seguimiento de 16,9 meses, el análisis principal de la SLP en el estudio MMY3013 mostró una mejoría estadísticamente significativa en el grupo de D-Pd en comparación con el grupo de Pd; la mediana de la SLP fue de 12,4 meses en el grupo de D-Pd y de 6,9 meses en el grupo de Pd (HR [IC del 95%]: 0,63 [0,47; 0,85]; valor de $p = 0,0018$), lo que representó un 37% de reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte para los pacientes tratados con D-Pd frente a Pd.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de la SLP en el estudio MMY3013



Nº en riesgo

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|
| Pd | 153 | 121 | 93 | 79 | 61 | 52 | 46 | 36 | 27 | 17 | 12 | 5 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| D-Pd | 151 | 135 | 111 | 100 | 87 | 80 | 74 | 66 | 48 | 30 | 20 | 12 | 8 | 5 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 |

Se realizó un análisis de seguimiento adicional de la SG tras una mediana de seguimiento de 39,6 meses. Con una madurez de la SG del 57%, la mediana de SG fue 34,4 meses en el brazo D-Pd y 23,7 meses en el brazo Pd (HR [IC del 95 %]: 0,82 [0,61; 1,11]).

A continuación, en la tabla 13 se muestran los resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3013.

Tabla 13: Resultados de eficacia del estudio MMY3013^a

| | D-Pd (n=151) | Pd (n=153) |
|--|---------------|--------------|
| Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) n (%)^a | 104 (68,9%) | 71 (46,4%) |
| Valor de p ^b | < 0,0001 | |
| Respuesta completa estricta (RCe) | 14 (9,3%) | 2 (1,3%) |
| Respuesta completa (RC) | 23 (15,2%) | 4 (2,6%) |
| Muy buena respuesta parcial (MBRP) | 40 (26,5%) | 24 (15,7%) |
| Respuesta parcial (RP) | 27 (17,9%) | 41 (26,8%) |
| Tasa de EMR negativa^c n(%) | 13 (8,7%) | 3 (2,0%) |
| IC del 95% (%) | (4,7%; 14,3%) | (0,4%; 5,6%) |
| Valor de p ^d | 0,0102 | |

D-Pd = daratumumab-pomalidomida-dexametasona; Pd = pomalidomida-dexametasona; EMR = enfermedad mínima residual; IC = Intervalo de confianza

^a Basado en la población por intención de tratar.

^b Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel ajustada por factores de estratificación.

^c La tasa de EMR negativa se basa en la población por intención de tratar y un umbral de 10^{-5} .

^d Valor de p obtenido de una prueba exacta de Fisher.

En los respondedores, la mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1 mes (rango: de 0,9 a 9,1 meses) en el grupo de D-Pd y de 1,9 meses (rango: de 0,9 a 17,3 meses) en el grupo de Pd. La mediana de la duración de la respuesta no se había alcanzado en el grupo de D-Pd (rango: de 1 a 34,9+ meses) y fue de 15,9 meses (rango: de 1+ a 24,8 meses) en el grupo de Pd.

Tratamiento en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona en pacientes con amiloidosis AL

En el estudio AMY3001, un ensayo fase III con control activo, abierto y aleatorizado, se comparó el tratamiento con DARZALEX formulación subcutánea (1800 mg) en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (D-VCd) frente al tratamiento únicamente con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCd) en pacientes con amiloidosis AL sistémica de nuevo diagnóstico. Se estratificó la aleatorización mediante el sistema de estadificación cardíaca de la amiloidosis AL, países que habitualmente ofrecen trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) para pacientes con amiloidosis AL y función renal.

Todos los pacientes que participaron en el estudio AMY3001 habían recibido un diagnóstico nuevo de amiloidosis AL con al menos un órgano afectado, enfermedad hematológica medible, estadio cardíaco I-IIIa (basándose en la modificación europea de mayo de 2004 de la estadificación cardíaca) y en los estadios I-IIIa según la Asociación Neoyorquina del Corazón (NYHA, por sus siglas en inglés). Se excluyó a los pacientes con clase IIIB y IV según la NYHA.

Se administró bortezomib (subcutáneo; 1,3 mg/m² de superficie corporal), ciclofosfamida (oral o intravenosa; 300 mg/m² de superficie corporal; dosis máxima de 500 mg) y dexametasona (oral o intravenosa; 40 mg o una dosis reducida de 20 mg para pacientes > 70 años o índice de masa corporal [IMC] < 18,5 o aquellas personas con hipervolemia, con diabetes mellitus mal controlada o con intolerancia previa al tratamiento con esteroides) semanalmente los días 1, 8, 15 y 22 en ciclos repetidos de 28 días [4 semanas]. Durante los días de administración de DARZALEX, se administraron 20 mg de la dosis de dexametasona como medicación previa a la inyección y el resto se administró el día después de la administración de DARZALEX. Se administró bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona durante seis ciclos de 28 días [4 semanas] en ambos grupos de tratamiento, además, se mantuvo el tratamiento con DARZALEX hasta la progresión de la enfermedad, inicio del tratamiento subsiguiente o un máximo de 24 ciclos (~2 años) desde la primera dosis del tratamiento del estudio. Se aplicaron los ajustes de dosis en bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona de acuerdo con la ficha técnica del fabricante.

Se aleatorizó a un total de 388 pacientes: 195 al grupo de D-VCd y 193 al grupo de VCd. Las características basales demográficas y de la enfermedad fueron similares en los dos grupos de tratamiento. La mayoría (el 79%) de los pacientes presentaba enfermedad por cadenas ligeras lambda libres. La mediana de edad de los pacientes era de 64 años (rango: de 34 a 87); el 47% tenía ≥ 65 años; el 58% eran varones; el 76% caucásicos, el 17% asiáticos y el 3% afroamericanos; el 23% presentaba amiloidosis AL con estadio clínico cardíaco I, el 40% presentaba estadio II, el 35% presentaba estadio IIIa y el 2% presentaba estadio IIIB. Todos los pacientes tenían uno o más órganos afectados y la mediana del número de órganos afectados era de 2 (rango: 1-6) y el 66% de los pacientes tenían 2 o más órganos afectados. La afectación de órganos vitales era: 71% cardíaca, 59% renal y 8% hepática. Se excluyó a los pacientes con neuropatía sensitiva periférica de grado 2 o con neuropatía dolorosa periférica de Grado 1. La variable primaria de la eficacia fue la tasa de respuesta completa hematológica (RCH) según la evaluación realizada por el Comité de Revisión Independiente (CRI) basándose en los criterios de consenso internacional. El estudio AMY3001 demostró una mejora de la

RCH en el grupo de D-VCd en comparación con el grupo de VCd. En la tabla 14 se resumen los resultados de eficacia.

Tabla 14: Resultados de eficacia del estudio AMY3001^a

| | D-VCd (n=195) | VCd (n=193) | Valor de p |
|--|--------------------------|------------------------|-----------------------|
| Respuesta completa hematológica (RCH), n (%) | 104 (53,3%) | 35 (18,1%) | < 0,0001 ^b |
| Muy buena respuesta parcial (MBRP), n (%) | 49 (25,1%) | 60 (31,1%) | |
| Respuesta parcial (RP), n (%) | 26 (13,3%) | 53 (27,5%) | |
| MBRP hematológica o mejor (RCH + MBRP), n (%) | 153 (78,5%) | 95 (49,2%) | < 0,0001 ^b |
| Supervivencia libre de progresión – deterioro de órgano principal (SLP-DOP), Hazard ratio con un IC del 95% ^c | 0,58 (0,36; 0,93) | | 0,0211 ^d |

D-VCd=daratumumab-bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona; VCd=bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona

^a Basado en la población por intención de tratar.

^b Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^c SLP-DOP definido como progresión hematológica, deterioro orgánico principal (cardíaco o renal) o muerte.

^d Valor de p nominal de probabilidad inversa censurando la prueba de rango logarítmico ponderada.

En los respondedores, la mediana del tiempo hasta la RCH fue de 60 días (rango: de 8 a 299 días) en el grupo de D-VCd y de 85 días (rango: de 14 a 340 días) en el grupo de VCd. La mediana del tiempo hasta MBRP o mejor fue de 17 días (rango: de 5 a 336 días) en el grupo de D-VCd y 25 días (rango: de 8 a 171 días) en el grupo de VCd. La mediana de duración de la RCH no se había alcanzado en ninguno de los grupos.

La mediana del seguimiento del estudio fue de 11,4 meses. La mediana de la supervivencia libre de progresión - deterioro orgánico principal (SLP-DOP) no se alcanzó en los pacientes de ninguno de los grupos.

Los datos de supervivencia global (SG) no eran maduros. Se observó un total de 56 muertes [n=27 (13,8%) en el grupo de D-VCd frente a n=29 (15%) en el grupo de VCd].

Experiencia clínica con daratumumab concentrado para solución para perfusión (formulación intravenosa)

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

Tratamiento en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes no candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

