SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DARZALEX 1 800 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 15ml injekční lahvička s injekčním roztokem obsahuje daratumumabum 1 800 mg (daratumumabum 120 mg v ml).

Daratumumab je lidská monoklonální protilátka typu imunoglobulinu G1 kappa (IgG1κ) proti antigenu CD38, která je vytvářena savčí buněčnou linií (ovaria křečíka čínského - Chinese Hamster Ovary) pomocí technologie rekombinantní DNA.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 15ml injekční lahvička injekčního roztoku obsahuje 735,1 mg sorbitolu (E 420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.
Roztok je čirý až opaleskující, bezbarvý až žlutý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Mnohočetný myelom

Přípravek DARZALEX je indikován

- v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo s bortezomibem, melfalanem a prednisonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u kterých není vhodná autologní transplantace kmenových buněk.
- v kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u kterých je vhodná autologní transplantace kmenových buněk.
- v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo bortezomibem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň jednu předcházející terapii.
- v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem léčených jednou předchozí terapií zahrnující proteazomový inhibitor a lenalidomid a refrakterních k lenalidomidu, nebo léčených alespoň dvěma předchozími terapiemi, které zahrnovaly lenalidomid a proteazomový inhibitor a s prokázanou progresí onemocnění v průběhu nebo po poslední terapii (viz bod 5.1).

- jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, u nichž předchozí léčba zahrnovala inhibitor proteazomu a imunomodulační látku, a kteří při poslední terapii vykázali progresi onemocnění.

Amyloidóza z ukládání lehkých řetězců (AL)

Přípravek DARZALEX je indikován v kombinaci s cyklofosfamidem, bortezomibem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou systémovou AL amyloidózou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Subkutánní forma přípravku DARZALEX není určena k intravenóznímu podávání a má se podávat pouze subkutánní injekcí za použití specifikovaných dávek.

Přípravek DARZALEX má podávat zdravotnický pracovník a první dávka se má podat v podmínkách, kde je dostupné vybavení pro resuscitaci.

Je důležité zkontrolovat štítky na injekčních lahvičkách, aby se zajistilo, že se pacientovi podává vhodná předepsaná forma (intravenózní nebo subkutánní forma) a dávka.

U pacientů, kteří nyní dostávají intravenózní formu daratumamabu, lze přípravek DARZALEX subkutánní injekční roztok použít jako alternativu k intravenózní formě daratumumabu, počínaje příští plánovanou dávkou.

Z důvodu omezení rizika vzniku reakcí souvisejících s infuzí (IRR, infusion related reactions) daratumumabu je nutno před a po injekcí podat náležité léčivé přípravky. Viz níže „Doporučené souběžné léčivé přípravky“ a bod 4.4.

Dávkování

Mnohočetný myelom
Dávkovací schéma v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo pomalidomidem a dexamethasonem (4týdenní cyklus) a v monoterapii

Doporučená dávka přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok je 1 800 mg podaná během přibližně 3 až 5 minut podle následujícího dávkovacího schématu v tabulce 1.

Tabulka 1: Dávkovací schéma přípravku DARZALEX v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem (Rd), pomalidomidem a dexamethasonem (Pd) (4týdenní dávkovací cyklus) a v monoterapii

Týdny	Schéma
1. až 8. týden	každý týden (celkem 8 dávek)
9. až 24. týden[a]	každé 2 týdny (celkem 8 dávek)
Od 25. týdne do progrese onemocnění[b]	každé 4 týdny

[a] První dávka 2týdenního dávkovacího schématu se podává v 9. týdnu.
[b] První dávka 4týdenního dávkovacího schématu se podává ve 25. týdnu.

Dexamethason se má podávat v dávce 40 mg/týden (nebo ve snížené dávce 20 mg/týden u pacientů ve věku > 75 let).

Ohledně dávky a dávkovacího schématu léčivých přípravků podávaných s přípravkem DARZALEX subkutánní injekční roztok viz bod 5.1 a odpovídající souhrn údajů o přípravku.

Dávkovací schéma v kombinaci s bortezomibem, melfalanem a prednisonem (6týdenní cykly)

Doporučená dávka přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok je 1 800 mg podaná během přibližně 3 až 5 minut podle následujícího dávkovacího schématu v tabulce 2.

Tabulka 2: Dávkovací schéma přípravku DARZALEX v kombinaci s bortezomibem, melfalanem a prednisonem ([VMP]; 6týdenní dávkovací režim)

Týdny	**Schéma**
1. až 6. týden	každý týden (celkem 6 dávek)
7. až 54. týden[a]	každé 3 týdny (celkem 16 dávek)
od 55. týdne do progrese onemocnění[b]	každé 4 týdny

[a] První dávka 3týdenního dávkovacího schématu se podává v 7. týdnu.

[b] První dávka 4týdenního dávkovacího schématu se podává v 55. týdnu.

Bortezomib se v prvním 6týdenním cyklu podává dvakrát týdně v 1., 2., 4. a 5. týdnu, v dalších osmi 6týdenních cyklech následuje podávání **jednou** týdně v 1., 2., 4. a 5. týdnu. Ohledně informací o dávce bortezomibu, melfalanu a prednisonu a dávkovacím schématu při podávání s přípravkem DARZALEX subkutánní injekční roztok viz bod 5.1.

Dávkovací schéma v kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem (režimy se 4týdenním cyklem) k léčbě nově diagnostikovaných pacientů, u kterých je vhodná autologní transplantace kmenových buněk (ASCT)

Doporučená dávka přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok je 1 800 mg podaná během přibližně 3 až 5 minut podle následujícího dávkovacího schématu v tabulce 3.