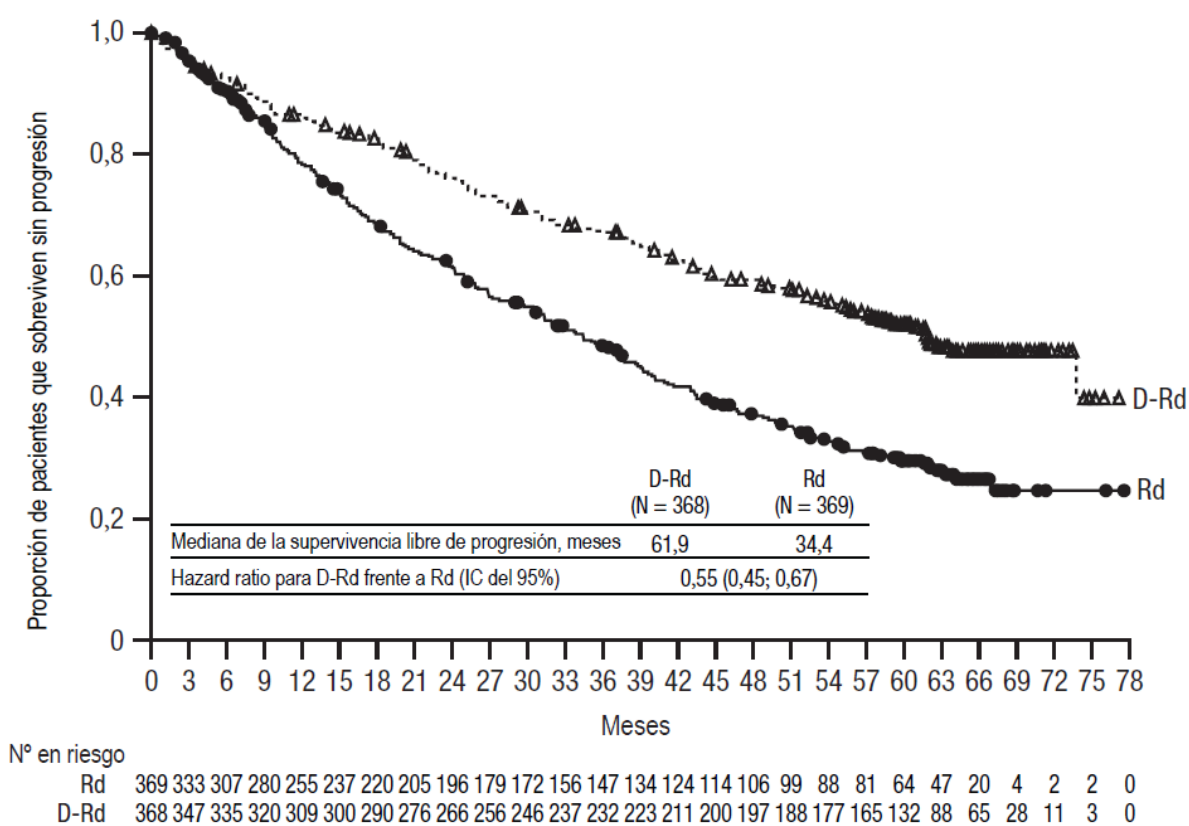
En el estudio MMY3008, un ensayo de fase III, abierto, aleatorizado y con control activo, se comparó el tratamiento con daratumumab intravenoso 16 mg/kg en combinación con lenalidomida y dexametasona a dosis bajas (DRd) con el tratamiento con lenalidomida y dexametasona a dosis bajas (Rd) en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico. Se administró lenalidomida (25 mg una vez al día, por vía oral, los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días [4 semanas]) con dexametasona en dosis bajas oral o intravenosa a una dosis de 40 mg/semana (o a una dosis reducida de 20 mg/semana para los pacientes > 75 años o con un índice de masa corporal [IMC] < 18,5). En los días de perfusión de daratumumab intravenoso, la dosis de dexametasona se administró como medicamento previo a la perfusión. Se aplicaron ajustes de la dosis de lenalidomida y dexametasona de acuerdo con la ficha técnica del fabricante. El tratamiento se mantuvo en ambos grupos hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó a un total de 737 pacientes: 368 al grupo de DRd y 369 al grupo de Rd. Las características basales demográficas y de la enfermedad eran similares en los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 73 años (rango: 45-90) y el 44% de los pacientes tenían ≥ 75 años. La mayoría eran de raza blanca (92%), varones (52%), el 34% tenían una puntuación de 0 en la escala funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), el 49,5% tenían una puntuación funcional ECOG de 1 y el 17% tenían una puntuación funcional ECOG ≥2. El 27% tenían un estadio I

según el Sistema de Estadificación Internacional (ISS), el 43% tenían un estadio ISS II y el 29% tenían un estadio ISS III. La eficacia se evaluó mediante la supervivencia libre de progresión (SLP) basándose en los criterios del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés) y la supervivencia global (SG).

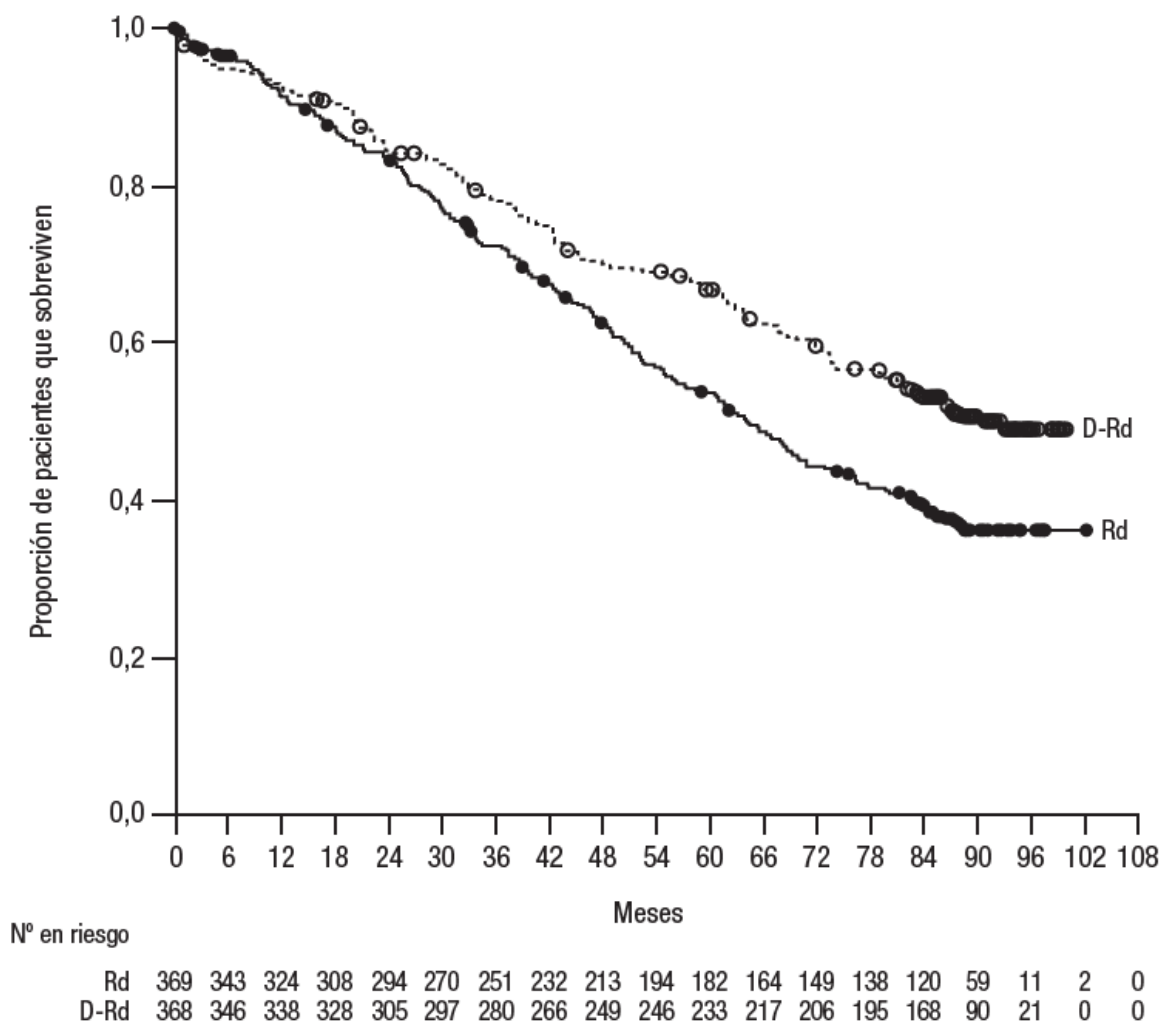
Con una mediana de seguimiento de 28 meses, el análisis primario de la SLP en el estudio MMY3008 mostró una mejoría en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd; la mediana de SLP no se había alcanzado en el grupo de DRd y era de 31,9 meses en el grupo de Rd (hazard ratio [HR]=0,56; IC del 95%: 0,43; 0,73; $p < 0,0001$), lo que representa una reducción del 44% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DRd. Los resultados de un análisis actualizado de la SLP tras una mediana de seguimiento de 64 meses continuaron mostrando una mejoría de la SLP en los pacientes del grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd. La mediana de la SLP fue de 61,9 meses en el grupo de DRd y de 34,4 meses en el grupo de Rd (HR=0,55; IC del 95%: 0,45; 0,67).

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de la SLP en el estudio MMY3008



Con una mediana de seguimiento de 56 meses, el grupo de DRd ha mostrado una ventaja en la SG sobre el grupo de Rd (HR=0,68; IC del 95%: 0,53; 0,86; $p=0,0013$). Los resultados de un análisis actualizado de la SG tras una mediana de 89 meses continuaron mostrando una mejoría en la SG en los pacientes del grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd. La mediana de la SG fue de 90,3 meses en el grupo de DRd y de 64,1 meses en el grupo de Rd (HR=0,67; IC del 95%: 0,55; 0,82).

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier de la SG en el estudio MMY3008



A continuación en la tabla 15 se presentan resultados de eficacia adicionales del estudio MMY3008.

Tabla 15: Resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3008^a

| | DRd (n=368) | Rd (n=369) |
|--|--------------------|-------------------|
| Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) n (%) ^a | 342 (92,9%) | 300 (81,3%) |
| Valor de p ^b | < 0,0001 | |
| Respuesta completa estricta (RCe) | 112 (30,4%) | 46 (12,5%) |
| Respuesta completa (RC) | 63 (17,1%) | 46 (12,5%) |
| Muy buena respuesta parcial (MBRP) | 117 (31,8%) | 104 (28,2%) |
| Respuesta parcial (RP) | 50 (13,6%) | 104 (28,2%) |
| RC o mejor (RCe + RC) | 175 (47,6%) | 92 (24,9%) |
| Valor de p ^b | < 0,0001 | |
| MBRP o mejor (RCe + RC + MBRP) | 292 (79,3%) | 196 (53,1%) |
| Valor de p ^b | < 0,0001 | |
| Tasa de EMR negativa ^{a,c} n (%) | 89 (24,2%) | 27 (7,3%) |
| IC del 95% (%) | (19,9%; 28,9%) | (4,9%; 10,5%) |
| Odds ratio con IC del 95% ^d | 4,04 (2,55; 6,39) | |
| Valor de p ^e | < 0,0001 | |

DRd = daratumumab-lenalidomida-dexametasona; Rd = lenalidomida-dexametasona; EMR = enfermedad mínima residual; IC = intervalo de confianza

- ^a Basado en la población por intención de tratar.
- ^b Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.
- ^c Basado en un umbral de 10^{-5} .
- ^d Se utiliza una estimación de Mantel-Haenszel de la odds ratio para las tablas no estratificadas. Una odds ratio > 1 indica una ventaja para DRd.
- ^e El valor de p se corresponde con una prueba exacta de Fisher.

En los respondedores, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1,05 meses (rango: de 0,2 a 12,1 meses) en el grupo de DRd y de 1,05 meses (rango: de 0,3 a 15,3 meses) en el grupo de Rd. La mediana de la duración de la respuesta no se había alcanzado en el grupo de DRd y fue de 34,7 meses (IC del 95%: 30,8, no estimable) en el grupo de Rd.