Tabulka 3: Dávkovací schéma přípravku DARZALEX v kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem ([VTd]; režim se 4týdenním cyklem)

Léčebná fáze	**Týdny**	**Schéma**
Indukce	1. až 8. týden	týdně (celkem 8 dávek)
	9. až 16. týden[a]	každé 2 týdny (celkem 4 dávky)
Ukončit při vysokodávkové chemoterapii a ASCT		
Konsolidace	1. až 8. týden[b]	každé 2 týdny (celkem 4 dávky)

[a] První dávka se v dávkovacím schématu „každé 2 týdny“ podává v 9. týdnu.

[b] První dávka se v dávkovacím schématu „každé 2 týdny“ podává v 1. týdnu při opětovném nasazení léčby po ASCT.

Dexamethason se má podávat 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. a 23. den 1. a 2. cyklu v dávce 40 mg, 1. a 2. den 3. a 4. cyklu v dávce 40 mg a v následujících dnech podání (8., 9., 15., 16. den) 3. a 4. cyklu v dávce 20 mg. 1., 2., 8., 9., 15. a 16. den 5. a 6. cyklu se dexamethason má podávat v dávce 20 mg.

Ohledně dávky a dávkovacího schématu léčivých přípravků podávaných s přípravkem DARZALEX subkutánní injekční roztok viz bod 5.1 a odpovídající souhrn údajů o přípravku.

Dávkovací schéma v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem (3týdenní cyklus)

Doporučená dávka přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok je 1 800 mg podaná během přibližně 3 až 5 minut podle následujícího dávkovacího schématu v tabulce 4.

Tabulka 4: Dávkovací schéma přípravku DARZALEX v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem (Vd) (3týdenní dávkovací cyklus)

Týdny	Schéma
1. až 9. týden	každý týden (celkem 9 dávek)
10. až 24. týden[a]	každé 3 týdny (celkem 5 dávek)
Od 25. týdne do progrese onemocnění[b]	každé 4 týdny

[a] První dávka 3týdenního dávkovacího schématu se podává v 10. týdnu.

[b] První dávka 4týdenního dávkovacího schématu se podává ve 25. týdnu.

1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. den prvních 8 léčebných cyklů podávání bortezomibu se dexamethason má podávat v dávce 20 mg nebo ve snížené dávce 20 mg/týden u pacientů ve věku >75 let, u pacientů s podváhou (BMI < 18,5) a u pacientů s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem nebo s předchozí intolerancí léčby steroidy.

Ohledně dávky a dávkovacího schématu léčivých přípravků podávaných s přípravkem DARZALEX subkutánní injekční roztok viz bod 5.1 a odpovídající souhrn údajů o přípravku.

AL amyloidóza
Dávkovací schéma v kombinaci s bortezomibem, cyklofosfamidem a dexamethasonem (režimy se 4týdenním dávkovacím cyklem)

Doporučená dávka přípravku DARZALEX je 1 800 mg subkutánního injekčního roztoku podávaných po dobu přibližně 3 -5 minut podle následujícího dávkovacího schématu v tabulce 5.

Tabulka 5: Dávkovací schéma přípravku DARZALEX při AL amyloidóze v kombinaci s bortezomibem, cyklofosfamidem a dexamethasonem ([VCd]; režim 4týdenního cyklu podávání)[a]

Týdny	Schéma
1. až 8. týden	každý týden (celkem 8 dávek)
9. až 24. týden[b]	každé 2 týdny (celkem 8 dávek)
od 25. týdne do progrese onemocnění[c]	každé 4 týdny

[a] V klinické studii se přípravek DARZALEX podával od první dávky hodnocené léčby do progrese onemocnění nebo maximálně 24 cyklů (přibližně 2 roky).

[b] První dávka v rámci dávkovacího schématu podávání každé 2 týdny se podává 9. týden

[c] První dávka v rámci dávkovacího schématu podávání každé 4 týdny se podává 25. týden

Ohledně dávky a dávkovacího schématu léčivých přípravků podávaných s přípravkem DARZALEX subkutánní injekční roztok viz bod 5.1 a odpovídající souhrn údajů o přípravku.

Vynechaná dávka
Pokud dojde k vynechání plánované dávky přípravku DARZALEX, dávka má být podána co nejdříve a odpovídajícím způsobem má být upraveno dávkovací schéma, avšak je třeba dodržet léčebný interval.

Úpravy dávky
Snížení dávek přípravku DARZALEX se nedoporučuje. Může být nutné opozdit podání dávky z důvodu umožnění obnovení krevního obrazu v případě hematologické toxicity (viz bod 4.4). Pro informace týkající se léčivých přípravků podávaných v kombinaci s přípravkem DARZALEX viz odpovídající souhrn údajů o přípravku.

V klinických studiích nebyly ke zvládnutí reakcí souvisejících s infuzí potřebné žádné úpravy rychlosti podávání ani dávky přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok.

Doporučené souběžné léčivé přípravky

Premedikace
Ke snížení rizika reakcí souvisejících s infuzí se všem pacientům 1 až 3 hodiny před každým podáním přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok má podat premedikace (perorální nebo intravenózní), a to následovně:

- Kortikosteroid (dlouhodobě nebo střednědobě působící)
  - Monoterapie:
    Methylprednisolon 100 mg, nebo ekvivalent. Po druhé injekci je možné dávku kortikosteroidu snížit na 60 mg methylprednisolonu.
  - Kombinovaná terapie:
    Dexamethason 20 mg (nebo ekvivalent), podaný před každou injekcí přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok. Pokud je kortikosteroidem základního režimu dexamethason, bude místo toho jako premedikace ve dnech podání přípravku DARZALEX sloužit léčba dexamethasonem (viz bod 5.1).
    Pokud ve dnech, kdy se podává DARZALEX, pacient dostal jako premedikaci dexamethason (nebo ekvivalent), nemají se používat žádné další kortikosteroidy specifické pro základní režim (např. prednison).
- Antipyretika (paracetamol 650 až 1 000 mg)
- Antihistaminikum (perorální nebo intravenózní difenhydramin 25 až 50 mg nebo ekvivalent).