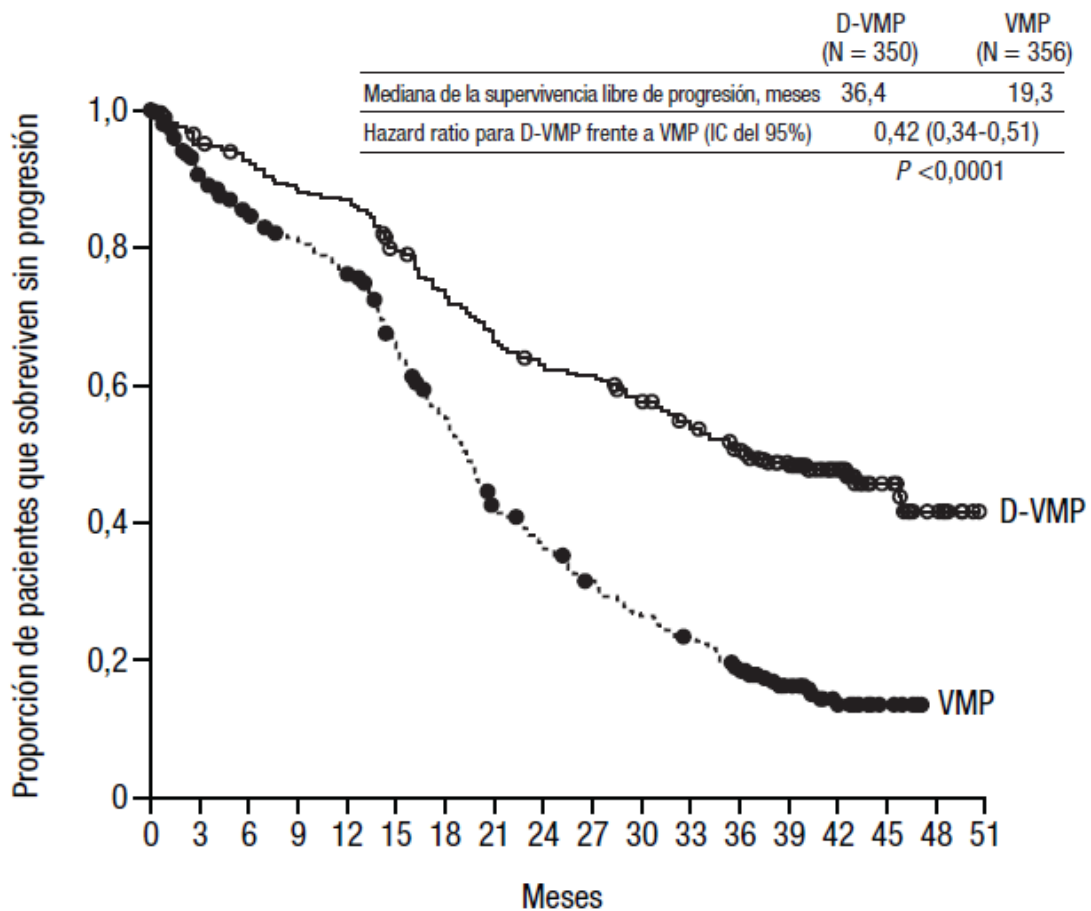
Tratamiento en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (VMP) en pacientes no candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

En el estudio MMY3007, ensayo de fase III, abierto, aleatorizado, con control activo, se comparó el tratamiento con daratumumab intravenoso 16 mg/kg en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) con el tratamiento con VMP en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico. Bortezomib se administró mediante inyección subcutánea a dosis de 1,3 mg/m² de superficie corporal dos veces a la semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 del primer ciclo de 6 semanas (ciclo 1; 8 dosis), seguido de administraciones una vez a la semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 durante otros ocho ciclos más de 6 semanas (ciclos 2-9; 4 dosis por ciclo). Melfalán a dosis de 9 mg/m² y prednisona a dosis de 60 mg/m² se administraron por vía oral los días 1 a 4 de los nueve ciclos de 6 semanas (ciclos 1-9). El tratamiento con daratumumab intravenoso se mantuvo hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó un total de 706 pacientes: 350 al grupo de D-VMP y 356 al grupo de VMP. Las características basales demográficas y de la enfermedad eran similares en los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 71 años (rango: 40-93) y el 30% de los pacientes tenían ≥ 75 años. La mayoría eran de raza blanca (85%), mujeres (54%), el 25% tenían una puntuación de 0 en la escala funcional del ECOG, el 50% tenían una puntuación funcional ECOG de 1 y el 25% tenían una puntuación funcional ECOG de 2. Los pacientes presentaban mieloma de IgG/IgA/cadenas ligeras en el 64%/22%/10% de los casos, el 19% tenían enfermedad en estadio ISS I, el 42% tenían un estadio ISS II, el 38% tenían un estadio ISS III y el 84% tenían citogenética de riesgo estándar. La eficacia se evaluó mediante la SLP basándose en los criterios del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés) y en la supervivencia global (SG).

Con una mediana de seguimiento de 16,5 meses, el análisis principal de la SLP en el estudio MMY3007 mostró una mejoría en el grupo de D-VMP en comparación con el grupo de VMP; la mediana de SLP no se había alcanzado en el grupo de D-VMP y era de 18,1 meses en el grupo de VMP (HR=0,5; IC del 95%: 0,38; 0,65; $p < 0,0001$). Los resultados de un análisis actualizado de la SLP tras una mediana de seguimiento de 40 meses continuaron mostrando una mejoría de la SLP en los pacientes del grupo de D-VMP en comparación con el grupo de VMP. La mediana de la SLP fue de 36,4 meses en el grupo de D-VMP y de 19,3 meses en el grupo de VMP (HR=0,42, IC del 95%: 0,34; 0,51; $p < 0,0001$), lo que representa una reducción del 58% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con D-VMP.

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de la SLP en el estudio MMY3007

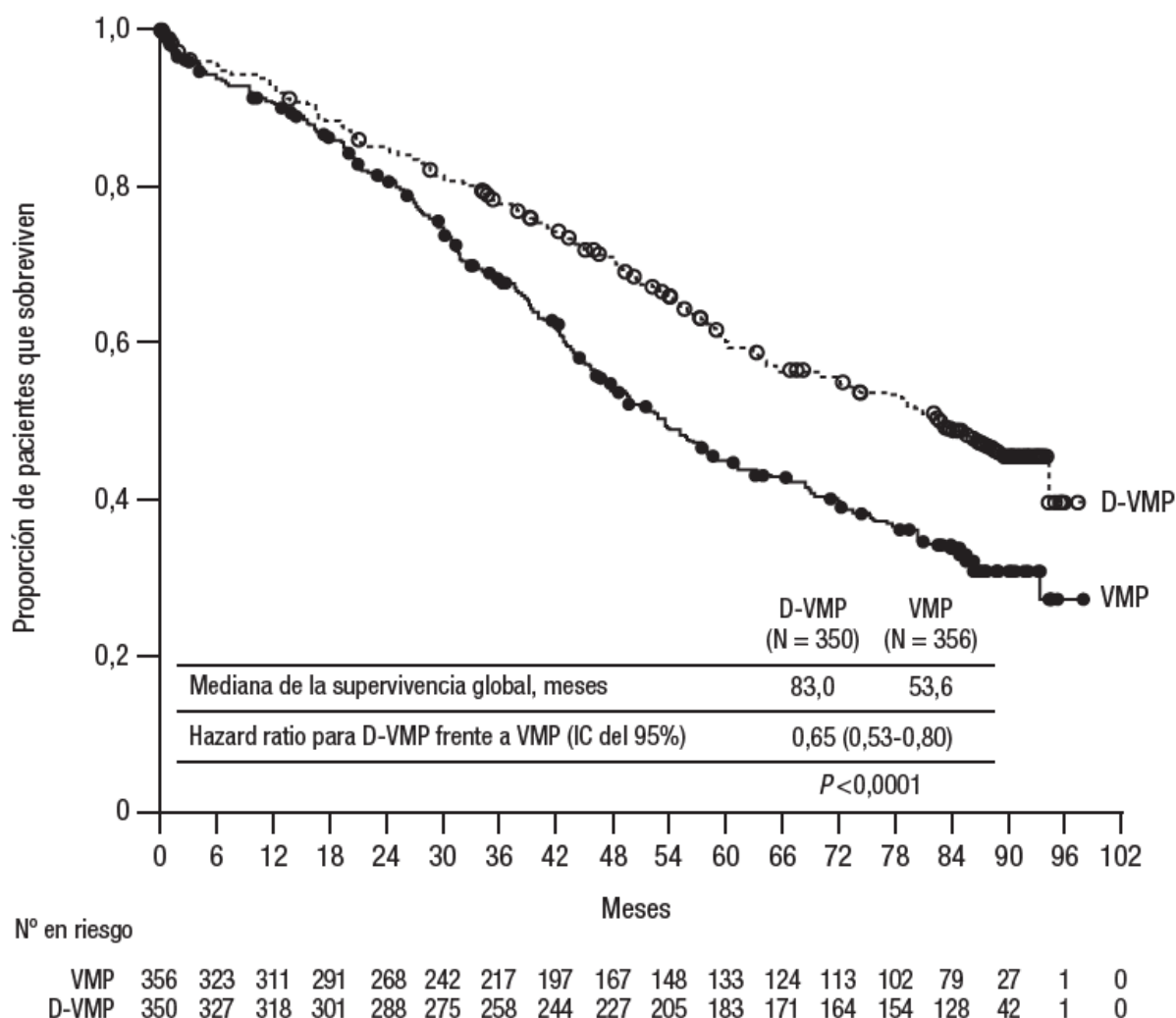


Nº en riesgo

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

Tras una mediana de seguimiento de 40 meses, el grupo de D-VMP ha mostrado una ventaja en la SG sobre el grupo de VMP (HR=0,60; IC del 95%: 0,46; 0,80; p=0,0003), lo que representa una reducción del 40% en el riesgo de muerte en pacientes tratados con D-VMP. Tras una mediana de seguimiento de 87 meses, la mediana de la SG fue de 83 meses (IC del 95%: 72,5; NE) en el grupo de D-VMP y de 53,6 meses (IC del 95%: 46,3; 60,9) en el grupo de VMP.

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier de la SG en el estudio MMY3007



A continuación, en la tabla 16 se presentan resultados de eficacia adicionales del estudio MMY3007.

Tabla 16: Resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3007^a

| | D-VMP (n=350) | VMP (n=356) |
|--|-------------------|----------------|
| Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) [n (%)] | 318 (90,9) | 263 (73,9) |
| Valor de p ^b | < 0,0001 | |
| Respuesta completa estricta (RCe) [n (%)] | 63 (18,0) | 25 (7,0) |
| Respuesta completa (RC) [n (%)] | 86 (24,6) | 62 (17,4) |
| Muy buena respuesta parcial (MBRP) [n (%)] | 100 (28,6) | 90 (25,3) |
| Respuesta parcial (RP) [n (%)] | 69 (19,7) | 86 (24,2) |
| Tasa de EMR negativa (IC del 95%) ^c (%) | 22,3 (18,0; 27,0) | 6,2 (3,9; 9,2) |
| Odds ratio con IC del 95% ^d | 4,36 (2,64; 7,21) | |
| Valor de p ^e | < 0,0001 | |

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melfalán-prednisona; VMP=bortezomib-melfalán-prednisona; EMR=enfermedad mínima residual; IC=intervalo de confianza.

^a Basado en la población por intención de tratar.

^b Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^c Basado en un umbral de 10^{-5} .

^d Se utiliza una estimación de Mantel-Haenszel de la odds ratio común para las tablas estratificadas. Una odds ratio > 1 indica una ventaja para D-VMP.

^e El valor de p se corresponde con una prueba exacta de Fisher.