Postmedikace
Postmedikace ke snížení rizika pozdních reakcí souvisejících s infuzí má být podána následujícím způsobem:

- Monoterapie:
  Perorální kortikosteroid (20 mg methylprednisolonu nebo ekvivalentní dávka střednědobě nebo dlouhodobě působícího kortikosteroidu v souladu s místními standardy) se má podat první a druhý den po všech injekcích (začíná se den po injekci).
- Kombinovaná terapie:
  Zvažte podání nízkodávkového perorálního methylprednisolonu (≤ 20 mg) nebo ekvivalentu den po injekci přípravku DARZALEX. Nicméně jestliže je den po injekci přípravku DARZALEX podán základním léčebným režimem určený kortikosteroid (např. dexamethason, prednison), další postmedikace nemusí být nutná (viz bod 5.1).

Pokud se u pacienta po prvních třech injekcích nevyskytnou žádné velké reakce související s infuzí, lze postmedikaci kortikosteroidy (s výjimkou základního režimu podávání kortikosteroidů) vysadit.

U pacientů s chronickým obstrukčním plicním onemocněním v anamnéze má být navíc zváženo použití postmedikace zahrnující krátkodobě a dlouhodobě působící bronchodilatancia a inhalační kortikosteroidy. Pokud se u pacienta po prvních čtyřech injekcích neobjeví žádné velké reakce související s infuzí, je možno tuto inhalační postmedikaci dle lékařova úsudku vysadit.

Profylaxe reaktivace viru herpes zoster
Je třeba zvážit antivirovou profylaxi jako prevenci reaktivace viru herpes zoster.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné formální studie s daratumumabem. Na základě analýz populační farmakokinetiky není u pacientů s poruchou funkce ledvin nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater
U pacientů s poruchou funkce jater nebyly žádné formální studie s daratumumabem provedeny.
U pacientů s poruchou funkce jater úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Starší pacienti
Úpravy dávky nejsou považovány za nezbytné (viz bod 5.2).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku DARZALEX u dětí do 18 let nebyla dosud stanovena.
Nejsou dostupné žádné údaje.

Tělesná hmotnost (> 120 kg)
Byl studován pouze omezený počet pacientů s hmotností > 120 kg s použitím pevné dávky (1 800 mg) přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok. Účinnost u těchto pacientů nebyla stanovena.
V současnosti nemůže být doporučena úprava dávky na základě tělesné hmotnosti (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Subkutánní forma přípravku DARZALEX není určena k intravenóznímu podáví a má se podávat pouze subkutánní injekcí za použití specifikovaných dávek. Ohledně zvláštních opatření před podáním přípravku viz bod 6.6.

K zamezení ucpání jehly nasazujte hypodermickou injekční jehlu nebo subkutánní infuzní set na injekční stříkačku bezprostředně před injekcí.

Po dobu přibližně 3 až 5 minut aplikujte 15 ml přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok do podkožní tkáně břicha přibližně 7,5 cm napravo nebo nalevo od pupku. Přípravek DARZALEX subkutánní injekční roztok neaplikujte do jiných částí těla, protože k dispozici nejsou žádné údaje.
Místa injekcí se mají při jednotlivých podáních střídat.

Přípravek DARZALEX subkutánní injekční roztok se nikdy nemá injikovat do míst, kde je kůže zarudlá, s modřinami, citlivá, ztvrdlá nebo do zjizvených míst.

Pokud pacient cítí bolest, udělejte přestávku nebo snižte rychlost podávání. Pokud se při zpomalení injekce bolest nezmírní, lze k podání zbytku dávky vybrat jiné injekční místo na druhé straně břicha.

Během léčby přípravkem DARZALEX subkutánní injekční roztok nepodávejte jiné léčivé přípravky k subkutánnímu použití do stejného místa jako přípravek DARZALEX.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce související s infuzí

DARZALEX subkutánní injekční roztok může způsobit těžké a/nebo závažné IRR, včetně anafylaktických reakcí. V klinických studiích mělo IRR přibližně 9 % (74/832) pacientů. K většině IRR došlo po podání první injekce a byly stupně 1 až 2. Reakce související s infuzí při následných injekcích byly pozorovány u 1 % pacientů (viz bod 4.8).

Medián doby do nástupu IRR po injekci přípravku DARZALEX byl 3,2 hodiny (rozmezí 0,15 až 83 hodin). K většině IRR došlo v den léčby. Pozdní IRR se vyskytly u 1 % pacientů.

Známky a příznaky IRR mohou zahrnovat respirační symptomy, jako je nasální kongesce, kašel, podrážděné hrdlo, alergická rinitida, sípání i pyrexie, bolest na hrudi, pruritus, zimnice, zvracení, nauzea, hypotenze a rozmazané vidění. Objevily se i závažné reakce, včetně bronchospasmu, hypoxie, dušnosti, hypertenze, tachykardie a očních nežádoucích reakcí (včetně choroidální efuze, akutní myopie a akutního glaukomu s uzavřeným úhlem) (viz bod 4.8).

Pacienti mají být premedikováni antihistaminiky, antipyretiky a kortikosteroidy a také sledováni a poučeni ohledně IRR, zvláště během a po první a druhé injekci. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo život ohrožující (stupeň 4) reakce, je nutno ihned zahájit příslušnou bezodkladnou resuscitaci. Léčbu přípravkem DARZALEX je nutno ihned a natrvalo ukončit (viz body 4.2 a 4.3).

Ke snížení rizika pozdních IRR mají být všem pacientům po injekcích přípravku DARZALEX podány perorální kortikosteroidy (viz bod 4.2). Pacienti s chronickou obstrukční plicní nemocí v anamnéze mohou ke zvládnutí respiračních komplikací vyžadovat další postmedikaci. U pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí se má zvážit použití postmedikace (např. krátkodobě a dlouhodobě působící bronchodilatancia a inhalační kortikosteroidy). Pokud se objeví oční příznaky, přerušte infuzi přípravku DARZALEX a před opětovným zahájením léčby přípravkem DARZALEX zajistěte okamžité oftalmologické vyšetření (viz bod 4.2).

Neutropenie/trombocytopenie

Přípravek DARZALEX může prohlubovat neutropenii a trombocytopenii vyvolanou základní terapií (viz bod 4.8).
Během léčby má být pravidelně sledován krevní obraz podle předepsaných informací výrobce základních terapií. U pacientů s neutropenií mají být sledovány známky infekce. K obnově krevního obrazu může být nutné prodloužit interval mezi dávkami přípravku DARZALEX. U pacientů léčených subkutánní formou přípravku DARZALEX, kteří mají nižší tělesnou hmotnost, byl pozorován vyšší výskyt neutropenie, nebylo to však spojeno s vyšším výskytem vážných infekcí. Snížení dávky přípravku DARZALEX se nedoporučuje. Má být rovněž zvážena možnost podpůrné péče spočívající v transfuzi nebo podání růstových faktorů.

Interference s nepřímým antiglobulinovým testem (nepřímý Coombsův test)

Daratumumab se váže na CD38, který se v nízkých koncentracích nachází na erytrocytech, což může vést k pozitivitě nepřímého Coombsova testu. Pozitivní nepřímý Coombsův test způsobený přítomností daratumumabu může přetrvávat až 6 měsíců po posledním podání daratumumabu. Je třeba vědět, že na erytrocyty navázaný daratumumab může maskovat detekci protilátek proti minoritním antigenům v pacientově séru. Stanovení pacientovy krevní skupiny AB0 a Rh není ovlivněno.

Před začátkem léčby přípravkem DARZALEX má být určena krevní skupina pacienta. Před zahájením léčby daratumumabem má být zvážena fenotypizace dle místní praxe. Genotypizace erytrocytů není nijak daratumumabem ovlivněna, a tak může být provedena kdykoli.

V případě plánované transfuze má být příslušné transfuzní středisko informováno o této interferenci s nepřímým antiglobulinovým testem (viz bod 4.5). V případě nutnosti neodkladné transfuze může být, v souladu se zvyklostmi krevní banky, podána nekřížená AB0/RhD kompatibilní erytrocytární masa.

Interference se stanovením kompletní odpovědi

Daratumumab je lidská monoklonální protilátka typu imunoglobulinu G1 kappa, která může být detekována jak elektroforézou sérových bílkovin (SPE) tak i imunofixací (IFE), které jsou používány ke klinickému monitorování endogenního M proteinu (viz bod 4.5). Tato interference může ovlivnit vyhodnocení kompletní odpovědi a progrese onemocnění u některých pacientů s myelomem s IgG kappa proteinem.

Reaktivace viru hepatitidy B (HBV)

U pacientů léčených přípravkem DARZALEX byla hlášena reaktivace viru hepatitidy B, v některých případech fatální. Před zahájením léčby přípravkem DARZALEX je nutno u všech pacientů provést screening na HBV.
U pacientů s prokázanou pozitivní sérologií na HBV sledujte během léčby přípravkem DARAZALEX a nejméně šest měsíců po jejím skončení klinické a laboratorní známky reaktivace HBV. Pacienty lečte podle současných klinických pokynů. Podle klinických indikací zvažte poradu s hepatologem.
U pacientů, u kterých během léčby přípravkem DARZALEX dojde k reaktivaci HBV, léčbu přípravkem DARZALEX přerušte a zahajte vhodnou léčbu. Obnovení léčby přípravkem DARZALEX u pacientů, u nichž je reaktivace HBV odpovídajícím způsobem kontrolována, musí být prodiskutováno s lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou HBV.

Tělesná hmotnost (> 120 kg)

U přípravku Darzalex subkutánní injekční roztok existuje možnost snížené účinnosti u pacientů s tělesnou hmotností > 120 kg (viz body 4.2 a 5.2).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol (E420). Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemá být podán tento léčivý přípravek.

Tento léčivý přípravek také obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Vzhledem k tomu, že se jedná o monoklonální protilátku typu IgG1κ, renální vylučování a metabolismus intaktního daratumumabu zprostředkovaný jaterními enzymy tedy pravděpodobně nepředstavují hlavní eliminační cesty. Nepředpokládá se, že změny enzymů metabolizujících léky ovlivní eliminaci daratumumabu. Vzhledem k vysoké afinitě k jedinečnému epitopu CD38 se neočekává, že daratumumab ovlivňuje enzymy metabolizující léky.

Zhodnocení klinické farmakokinetiky intravenózních nebo subkutánních forem daratumumabu s lenalidomidem, pomalidomidem, thalidomidem, bortezomibem, melfalanem, prednisonem, karfilzomibem, cyklofosfamidem a dexamethasonem neprokázalo klinicky relevantní lékové interakce mezi daratumumabem a těmito léčivy s malou molekulou.