En los respondedores, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 0,79 meses (rango: de 0,4 a 15,5 meses) en el grupo de D-VMP y de 0,82 meses (rango: de 0,7 a 12,6 meses) en el grupo de VMP. La mediana de la duración de la respuesta no se había alcanzado en el grupo de D-VMP y fue de 21,3 meses (rango: 18,4; no estimable) en el grupo de VMP.

Se realizó un análisis de subgrupos en pacientes con al menos 70 años, o en aquellos entre 65-69 años con una puntuación funcional ECOG de 2, o en los menores de 65 años con comorbilidad significativa o puntuación funcional ECOG de 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Los resultados de eficacia en este subgrupo fueron consistentes con los obtenidos en la población global. En este subgrupo, la mediana de la SLP no se había alcanzado en el grupo de D-VMP y fue de 17,9 meses en el grupo de VMP (HR=0,56; IC del 95%: 0,42; 0,75; $p < 0,0001$). La tasa de respuesta global fue del 90% en el grupo de D-VMP y del 74% en el grupo de VMP (tasa de MBRP: 29% en el grupo de D-VMP y 26% en el grupo de VMP; RC: 22% en el grupo de D-VMP y 18% en el grupo de VMP; tasa de RCe: 20% en el grupo de D-VMP y 7% en el grupo de VMP). Los resultados de seguridad de este subgrupo fueron consistentes con los obtenidos en la población global. Además, el análisis de seguridad del subgrupo de pacientes con una puntuación funcional ECOG de 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) también fue consistente con los obtenidos en la población global.

Tratamiento en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (VTd) en pacientes candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)

El estudio MMY3006 es un estudio formado por 2 partes, fase III, abierto, aleatorizado y con control activo. La parte 1 comparó el tratamiento de inducción y consolidación con daratumumab intravenoso 16 mg/kg en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (D-VTd) con el tratamiento con bortezomib, talidomida y dexametasona (VTd) en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico candidatos a un TAPH. La fase de consolidación del tratamiento comenzó un mínimo de 30 días después del TAPH, cuando el paciente se había recuperado suficientemente y el injerto era completo. En la parte 2, los pacientes con al menos una respuesta parcial (RP) el día 100 después del trasplante fueron aleatorizados otra vez en un ratio 1:1 a mantenimiento con daratumumab o solo a observación. A continuación, solo se describen los resultados de la parte 1.

Bortezomib se administró mediante inyección subcutánea o inyección intravenosa en una dosis de 1,3 mg/m² de superficie corporal dos veces a la semana durante dos semanas (días 1, 4, 8 y 11) de ciclos repetidos de tratamiento de inducción (ciclos 1-4) de 28 días (4 semanas) y dos ciclos de consolidación (ciclos 5 y 6) tras el TAPH después del ciclo 4. La talidomida se administró por vía oral en dosis de 100 mg al día durante los seis ciclos de bortezomib. La dexametasona (oral o intravenosa) se administró en dosis de 40 mg los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de los ciclos 1 y 2, y de 40 mg los días 1-2 y 20 mg los días de administración posteriores (días 8, 9, 15, 16) de los ciclos 3-4. Se administraron 20 mg de dexametasona los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de los ciclos 5 y 6. Los días de perfusión de daratumumab intravenoso, la dosis de dexametasona se administró por vía intravenosa como medicamento previo a la perfusión. Se aplicaron ajustes de la dosis de bortezomib, talidomida y dexametasona de acuerdo con la ficha técnica del fabricante.

Se aleatorizaron un total de 1085 pacientes: 543 al grupo de D-VTd y 542 al grupo de VTd. Las características basales demográficas y de la enfermedad eran similares en los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 58 años (rango: de 22 a 65). Todos los pacientes tenían ≤ 65 años: el 43% estaban en el grupo de edad $\geq 60-65$ años, el 41% en el grupo de edad $\geq 50-60$ años y el 16% eran menores de 50 años. La mayoría eran varones (59%), el 48% tenían una puntuación de 0 en la escala funcional ECOG, el 42% tenían una puntuación funcional ECOG de 1 y el 10% tenían una puntuación funcional ECOG de 2. El 40% tenían un estadio I según el Sistema de Estadificación Internacional (ISS), el 45% tenían un estadio ISS II y el 15% tenían un estadio ISS III.

La eficacia se evaluó mediante la tasa de respuesta completa estricta (RCe) el día 100 después del trasplante y la SLP.

Tabla 17: Resultados de eficacia del estudio MMY3006^a

| | D-VTd (n=543) | VTd (n=542) | Valor de p^b |
|---|--------------------------|--------------------|-------------------------------|
| Evaluación de la respuesta el día 100 después del trasplante | | | |
| Respuesta completa estricta (RCe) | 157 (28,9%) | 110 (20,3%) | 0,0010 |
| RC o mejor (RCe + RC) | 211 (38,9%) | 141 (26,0%) | < 0,0001 |
| Muy buena respuesta parcial o mejor (RCe+RC+MBRP) | 453 (83,4%) | 423 (78,0%) | |
| EMR negativa ^{c,d} n (%) | 346 (63,7%) | 236 (43,5%) | < 0,0001 |
| IC del 95% (%) | (59,5%; 67,8%) | (39,3%; 47,8%) | |
| Odds ratio con IC del 95% ^e | 2,27 (1,78; 2,90) | | |
| EMR negativa en combinación con RC o mejor ^c n (%) | 183 (33,7%) | 108 (19,9%) | < 0,0001 |
| IC del 95% (%) | (29,7%; 37,9%) | (16,6%; 23,5%) | |
| Odds ratio con IC del 95% ^e | 2,06 (1,56; 2,72) | | |

D-VTd=daratumumab-bortezomib-talidomida-dexametasona; VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona; EMR=enfermedad mínima residual; IC=intervalo de confianza.

^a Basado en la población por intención de tratar.

^b Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

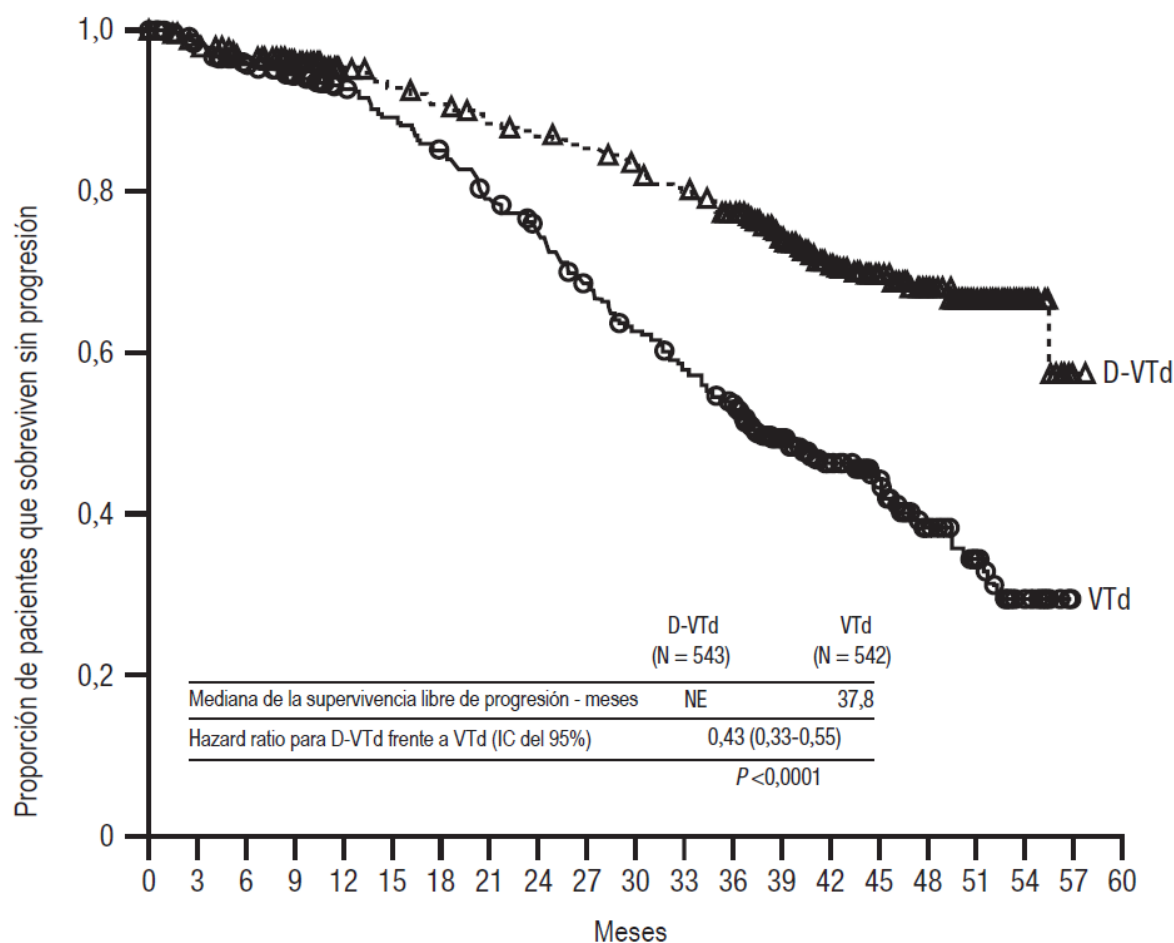
^c Basado en un umbral de 10⁻⁵.

^d Independientemente de la respuesta según IMWG.

^e Se utiliza una estimación de Mantel-Haenszel de la odds ratio común para las tablas estratificadas.

Con una mediana de seguimiento de 18,8 meses, el análisis primario de la SLP censurando pacientes que fueron aleatorizados a mantenimiento con daratumumab en la segunda aleatorización en el momento de la segunda aleatorización, mostró un HR=0,50; IC del 95%: 0,34; 0,75; p=0,0005. Los resultados de un análisis actualizado de la SLP con una mediana de seguimiento de 44,5 meses, censurando pacientes que fueron aleatorizados a mantenimiento con daratumumab en la segunda aleatorización, mostraron un HR=0,43; IC del 95%: 0,33; 0,55; p < 0,0001. La mediana de la SLP no fue alcanzada en el grupo de D-VTd y fue de 37,8 meses en el grupo de VTd.

Figura 8: Curva de Kaplan-Meier de la SLP en el estudio MMY3006



N° en riesgo

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|
| 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 |

Mieloma múltiple en recaída/refractario

Monoterapia:

La eficacia clínica y la seguridad de daratumumab intravenoso en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, cuyo tratamiento previo incluyó un inhibidor del proteasoma y un fármaco inmunomodulador y que habían presentado progresión de la enfermedad con el último tratamiento, se demostraron en dos estudios abiertos.