Interference s nepřímým antiglobulinovým testem (nepřímý Coombsův test)

Daratumumab se váže na CD38 na povrchu erytrocytů a interferuje s testováním kompatibility krve včetně screeningu na protilátky a křížové zkoušky (cross-match) (viz bod 4.4). Mezi metody mitigující interferenci daratumumabu patří inkubace erytrocytů s dithiotreitolem (DTT), která přerušuje vazbu daratumumabu na erytrocyty nebo jiné lokálně validované metody. Vzhledem k tomu, že systém krevních skupin Kell je také citlivý na účinek DTT, Kell-negativní jednotky mají být dodávány po vyloučení nebo identifikaci aloprotilátek pomocí DTT ošetřených erytrocytů. Alternativně může být zvážena fenotypizace nebo genotypizace (viz bod 4.4).

Interference s elektroforézou sérových bílkovin a imunofixací

Daratumumab může být detekován elektroforézou sérových bílkovin (SPE) a imunofixací (IFE) používaných k monitorování monoklonálních gamapatií s přítomností M proteinu. To může vést k falešně pozitivním výsledkům analýzy SPE a IFE u pacientů s IgG κ myelomovým proteinem ovlivňujícím počáteční posouzení kompletní odpovědi dle kritérií International Myeloma Working Group (IMWG). U pacientů s přetrvávající velmi dobrou částečnou odpovědí, u kterých se předpokládá interference daratumumabu, je třeba pro usnadnění stanovení kompletní odpovědi zvážit užití validovaného daratumumab-specifického IFE testu k rozpoznání od jakýchkoliv zbylých endogenních M proteinů v séru pacienta.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby a 3 měsíce po ukončení léčby daratumumabem.

Těhotenství

Údaje o podávání daratumabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Podávání přípravku DARZALEX se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se daratumumab vylučuje do lidského mateřského mléka.
Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení a nebo ukončit/přerušit podávání přípravku DARZALEX.

Fertilita

Ke stanovení potenciálních účinků daratumumabu na fertilitu mužů a žen nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek DARZALEX nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně u pacientů užívajících daratumumab byla hlášena únava a to je třeba vzít v úvahu při řízení nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky daratumumabu (buď intravenózní nebo subkutánní formy) jakéhokoli stupně (≥ 20 % pacientů) při podávání v monoterapii nebo kombinaci byly reakce spojené s infuzí, únava, nauzea, průjem, zácpa, horečka, kašel, neutropenie, trombocytopenie, anemie, periferní edémy, periferní senzorická neuropatie a infekce horních cest dýchacích. Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly pneumonii, bronchitidu, infekci horních cest dýchacích, sepsi, plicní edém, chřipku, horečku, dehydrataci, průjem, fibrilace síní a synkopu.

Bezpečnostní profil subkutánní formy přípravku DARZALEX byl s výjimkou nižší míry výskytu IRR podobný bezpečnostnímu profilu intravenózní formy. Ve studii fáze III MMY3012 byla jediným nežádoucím účinkem hlášeným s četností o ≥ 5 % vyšší u subkutánní formy přípravku DARZALEX v porovnání s intravenózním daratumumabem neutropenie (stupně 3 nebo 4 ve 13 % u subkutánní aplikace oproti 8 % u intravenózní aplikace).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 6 shrnuje nežádoucí účinky, které se objevily u pacientů léčených subkutánní formou přípravku DARZALEX nebo intravenózní formou daratumumabu.

Údaje reflektují expozici přípravku DARZALEX subkutánní forma (1 800 mg) u 639 pacientů s mnohočetným myelomem (MM). Tyto údaje zahrnují 260 pacientů z aktivně kontrolované studie MMY3012 fáze 3, kteří dostávali DARZALEX subkutánní injekční roztok v monoterapii a 149 pacientů z aktivním komparátorem kontrolované studie fáze 3 (MMY3013), kteří dostávali subkutánní formu přípravku DARZALEX v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem (D-Pd). Tyto údaje rovněž odrážejí tři otevřené klinické studie, v nichž pacienti dostávali DARZALEX subkutánní injekční roztok buď jakožto monoterapii (n=31, MMY1004 a MMY1008) nebo v kombinaci (MMY2040) buď s bortezomibem, melfalanem a prednisonem (D-VMP, n=67) nebo s lenalidomidem a dexametasonem (D-Rd, n=65) nebo s bortezomibem, lenalidomidem a dexametasonem (D-VRd, n=67). Dále tyto údaje odrážejí expozici 193 pacientů s nově diagnostikovanou AL amyloidózou z aktivním komparátorem

kontrolované studie fáze 3 (studie AMY3001), v níž pacienti dostávali subkutánní formu přípravku DARZALEX v kombinaci s bortezomibem, cyklofosfamidem a dexamethasonem (D-VCd).

Tyto údaje o bezpečnosti také zohledňují expozici intravenóznímu daratumumabu (16 mg/kg) u 2 324 pacientů s mnohočetným myelomem, včetně 1 910 pacientů, kteří dostávali intravenózní daratumumab v kombinaci se základními režimy, a 414 pacientů, kteří intravenózní daratumumab dostávali v monoterapii. Rovněž byly zahrnuty nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh.

Četnosti jsou definovány jako velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a velmi vzácné (< 1/10 000). V každé skupině četností jsou prezentovány nežádoucí účinky v pořadí dle klesající závažnosti.