En el estudio MMY2002, 106 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento recibieron 16 mg/kg de daratumumab intravenoso hasta la progresión de la enfermedad. La mediana de edad de los pacientes era de 63,5 años (rango, de 31 a 84 años), 11% de los pacientes eran ≥ 75 años, el 49% eran hombres y el 79% eran caucásicos. Los pacientes habían recibido una mediana de 5 líneas de tratamiento previas. El 80% de los pacientes había recibido previamente un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Los tratamientos previos incluyeron bortezomib (99%), lenalidomida (99%), pomalidomida (63%) y carfilzomib (50%). En el estado basal, el 97% de los pacientes eran refractarios a la última línea de tratamiento, el 95% eran doblemente refractarios a un inhibidor del proteasoma (IP) y a un fármaco inmunomodulador (IMID), el 77% eran refractarios a agentes alquilantes, el 63% eran refractarios a pomalidomida y el 48% eran refractarios a carfilzomib.

En la tabla 18 a continuación se presentan los resultados de eficacia del análisis intermedio previsto basado en la evaluación realizada por el Comité de Revisión Independiente (CRI).

Tabla 18: Resultados de eficacia evaluados por el CRI para el estudio MMY2002

| VARIABLES DE LA EFICACIA | Daratumumab intravenoso 16 mg/kg N=106 |
|---|---|
| Tasa de respuesta global ¹ (TRG: RCe+RC+MBRP+RP) [n (%)] IC del 95% (%) | 31 (29,2) (20,8; 38,9) |
| Respuesta completa estricta (RCe) [n (%)] | 3 (2,8) |
| Respuesta completa (RC) [n] | 0 |
| Muy Buena respuesta parcial (MBRP) [n (%)] | 10 (9,4) |
| Respuesta parcial (RP) [n (%)] | 18 (17,0) |
| Tasa de beneficio clínico (TRG + RM) [n (%)] | 36 (34,0) |
| Mediana de la duración de la respuesta [meses (IC del 95%)] | 7,4 (5,5; NE) |
| Mediana del tiempo hasta la respuesta [meses (intervalo)] | 1 (0,9; 5,6) |

¹ Variable primaria de la eficacia (criterios del Grupo de trabajo internacional sobre el mieloma).

IC=intervalo de confianza; NE=no estimable; RM=respuesta mínima.

La tasa de respuesta global (TRG) en MMY2002 fue similar independientemente del tipo de tratamiento previo contra el mieloma.

En una actualización de la supervivencia con una mediana de duración del seguimiento de 14,7 meses, la mediana de la SG fue de 17,5 meses (IC del 95%: 13,7; no estimable).

En el estudio GEN501, 42 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento recibieron 16 mg/kg de daratumumab intravenoso hasta progresión de la enfermedad. La mediana de edad de los pacientes era de 64 años (rango, de 44 a 76 años), el 64% eran hombres y el 76% eran Caucásicos. Los pacientes del estudio habían recibido una mediana de 4 líneas de tratamiento previas. El 74% de los pacientes había recibido previamente un TAPH. Los tratamientos previos incluyeron bortezomib (100%), lenalidomida (95%), pomalidomida (36%) y carfilzomib (19%). En el momento basal, el 76% de los pacientes eran refractarios a la última línea de tratamiento, el 64% eran doblemente refractarios a un IP y a un IMiD, el 60% eran refractarios a agentes alquilantes, el 36% eran refractarios a pomalidomida y el 17% eran refractarios a carfilzomib.

El análisis intermedio previsto mostró que el tratamiento con daratumumab en dosis de 16 mg/kg dio lugar a una TRG del 36%, con una RC del 5% y una MBRP del 5%. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1 mes (intervalo: de 0,5 a 3,2). No se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta (IC del 95%: 5,6 meses; no estimable).

En una actualización de la supervivencia con una mediana de duración del seguimiento de 15,2 meses, no se alcanzó la mediana de la SG (IC del 95%: 19,9 meses; no estimable), el 74% de los sujetos seguían vivos.

Tratamiento en combinación con lenalidomida:

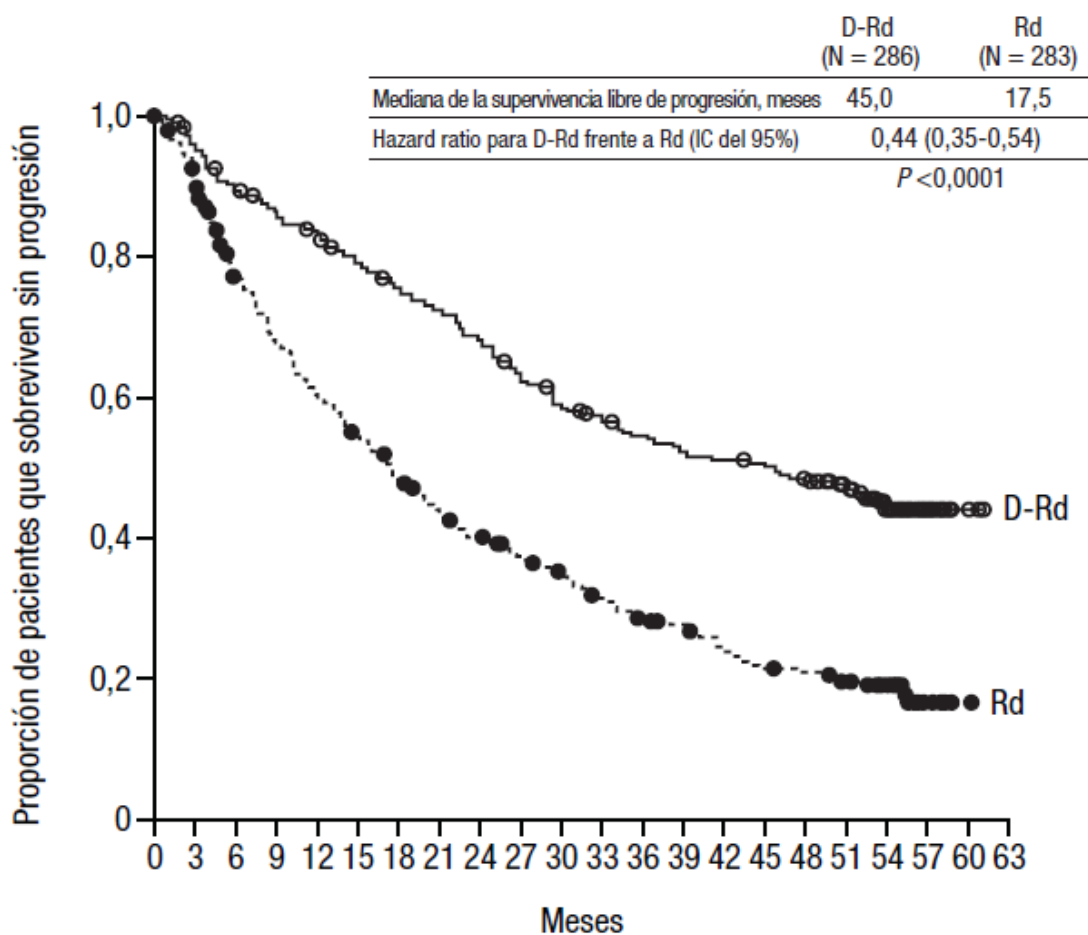
En el estudio MMY3003, un estudio de fase III de control activo, abierto, aleatorizado, se comparó el tratamiento con daratumumab intravenoso 16 mg/kg en combinación con lenalidomida y dexametasona a dosis bajas (DRd) frente al tratamiento con lenalidomida y dexametasona a dosis bajas (Rd) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido al menos un tratamiento previo. Se administró lenalidomida (25 mg una vez al día, por vía oral, los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días [4 semanas]) con dexametasona en dosis bajas a una dosis de 40 mg/semana (o a una dosis reducida de 20 mg/semana para los pacientes > 75 años o con un IMC < 18,5). En los días de perfusión de daratumumab intravenoso, se administraron 20 mg de la dosis de dexametasona como medicamento previo a la perfusión y el resto se administró el día siguiente a la perfusión. El tratamiento se continuó en ambos grupos hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó a un total de 569 pacientes, 286 al grupo de DRd y 283 al grupo de Rd. Las características demográficas y patológicas basales eran similares entre el grupo de daratumumab intravenoso y el grupo control. La mediana de la edad de los pacientes era de 65 años (intervalo de 34 a 89 años) y el 11% tenía ≥ 75 años. La mayoría de los pacientes (86%) recibió un IP previo, el 55%

de los pacientes había recibido un IMiD previo, incluidos un 18% de pacientes que había recibido lenalidomida de forma previa; y el 44% de los pacientes había recibido tanto un IP como un IMiD, previamente. Al inicio, el 27% de los pacientes eran refractarios a la última línea de tratamiento. El 18% de los pacientes eran refractarios sólo a un IP, y el 21% eran refractarios a bortezomib. Se excluyó del estudio a los pacientes refractarios a lenalidomida.

Con una mediana de seguimiento de 13,5 meses, el análisis principal de la SLP en el estudio MMY3003 demostró una mejora en el grupo de DRd comparado con el grupo de Rd, la mediana de la SLP no había sido alcanzada en el grupo de DRd y fue de 18,4 meses en el grupo de Rd (HR=0,37; IC del 95%: 0,27; 0,52; $p < 0,0001$). Los resultados de un análisis actualizado de la SLP tras una mediana de seguimiento de 55 meses continuaron mostrando una mejoría de la SLP en los pacientes del grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd. La mediana de la SLP fue de 45,0 meses en el grupo de DRd y de 17,5 meses en el grupo de Rd (HR=0,44, IC del 95%: 0,35; 0,54; $p < 0,0001$), lo que representa una reducción del 56% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DRd (ver la figura 9).