Tabulka 6: Nežádoucí účinky u pacientů s mnohočetným myelomem a AL amyloidózou léčených intravenózním daratumumabem nebo subkutánním daratumumabem

Třídy orgánových systémů	**Nežádoucí účinek**	**Četnost**	**Incidence (%)**	
			Jakýkoli stupeň	**Stupeň 3-4**
Infekce a infestace	Infekce horních dýchacích cest[a]	Velmi časté	37	2
	Pneumonie[a]		17	10
	Bronchitida[a]		14	1
	Inekce močových cest	Časté	6	1
	Chřipka		4	1[#]
	Sepse[a]		4	3
	COVID-19[g]		7	4
	Cytomegalovirová infekce[a]	Méně časté	< 1	< 1[#]
	Reaktivace viru hepatitidy B[a]		< 1	< 1
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie[a]	Velmi časté	39	33
	Trombocytopenie[a]		29	17
	Anemie[a]		27	12
	Lymfopenie[a]		14	11
	Leukopenie[a]		11	6
Poruchy imunitního systému	Hypogamaglobulinemie[a]	Časté	2	< 1[#]
	Anafylaktická reakce[b]	Vzácné	-	-
Poruchy metabolismu a výživy	Snížení chuti k jídlu	Velmi časté	10	1
	Hyperglykemie	Časté	6	3
	Hypokalcemie		5	1
	Dehydratace		2	1[#]
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Velmi časté	15	1[#]
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie	Velmi časté	26	3
	Bolest hlavy		10	< 1[#]
	Závrať	Časté	9	< 1[#]
	Parestezie		9	< 1
	Synkopa		3	2[#]
Srdeční poruchy	Fibrilace síní	Časté	3	1
Cévní poruchy	Hypertenze[a]	Časté	9	4
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel[a]	Velmi časté	21	< 1[#]
	Dušnost[a]		18	2

	Plicní edém[a]	Časté	1	< 1
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté	29	4
	Zácpa		28	1
	Nauzea		22	1[#]
	Zvracení		14	1[#]
	Pankreatitida[a]	Časté	1	< 1
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Velmi časté	10	1[#]
	Pruritus	Časté	6	< 1[#]
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad	Velmi časté	16	2
	Svalové spasmy		11	< 1[#]
	Artralgie		10	< 1[#]
	Muskuloskeletální bolest na hrudi	Časté	6	< 1[#]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Velmi časté	23	4
	Periferní edém[a]		22	1
	Pyrexie		21	1
	Astenie		18	2
	Zimnice	Časté	8	< 1[#]
	Reakce v místě injekce[d,e]		8	0
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce související s infuzí[c]			
	Intravenózní daratumumab[f]	Velmi časté	39	5
	Subkutánní daratumumab[e]	Časté	9	1[#]

[#] Žádný stupeň 4.

[a] Označuje uskupení pojmů.

[b] Založeno na nežádoucích účincích po uvedení na trh.

[c] Pojem reakce související s infuzí zahrnuje pojmy stanovené zkoušejícím související s infuzí/injekcí daratumumabu.

[d] Pojem reakce související s injekcí zahrnuje pojmy stanovené zkoušejícím související s injekcí daratumumabu.

[e] Četnost je založena pouze na studiích subkutánní aplikace daratumumabu (n=832).

[f] Četnost je založena pouze na studiích intravenózní aplikace daratumumabu (n=2 324).

Poznámka: na základě3 156 pacientů s mnohočetným myelomem a AL amyloidózou léčených daratumumabem intravenózně nebo subkutánně.

[g] Incidence je založena na podskupině pacientů ze studií MMY3003, MMY3006, MMY3008 a MMY3013, kteří dostali alespoň jednu dávku studijní léčby dne 1. února 2020 (začátek pandemie COVID-19) nebo později.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí (IRR)
V klinických studiích (monoterapie a kombinované terapie; n=832) se subkutánní formou přípravku DARZALEX byla incidence IRR jakéhokoli stupně 8,2 % při první injekci přípravku DARZALEX (1 800 mg, 1. týden), 0,4 % u injekce podávané 2. týden a 1,1 % u následujících injekcí. IRR stupně 3 byly pozorovány u 0,8 % pacientů. Reakci související s infuzí stupně 4 neměl žádný pacient.

Známky a příznaky reakcí souvisejících s infuzí mohou zahrnovat respirační příznaky, jako je nasální kongesce, kašel, podrážděné hrdlo, alergická rinitida, sípání i pyrexie, bolest na hrudi, pruritus, zimnice, zvracení, nauzea, rozmazané vidění a hypotenze. Objevily se závažné reakce, včetně bronchospasmu, hypoxie, dušnosti, hypertenze, tachykardie a očních nežádoucích reakcí (včetně choroidální efuze, akutní myopie a akutního glaukomu s uzavřeným úhlem) (viz bod 4.4).

Reakce v místě injekce
V klinických studiích (n=832) se subkutánní formou přípravku DARZALEX byla incidence reakcí v místě injekce jakéhokoli stupně 7,7 %. Reakce v místě injekce stupně 3 nebo 4 nebyly žádné. Nejčastější (> 1 %) reakcí v místě injekce byl erytém.

Infekce
U pacientů s mnohočetným myelomem léčených daratumumabem v monoterapii byla celková incidence infekcí u skupiny léčené subkutánní formou přípravku DARZALEX (52,9 %) v porovnání se skupinou léčenou intravenózním daratumumabem (50,0 %) podobná. Infekce stupně 3 nebo 4 se u skupiny léčené subkutánní formou přípravku DARZALEX (11,7 %) a intravenózním daratumumabem (14,3 %) rovněž vyskytovaly s podobnými četnostmi. Většinu infekcí bylo možno zvládnout a k ukončení léčby vedly vzácně. Ve všech studiích byla nejčastěji hlášenou infekcí stupně 3 nebo 4 pneumonie. Ve studiích kontrolovaných aktivním komparátorem došlo k vysazení léčby kvůli infekcím u 1 - 4 % pacientů. Smrtelnými infekcemi byla primárně pneumonie nebo sepse.

U pacientů s mnohočetným myelomem léčených intravenózní kombinovanou terapií daratumumabu byly hlášeny následující:
Infekce stupně 3 nebo 4:
Studie s relabovanými/refrakterními pacienty: DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 28 %, Rd: 23 %; DPd: 28%).
Studie s nově diagnostikovanými pacienty: D-VMP: 23 %, VMP: 15 %; DRd: 32 %, Rd: 23 %; D-VTd: 22 %, VTd: 20 %.
Infekce stupně 5 (fatální):
Studie s relabovanými/refrakterními pacienty: DVd: 1 %, Vd: 2 %; DRd: 2 %, Rd: 1 %; DPd: 2 %
Studie s nově diagnostikovanými pacienty: D-VMP: 1 %, VMP: 1 %; DRd: 2 %, Rd: 2 %; DVTd: 0 %, VTd: 0 %.

U pacientů s mnohočetným myelomem léčených subkutánní formou přípravku DARZALEX v kombinaci byly hlášeny následující:
Infekce stupně 3 nebo 4: DPd: 28 %, Pd: 23 %
Infekce stupně 5 (fatální): DPd: 5 %, Pd: 3 %
Klíč: D=daratumumab; Vd=bortezomib-dexamethason; Rd=lenalidomid-dexamethason; Pd=pomalidomid-dexamethason; VMP=bortezomib-melfalan-prednison; VTd=bortezomib-thalidomid-dexamethason.

U pacientů s AL amyloidózou léčených subkutánní formou přípravku DARZALEX v kombinaci byly hlášeny následující:
Infekce stupně 3 nebo 4: D-VCd: 17 %, VCd: 10 %
Infekce stupně 5: D-VCd: 1 %, VCd: 1 %
Klíč: D=daratumumab; VCd=bortezomib-cyklofosfamid-dexamethason

Hemolýza
Existuje teoretické riziko hemolýzy. Nepřetržité sledování tohoto bezpečnostního signálu bude prováděno v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh.

Poruchy činnosti srdce a kardiomyopatie související s AL amyloidózou
Většina pacientů ve studii AMY3001 měla při vstupu kardiomyopatii související s AL amyloidózou (D-VCd 72 % vs. VCd 71 %). Poruchy činnosti srdce stupně 3 nebo 4 se objevily u 11 % pacientů léčených D-VCd v porovnání s 10 % pacientů léčených VCd, zatímco závažné poruchy činnosti srdce se objevily u 16 % pacientů léčených D-VCd oproti 13 % pacientů léčených VCd. Závažné poruchy činnosti srdce vyskytující se u ≥2 % pacientů zahrnovaly srdeční selhání (D-VCd 6,2 % vs. VCd 4,3 %), zástavu srdce (D-VCd 3,6 % vs. VCd 1,6 %) a fibrilaci síní (D-VCd 2,1 % vs. VCd 1,1 %). Všichni pacienti léčení D-VCd, u kterých došlo k závažným nebo smrtelným poruchám činnosti srdce, měli při vstupu

kardiomyopatii související s AL amyloidózou. Při porovnávání četnosti poruch činnosti srdce mezi těmito dvěma léčebnými skupinami se má vzít v potaz delší medián trvání léčby pacientů v rameni D-VCd v porovnání s ramenem léčeným VCd (9,6 měsíce vs. 5,3 měsíce). Na expozici upravené míry incidence (počet pacientů s příhodou na 100 paciento-měsíců ohrožení) všech poruch činnosti srdce stupně 3 nebo 4 (1,2 vs. 2,3), srdečního selhání (0,5 vs. 0,6), srdeční zástavy (0,1 vs. 0,0) a fibrilace síní (0,2 vs. 0,1) byly mezi ramenem léčeným D-VCd a ramenem léčeným VCd srovnatelné.

Při mediánu doby sledování 11,4 měsíce byla v obou léčebných ramenech celková úmrtí (D-VCd 14 % vs. VCd 15 %) ve studii AMY3001 primárně důsledkem kardiomyopatie související s AL amyloidózou.

Jiné zvláštní populace

Ve studii MMY3007 fáze 3, která srovnávala léčbu s D-VMP s léčbou VMP u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u kterých není vhodná autologní transplantace kmenových buněk, byla u podskupiny pacientů s výkonnostním skóre 2 dle ECOG (D-VMP: n=89, VMP: n=84) bezpečnostní analýza konzistentní s celkovou populací (viz bod 5.1).

Starší pacienti
Z 3 549 pacientů, kteří dostávali daratumumab (n=832 subkutánně; n=2717 intravenózně) v doporučené dávce, 38 % bylo ve věku 65 až méně než 75 let a 16 % bylo ve věku 75 let nebo starších. Na základě věku nebyly pozorovány celkově žádné rozdíly v účinnosti. Výskyt závažných nežádoucích účinků byl vyšší u starších než u mladších pacientů. Mezi pacienty s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem (n=1 976) byly nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky, které se vyskytovaly častěji u starších pacientů (≥ 65 let), pneumonie a sepse. Mezi pacienty s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, kteří nejsou způsobilí pro autologní transplantaci kmenových buněk (n=777), byla nejčastějším závažným nežádoucím účinkem, který se vyskytoval častěji u starších pacientů (≥ 75 let věku), pneumonie. U pacientů s nově diagnostikovanou AL amyloidózou (n=193) byla nejčastějším závažným nežádoucím účinkem, který se objevoval častěji u starších pacientů (ve věku ≥ 65 let), pneumonie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky a známky

Z klinických studií nejsou s předávkováním žádné zkušenosti.

Léčba

Proti předávkování daratumumabu není známo žádné specifické antidotum. Při předávkování je nutno pacienta sledovat kvůli známkám a příznakům nežádoucích účinků, přičemž se ihned musí zavést příslušná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky a konjugáty protilátka - léčivo, inhibitory CD38 (klastr diferenciačního antigenu 38), ATC kód: L01FC01.