Figura 9: Curva de Kaplan-Meier de la SLP en el estudio MMY3003

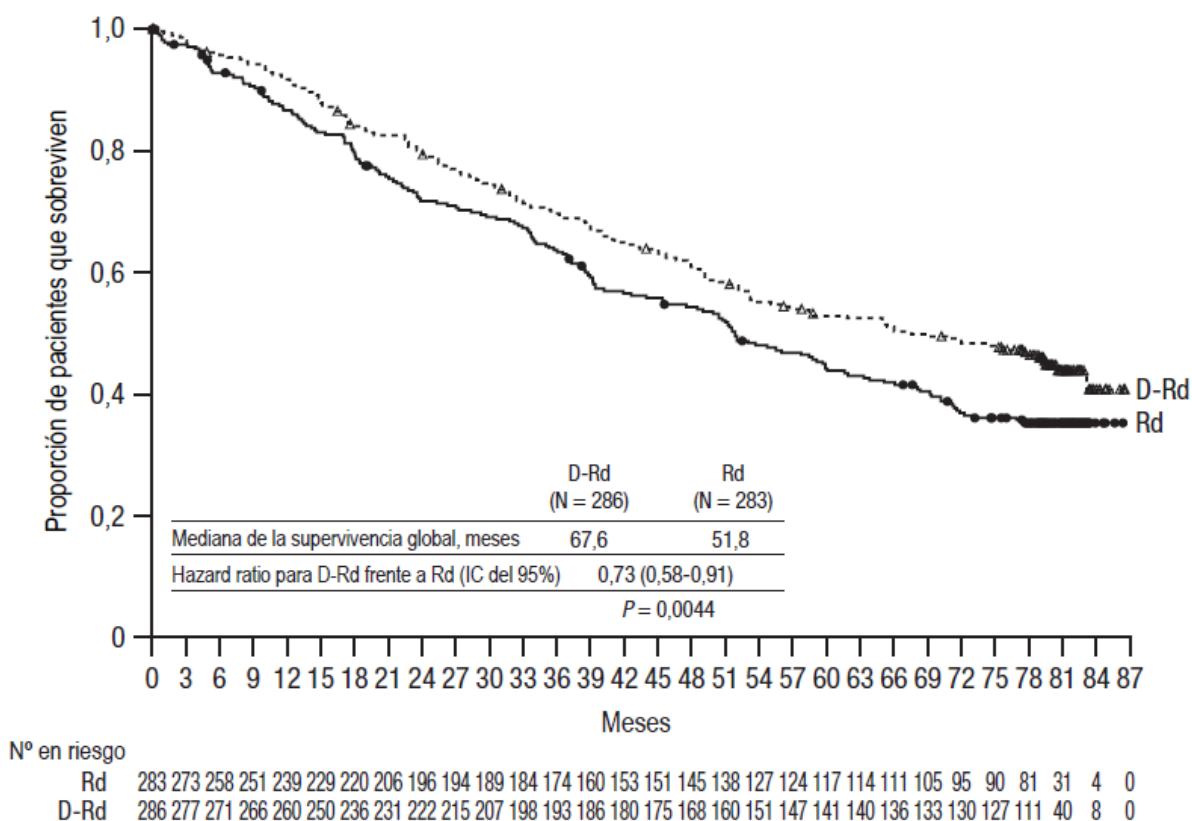


Nº en riesgo

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| Rd | 283 | 249 | 206 | 181 | 160 | 144 | 127 | 112 | 102 | 91 | 83 | 75 | 66 | 63 | 53 | 48 | 45 | 40 | 28 | 5 | 1 | 0 |
| D-Rd | 286 | 266 | 249 | 238 | 229 | 215 | 204 | 195 | 184 | 168 | 156 | 151 | 143 | 136 | 134 | 131 | 125 | 115 | 76 | 16 | 3 | 0 |

Tras una mediana de seguimiento de 80 meses, el grupo de DRd ha mostrado una ventaja en la SG sobre el grupo de Rd (HR=0,73; IC del 95%: 0,58; 0,91; $p=0,0044$). La mediana de la SG fue de 67,6 meses en el grupo de DRd y de 51,8 meses en el grupo de Rd.

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier de la SG en el estudio MMY3003



En la tabla 19 a continuación se presentan resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3003.

Tabla 19: Resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3003

| Número de pacientes evaluables por la respuesta | DRd (n=281) | Rd (n=276) |
|--|--------------------|-----------------|
| Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) n(%) | 261 (92,9) | 211 (76,4) |
| Valor de p ^a | < 0,0001 | |
| Respuesta completa estricta (RCe) | 51 (18,1) | 20 (7,2) |
| Respuesta completa (RC) | 70 (24,9) | 33 (12,0) |
| Muy buena respuesta parcial (MBRP) | 92 (32,7) | 69 (25,0) |
| Respuesta parcial (RP) | 48 (17,1) | 89 (32,2) |
| Mediana del tiempo hasta respuesta (meses [IC del 95%]) | 1,0 (1,0; 1,1) | 1,3 (1,1; 1,9) |
| Mediana de la duración de respuesta (meses [IC del 95%]) | NE (NE, NE) | 17,4 (17,4; NE) |
| Tasa de EMR negativa (IC del 95%) ^b (%) | 21,0 (16,4; 26,2) | 2,8 (1,2; 5,5) |
| Odds ratio con IC del 95% ^c | 9,31 (4,31; 20,09) | |
| Valor de p ^d | < 0,0001 | |

DRd=daratumumab-lenalidomida-dexametasona; Rd=lenalidomida-dexametasona; EMR=enfermedad mínima residual; IC=intervalo de confianza; NE=no estimable.

^a Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^b Basado en la población por intención de tratar y un umbral de 10⁻⁵.

^c Se utiliza una estimación de Mantel-Haenszel de la odds ratio común. Una odds ratio > 1 indica una ventaja para DRd.

^d El valor de p se corresponde con una prueba exacta de Fisher.

Tratamiento en combinación con bortezomib

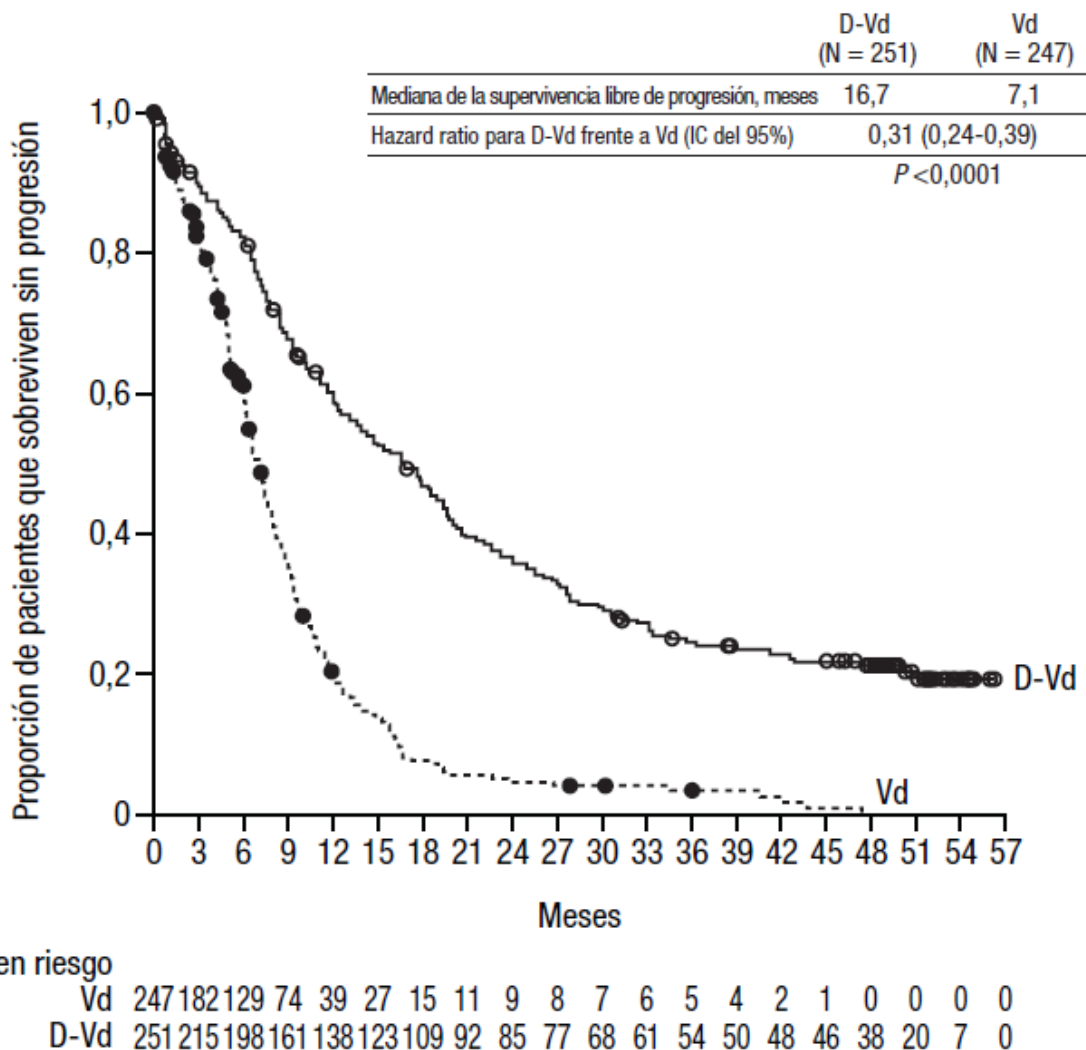
En el estudio MMY3004, un estudio de fase III de control activo, abierto, aleatorizado, se comparó el tratamiento con daratumumab intravenoso 16 mg/kg en combinación con bortezomib y dexametasona (Dvd) frente al tratamiento con bortezomib y dexametasona (Vd) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido al menos un tratamiento previo. Bortezomib se administró mediante inyección subcutánea o inyección intravenosa en una dosis de 1,3 mg/m² de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas (días 1, 4, 8 y 11) de ciclos repetidos de 21 días (3 semanas) de tratamiento, durante un total de 8 ciclos. La dexametasona fue administrada por vía

oral en una dosis de 20 mg los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de cada uno de los 8 ciclos de bortezomib (80 mg/semana durante dos de las tres semanas del ciclo de bortezomib) o una dosis reducida de 20 mg/semana para los pacientes > 75 años, con un IMC < 18,5, con diabetes mellitus mal controlada o con intolerancia previa al tratamiento con esteroides. En los días de perfusión de daratumumab intravenoso se administraron 20 mg de dexametasona como medicamento previo a la perfusión. El tratamiento con daratumumab intravenoso se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó a un total de 498 pacientes, 251 al grupo de DVd y 247 al grupo de Vd. Las características demográficas y patológicas basales eran similares entre el grupo de daratumumab intravenoso y el grupo de control. La mediana de edad de los pacientes era de 64 años (intervalo de 30 a 88 años) y el 12% tenían \geq 75 años. El 69% de los pacientes había recibido un IP previo (el 66% había recibido bortezomib) y el 76% de los pacientes había recibido un IMiD (el 42% había recibido lenalidomida). Al inicio, el 32% de los pacientes eran refractarios a la última línea de tratamiento. El 33% de los pacientes eran refractarios sólo a un IMiD, y el 28% eran refractarios a lenalidomida. Se excluyeron del estudio los pacientes refractarios a bortezomib.

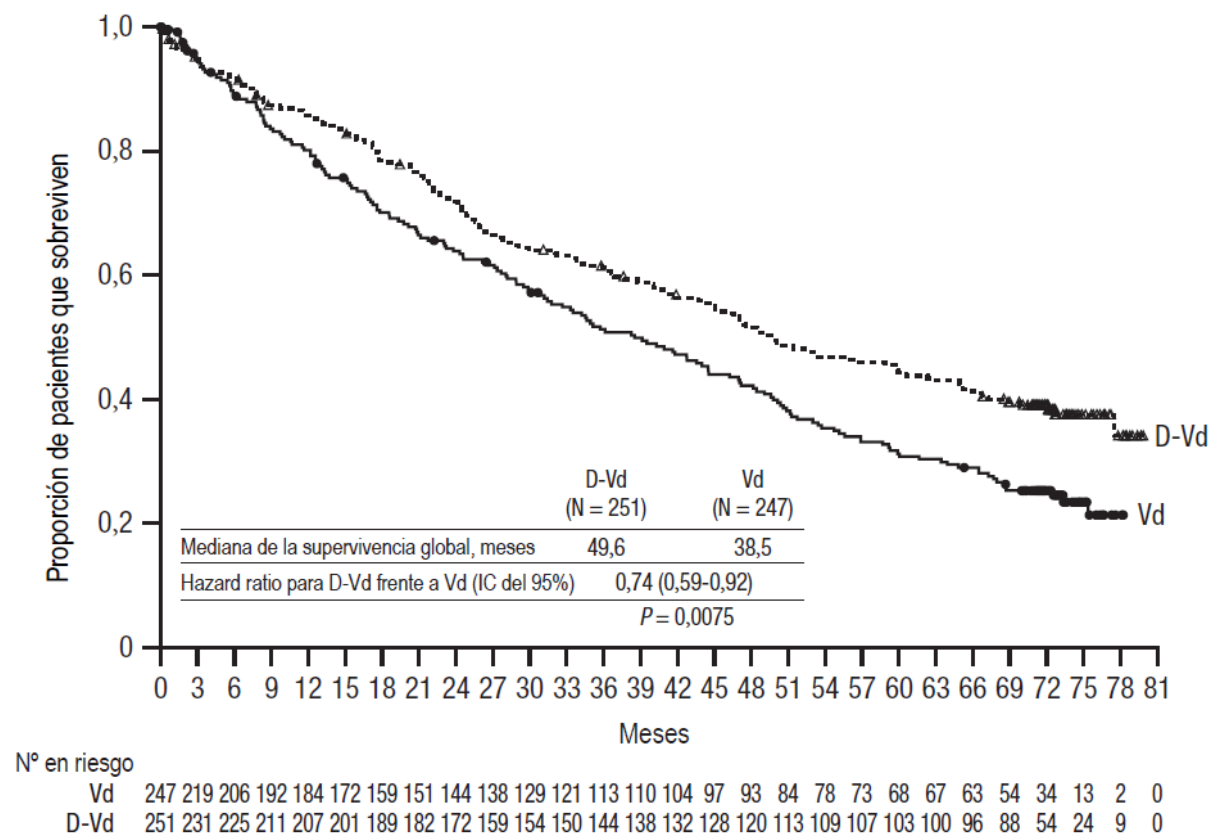
Con una mediana de seguimiento de 7,4 meses, el análisis primario de la SLP en el estudio MMY3004 demostró una mejora en el grupo de DVd comparado con el grupo de Vd, la mediana de la SLP no había sido alcanzada en el grupo de DVd y fue de 7,2 meses en el grupo de Vd (HR [IC del 95%]: 0,39 [0,28; 0,53]; valor de $p < 0,0001$). Los resultados de un análisis actualizado de la SLP realizado tras una mediana de seguimiento de 50 meses continuaron mostrando una mejoría de la SLP en los pacientes del grupo de DVd en comparación con el grupo de Vd. La mediana de la SLP fue de 16,7 meses en el grupo de DVd y de 7,1 meses en el grupo de Vd (HR [IC del 95%]: 0,31 [0,24; 0,39]; valor de $p < 0,0001$), lo que representa una reducción del 69% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DVd frente a Vd (ver figura 11).

Figura 11: Curva de Kaplan-Meier de la SLP en el estudio MMY3004



Tras una mediana de seguimiento de 73 meses, el grupo de DVd ha mostrado una ventaja en la SG sobre el grupo de Vd (HR=0,74; IC del 95%: 0,59; 0,92; p=0,0075). La mediana de la SG fue de 49,6 meses en el grupo de DVd y de 38,5 meses en el grupo de Vd.

Figura 12: Curva de Kaplan-Meier de la SG en el estudio MMY3004



En la tabla 20 se muestran resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3004.

Tabla 20: Resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3004

| Número de pacientes evaluables por la respuesta | DVd (n=240) | Vd (n=234) |
|---|--------------------|-------------------|
| Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) n (%) | 199 (82,9) | 148 (63,2) |
| Valor de p ^a | <0,0001 | |
| Respuesta completa estricta (RCe) | 11 (4,6) | 5 (2,1) |
| Respuesta completa (RC) | 35 (14,6) | 16 (6,8) |
| Muy buena respuesta parcial (MBRP) | 96 (40,0) | 47 (20,1) |
| Respuesta parcial (RP) | 57 (23,8) | 80 (34,2) |
| Mediana del tiempo hasta la respuesta (meses [intervalo]) | 0,9 (0,8; 1,4) | 1,6 (1,5; 2,1) |
| Mediana de la duración de la respuesta (meses [IC del 95%]) | NE (11,5; NE) | 7,9 (6,7; 11,3) |
| Tasa de EMR negativa (IC del 95%) ^b | 8,8% (5,6%; 13,0%) | 1,2% (0,3%; 3,5%) |
| Odds ratio con IC del 95% ^c | 9,04 (2,53; 32,21) | |
| Valor de p ^d | 0,0001 | |

DVd=daratumumab-bortezomib-dexametasona; Vd=bortezomib-dexametasona; EMR=enfermedad mínima residual; IC=intervalo de confianza; NE=no estimable.

^a Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^b Basado en la población por intención de tratar y un umbral de 10^{-5} .

^c Se utiliza una estimación de Mantel-Haenszel de la odds ratio común. Una odds ratio > 1 indica una ventaja para DVd.

^d El valor de p se corresponde con una prueba exacta de Fisher.

Electrofisiología cardiaca

Daratumumab, al tratarse de una proteína de gran tamaño, tiene una baja probabilidad de interacción directa sobre el canal iónico. El efecto de daratumumab sobre el intervalo QTc fue evaluado en un estudio abierto (Estudio GEN501) de 83 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario

después de perfusiones de daratumumab (4 a 24 mg/kg). Los análisis de farmacocinética-farmacodinamia lineal mixta no reflejaron un alargamiento significativo en la media del intervalo QTcF (es decir, mayor de 20ms) a la C_{max} de daratumumab.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con DARZALEX en todos los grupos de la población pediátrica en mieloma múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En pacientes con mieloma múltiple, la exposición a daratumumab en un estudio en monoterapia siguiendo la administración recomendada de 1800 mg de DARZALEX formulación subcutánea (una vez a la semana durante 8 semanas, cada dos semanas durante 16 semanas y posteriormente una vez al mes) en comparación con 16 mg/kg de daratumumab intravenoso con la misma pauta posológica, mostró la no inferioridad en la variable coprimaria C_{valle} máxima (día 1 del ciclo 3 antes de la administración), con una media \pm DE de 593 ± 306 $\mu\text{g/ml}$ frente a 522 ± 226 $\mu\text{g/ml}$ para daratumumab intravenoso, con un cociente de medias geométricas de 107,93% (IC del 90%: 95,74-121,67).

En un estudio en combinación, AMY3001, en pacientes con amiloidosis AL, la C_{valle} máxima (día 1 del ciclo 3 antes de la administración) fue similar a la del mieloma múltiple con una media \pm DE de 597 ± 232 $\mu\text{g/ml}$ siguiendo la administración recomendada de 1800 mg de DARZALEX formulación subcutánea (una vez a la semana durante 8 semanas, cada dos semanas durante 16 semanas y posteriormente una vez al mes).

Siguiendo la dosis recomendada de 1800 mg de DARZALEX solución inyectable subcutánea, las concentraciones máximas (C_{max}) aumentaron 4,8 veces y la exposición total ($AUC_{0-7 \text{ días}}$) aumentó 5,4 veces desde la primera dosis a la última dosis semanal (8ª dosis). Las concentraciones valle más altas de DARZALEX solución inyectable subcutánea se observan habitualmente al final de las pautas posológicas semanales tanto en tratamiento en monoterapia como en combinación.

En pacientes con mieloma múltiple, las concentraciones valle simuladas después de la administración de 6 dosis semanales de 1800 mg de DARZALEX solución inyectable subcutánea en tratamiento en combinación fueron similares a 1800 mg de DARZALEX solución inyectable subcutánea en monoterapia.

En pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a TAPH, la exposición a daratumumab en un estudio en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (MMY3014) fue similar a la de la monoterapia, con la C_{valle} máxima (día 1 del ciclo 3 antes de la administración) media \pm DE de 526 ± 209 $\mu\text{g/ml}$ siguiendo la administración recomendada de 1800 mg de DARZALEX solución inyectable subcutánea (una vez a la semana durante 8 semanas, cada dos semanas durante 16 semanas y posteriormente una vez al mes).

En pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico para quienes no estaba previsto un TAPH como tratamiento inicial o que no eran candidatos a un TAPH, la exposición a daratumumab en un estudio de combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (MMY3019) fue similar a la de la monoterapia y otros tratamientos combinados siguiendo una pauta posológica similar, con la C_{valle} máxima (día 1 del ciclo 3 antes de la administración) media \pm DE de 407 ± 183 $\mu\text{g/ml}$ siguiendo la administración recomendada de 1800 mg de DARZALEX solución inyectable subcutánea (una vez a la semana durante 6 semanas, cada tres semanas durante 18 semanas y posteriormente una vez al mes).

En pacientes con mieloma múltiple, la exposición a daratumumab en un estudio en combinación con pomalidomida y dexametasona (estudio MMY3013) fue similar a la de la monoterapia, con la C_{valle} máxima (día 1 del ciclo 3 antes de la administración) media \pm DE de 537 ± 277 $\mu\text{g/ml}$ siguiendo la

administración recomendada de 1800 mg de DARZALEX solución inyectable subcutánea (una vez a la semana durante 8 semanas, cada dos semanas durante 16 semanas y posteriormente una vez al mes).

Absorción y distribución

A la dosis recomendada de 1800 mg en pacientes con mieloma múltiple, la biodisponibilidad absoluta de DARZALEX solución inyectable subcutánea es del 69%, con una tasa de absorción de 0,012 hora⁻¹, y las concentraciones máximas se alcanzan entre las 70 y 72 h (T_{max}). A la dosis recomendada de 1800 mg en pacientes con amiloidosis AL, no se estimó la biodisponibilidad absoluta, la constante de la tasa de absorción fue de 0,77 día⁻¹ (8,31% de VC) y las concentraciones máximas ocurrieron a los 3 días.

La media del volumen de distribución estimada por modelación para el compartimento central fue de 5,25 litros (36,9% de VC) y para el compartimento periférico (V₂) fue de 3,78 litros en monoterapia con daratumumab y la media del volumen de distribución estimada por modelación para V₁ fue de 4,36 litros (28,0% de VC) y V₂ fue de 2,80 litros cuando se administró daratumumab en combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple. En pacientes con amiloidosis AL, el volumen de distribución aparente estimado por modelación después de la administración subcutánea es de 10,8 litros (3,1% de VC). Estos resultados sugieren que daratumumab se localiza principalmente en el sistema vascular con distribución tisular extravascular limitada.

Metabolismo y eliminación

Daratumumab muestra una farmacocinética tanto dependiente del tiempo como de la concentración con eliminación paralela lineal y no lineal (saturable) que es característica del aclaramiento mediado por diana. El modelo farmacocinético (FC) poblacional estimó que el valor del aclaramiento medio de daratumumab es de 4,96 ml/h (58,7% de VC) en monoterapia con daratumumab y de 4,32 ml/h (43,5% de VC) cuando daratumumab se administra en combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple. En pacientes con amiloidosis AL, el aclaramiento aparente tras la administración subcutánea es de 210 ml/día (4,1% de VC). La media geométrica basada en el modelo para la semivida asociada a la eliminación lineal es de 20,4 días (22,4% de VC) en monoterapia con daratumumab y de 19,7 días (15,3% de VC) cuando daratumumab se administra en combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple y de 27,5 días (74,0% de VC) en pacientes con amiloidosis AL. Para los regímenes en monoterapia y tratamiento en combinación, se alcanza estado estacionario aproximadamente a los 5 meses en cada administración cada 4 semanas a la dosis y con la pauta posológica recomendadas (1800 mg; una vez a la semana durante 8 semanas, cada 2 semanas durante 16 semanas, y posteriormente cada 4 semanas).

Se realizó un análisis FC poblacional usando datos de estudios de mieloma múltiple con DARZALEX solución inyectable subcutánea en monoterapia y en tratamiento en combinación, y las exposiciones FC previstas se resumen en la tabla 21. Las exposiciones a daratumumab fueron similares entre los pacientes tratados con DARZALEX solución inyectable subcutánea en monoterapia y en combinación.

Tabla 21: Exposición a daratumumab tras la administración en monoterapia de DARZALEX formulación subcutánea (1800 mg) o daratumumab intravenoso (16 mg/kg) en pacientes con mieloma múltiple

| Parámetro FC | Ciclos | Daratumumab subcutáneo Mediana (percentil 5°; 95°) | Daratumumab intravenoso Mediana (percentil 5°; 95°) |
|----------------------------|---|--|---|
| C _{valle} (µg/ml) | Ciclo 1, 1ª dosis semanal | 123 (36; 220) | 112 (43; 168) |
| | Ciclo 2, última dosis semanal (día 1 del ciclo 3 C _{valle}) | 563 (177; 1063) | 472 (144; 809) |
| C _{máx} (µg/ml) | Ciclo 1, 1ª dosis semanal | 132 (54; 228) | 256 (173; 327) |
| | Ciclo 2, última dosis semanal | 592 (234; 1114) | 688 (369; 1061) |
| | Ciclo 1, 1ª dosis semanal | 720 (293; 1274) | 1187 (773; 1619) |

| | | | |
|--|----------------------------------|-------------------|-------------------|
| AUC _{0-7 días} ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{día}$) | Ciclo 2, última dosis semanal | 4017 (1515; 7564) | 4019 (1740; 6370) |
|--|----------------------------------|-------------------|-------------------|

Las exposiciones FC previstas para los 526 pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante que recibieron DARZALEX solución inyectable subcutánea en combinación con VRd se resumen en la tabla 22.

Tabla 22: Exposición a daratumumab tras la administración de DARZALEX formulación subcutánea (1800 mg) en combinación con VRd en pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante

| Parámetros FC | Ciclos | Daratumumab subcutáneo Mediana (percentil 5°; 95°) |
|---|---|---|
| C _{valle} ($\mu\text{g/ml}$) | Ciclo 1, 1ª dosis semanal | 113 (66; 171) |
| | Ciclo 2, última dosis semanal (día 1 del ciclo 3 C _{valle}) | 651 (413; 915) |
| C _{máx} ($\mu\text{g/ml}$) | Ciclo 1, 1ª dosis semanal | 117 (67; 179) |
| | Ciclo 2, última dosis semanal | 678 (431; 958) |
| AUC _{0-7 días} ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{día}$) | Ciclo 1, 1ª dosis semanal | 643 (322; 1027) |
| | Ciclo 2, última dosis semanal | 4637 (2941; 6522) |

Se realizó un análisis FC poblacional usando datos del tratamiento en combinación con DARZALEX solución para inyección subcutánea en pacientes con amiloidosis AL, para el que se utilizaron datos de 211 pacientes. A la dosis recomendada de 1800 mg, las concentraciones previstas de daratumumab fueron ligeramente mayores, aunque generalmente en el mismo rango, en comparación con los pacientes con mieloma múltiple.

Tabla 23: Exposición a daratumumab tras la administración de DARZALEX formulación subcutánea (1800 mg) en pacientes con amiloidosis AL

| Parámetro FC | Ciclos | Daratumumab subcutáneo Mediana (percentil 5°; 95°) |
|---|---|---|
| C _{valle} ($\mu\text{g/ml}$) | Ciclo 1, 1ª dosis semanal | 138 (86; 195) |
| | Ciclo 2, última dosis semanal (día 1 del ciclo 3 C _{valle}) | 662 (315; 1037) |
| C _{máx} ($\mu\text{g/ml}$) | Ciclo 1, 1ª dosis semanal | 151 (88; 226) |
| | Ciclo 2, última dosis semanal | 729 (390; 1105) |
| AUC _{0-7 días} ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{día}$) | Ciclo 1, 1ª dosis semanal | 908 (482; 1365) |
| | Ciclo 2, última dosis semanal | 4855 (2562; 7522) |

Poblaciones especiales

Edad y sexo

Basándose en los análisis farmacocinéticos (FC) poblacionales en pacientes (33-92 años) tratados en monoterapia o con varios tratamientos en combinación, la edad no afectó de forma estadísticamente significativa a la FC de daratumumab. No es necesario individualización de los pacientes en base a la edad.

El sexo tuvo un efecto estadísticamente significativo en los parámetros de FC en pacientes con mieloma múltiple, pero no en pacientes con amiloidosis AL. Se observó una exposición ligeramente mayor en las mujeres que en los hombres, pero la diferencia en la exposición no se considera clínicamente relevante. No es necesario individualización de los pacientes en base al sexo.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de DARZALEX formulación subcutánea en pacientes con insuficiencia renal. Se realizaron análisis farmacocinéticos poblacionales basados en los datos preexistentes de la función renal en pacientes con mieloma múltiple tratados con DARZALEX

formulación subcutánea en monoterapia o con varias terapias en combinación en pacientes con mieloma múltiple o amiloidosis AL. No se observaron diferencias clínicamente importantes en la exposición a daratumumab entre los pacientes con insuficiencia renal y los que presentaban una función renal normal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de DARZALEX formulación subcutánea en pacientes con insuficiencia hepática.

Se realizaron análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con mieloma múltiple tratados con DARZALEX formulación subcutánea en monoterapia o con varios tratamientos en combinación en pacientes con mieloma múltiple y en amiloidosis AL. No se observaron diferencias clínicamente importantes en la exposición a daratumumab entre los pacientes con función hepática normal y con insuficiencia hepática leve. Al haber muy pocos pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, no es posible extraer conclusiones significativas para estas poblaciones.

Raza

Basándose en los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes tratados con DARZALEX formulación subcutánea en monoterapia o con varios tratamientos en combinación, la exposición a daratumumab fue similar entre razas.

Peso corporal

La administración de DARZALEX formulación subcutánea con una dosis fija de 1800 mg en monoterapia consiguió una exposición adecuada para todos los subgrupos de pesos corporales. En pacientes con mieloma múltiple, la C_{valle} media el día 1 del ciclo 3 en el subgrupo de menor peso corporal (≤ 65 kg) fue un 60% mayor y en el subgrupo de mayor peso corporal (> 85 kg) un 12% menor que en el subgrupo de daratumumab intravenoso. En algunos pacientes con peso corporal > 120 kg se observó una menor exposición que podría resultar en una reducción de la eficacia. Sin embargo, esta observación se basa en un número de pacientes limitado.

En pacientes con amiloidosis AL, no se observaron diferencias significativas en la C_{valle} a lo largo de los pesos corporales.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de toxicología proceden de estudios con daratumumab en chimpancés y con un anticuerpo anti-CD38 sustitutivo en macacos de Java. No se han realizado pruebas de toxicidad crónica.

No se han llevado a cabo estudios en animales para establecer el potencial carcinogénico de daratumumab.

No se han realizado estudios en animales para evaluar los efectos potenciales de daratumumab sobre la reproducción o el desarrollo ni para determinar los potenciales efectos sobre la fertilidad masculina o femenina.

No se han realizado estudios sobre carcinogenicidad, genotoxicidad o fertilidad con hialuronidasa humana recombinante. No se observaron efectos sobre los tejidos del sistema reproductor y su función ni exposición sistémica a la hialuronidasa en monos que recibieron 22000 U/kg/semana por vía subcutánea (12 veces superior a la dosis en humanos) durante 39 semanas. Dado que la hialuronidasa es una forma recombinante de la hialuronidasa humana endógena, no se prevé carcinogenicidad, mutagénesis ni efectos sobre la fertilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20)

L-histidina
L-histidina clorhidrato monohidrato
L-metionina
Polisorbato 20
Sorbitol (E420)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no se debe usar con otros materiales, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años.

Durante el periodo de validez, el producto en viales no perforados se puede dejar a temperatura ambiente ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante un único periodo de 24 horas como máximo. Una vez se ha sacado el producto de la nevera, no se debe volver a refrigerar (ver sección 6.6).

Jeringa preparada

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso dentro de una jeringa durante 24 horas en condiciones de refrigeración (entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$), seguidas de no más de 12 horas a $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y con luz ambiental. Desde el punto de vista microbiológico, a no ser que el método de apertura excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe ser usado inmediatamente. En caso contrario, el usuario será responsable de los tiempos y condiciones de conservación en uso.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento una vez abierto, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

15 ml de solución en un vial de vidrio de tipo 1 provisto de un cierre elastomérico y un precinto de aluminio con un tapón desprendible que contiene 1800 mg de daratumumab. Tamaño de envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

DARZALEX solución inyectable subcutánea es para un solo uso y se presenta listo para usar.

DARZALEX solución inyectable subcutánea debe ser una solución entre transparente y opalescente, entre incolora y amarilla. No usar si presenta partículas opacas, cambios de color o partículas extrañas.

DARZALEX solución inyectable subcutánea es compatible con jeringas de polipropileno o polietileno; con kits de perfusión subcutánea de polipropileno, polietileno, o cloruro de polivinilo (PVC); y con agujas de inyección y transferencia de acero inoxidable.

Vial sin abrir

Sacar el vial de DARZALEX solución inyectable subcutánea del lugar de conservación refrigerado (2 °C – 8 °C) y equilibrar a la temperatura ambiente (≤ 30 °C). El vial no perforado se puede conservar a temperatura y luz ambiente durante un máximo de 24 horas en el embalaje original para protegerlo de la luz. Proteger de la luz solar directa. No agitar.

Jeringa preparada

Preparar la jeringa de administración en condiciones asépticas controladas y validadas. Una vez transferido del vial a la jeringa, conservar DARZALEX solución inyectable subcutánea durante un máximo de 24 horas en condiciones de refrigeración seguidas de hasta un máximo de 12 horas a 15 °C-25 °C y luz ambiente (ver sección 6.3). Si se conserva en nevera, permitir que la solución alcance temperatura ambiente antes de la administración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1101/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 de mayo de 2016
Fecha de la última renovación: 6 de enero de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.