DARZALEX subkutánní injekční roztok obsahuje rekombinantní vorhyaluronidasu alfa (rHuPH20). rHuPH20 působí lokálně a přechodně degradaci hyaluronanu ((HA), což je přirozeně se vyskytující glykoaminoglykan nalézající se v těle) v extracelulární matrix podkožního prostoru, štěpením vazeb mezi těmito dvěma cukry (N-acetylglukosamin a kyselina glukuronová), které HA obsahuje. rHuPH20 má v kůži biologický poločas kratší než 30 minut. Hladiny hyaluronanu v podkožní tkáni se během 24 až 48 hodin vzhledem k rychlé biosyntéze hyaluronanu vrátí k normálu.

Mechanismus účinku

Daratumumab je lidská monoklonální protilátka (mAb) IgG1κ, která se váže na protein CD38 exprimovaný na povrchu buněk mnoha hematologických malignit, včetně klonálních plazmatických buněk u mnohočetného myelomu a AL amyloidózy a na dalších typech buněk a tkání. Protein CD38 má mnohočetné funkce, jako je receptorem zprostředkovaná adheze, přenos buněčného signálu a enzymatická aktivita.

Bylo prokázáno, že daratumumab *in vivo* silně inhibuje růst nádorových buněk exprimujících CD38. Na základě studií *in vitro* může daratumumab využívat mnohočetné efektorové funkce, což vede k imunitně zprostředkované smrti nádorových buněk. Tyto studie naznačují, že daratumumab může prostřednictvím na komplementu závislé cytotoxicity (complement-dependent cytotoxicity), na protilátkách závislé, buňkami zprostředkované cytotoxicity (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) a na protilátkách závislé buněčné fagocytózy (antibody-dependent cellular phagocytosis) u malignit exprimujících CD38 indukovat lýzu nádorových buněk. Podskupina supresorových buněk odvozených z myeloidní buňky (myeloid derived suppressor cells) (CD38+ MDSC), regulačních T lymfocytů (CD38+T_{reg}) a B lymfocytů (CD38+B_{reg}) je snižována daratumumabem zprostředkovanou buněčnou lýzou. O T-lymfocytech (CD3 +, CD4 + a CD8 +) je rovněž známo, že exprimují CD38, v závislosti na stupni svého vývoje a úrovni aktivace. Významný nárůst celkového počtu CD4 + a CD8 + T-lymfocytů a procent lymfocytů byl pozorován v periferní plné krvi a kostní dřeni při léčbě daratumumabem. Kromě toho sekvenováním DNA buněčného receptoru T-lymfocytů bylo ověřeno, že klonalita T-lymfocytů byla zvýšena podáváním daratumumabu, což naznačuje jeho imunitní modulační účinky, které mohou přispět ke klinické odpovědi.

Po zesíťování (cross-linking) zprostředkovaném Fc indukoval daratumumab *in vitro* apoptózu. Daratumumab navíc moduloval enzymatickou aktivitu CD38, kdy inhiboval cyklázovou enzymatickou aktivitu a stimuloval hydrolázovou aktivitu. Význam těchto *in vitro* účinků v klinickém nastavení a důsledky pro růst nádoru nejsou dobře objasněny.

Farmakodynamické účinky

Počty NK buněk (natural killer, přirození zabíječi) a T buněk
Je známo, že NK buňky exprimují velké množství CD38 a jsou tak náchylné k buněčné lýze zprostředkované daratumumabem. Při léčbě daratumumabem bylo pozorováno snížení absolutního počtu

a procenta celkových NK buněk (CD16+CD56+) a aktivovaných (CD16+CD56^{dim}) NK buněk v periferní krvi a kostní dřeni. Výchozí počet NK buněk však souvislost s klinickou odpovědí nevykázal.

Imunogenita

U pacientů s mnohočetným myelomem a AL amyloidózou léčených v klinických studiích subkutánním daratumumabem v monoterapii a v kombinaci se u méně než 1 % z nich vyvinuly protilátky proti daratumumabu vyvolané léčbou.

U pacientů s mnohočetným myelomem a AL amyloidózou byla incidence léčbou vyvolávaných non-neutralizujících protilátek proti rHuPH20 7,3 % (55/750) u pacientů léčených subkutánní formou přípravku DARZALEX v monoterapii nebo subkutánní formou přípravku DARZALEX v kombinaci. Zdá se, že protilátky proti rHuPH20 neměly na expozice daratumumabu vliv. Klinická relevance vzniku protilátek proti daratumumabu nebo proti rHuPH20 po léčbě subkutánní formou přípravku DARZALEX není známa.

Klinické zkušenosti s přípravkem DARZALEX subkutánní injekční roztok (subkutánní forma)

Monoterapie – relabující/refrakterní mnohočetný myelom
MMY3012, otevřená, randomizovaná studie noninferiority fáze III srovnávala účinnost a bezpečnost léčby přípravkem DARZALEX subkutánní injekční roztok (1 800 mg) vs. intravenózní (16 mg/kg) daratumumab u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostali nejméně 3 předchozí linie terapie zahrnující inhibitor proteazomu (PI) a imunomodulační látku (ImiD) nebo kteří byli dvojitě refrakterní na PI a ImiD. Léčba pokračovala do nepřijatelné toxicity nebo progrese onemocnění.

Bylo randomizováno celkem 522 pacientů: 263 do ramene léčeného subkutánní formou přípravku DARZALEX a 259 do ramene léčeného intravenózním daratumumabem. Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky nemoci byly u obou léčebných skupin podobné. Medián věku pacientů byl 67 let (rozmezí: 33 až 92 let), 55 % byli muži a 78 % běloši. Medián hmotnosti pacientů byl 73 kg (rozmezí: 29 až 138 kg). Medián počtu předchozích terapií, které pacienti dostali, byl 4. Celkem 51 % pacientů předtím mělo autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT), 100 % pacientů bylo předtím léčeno jak inhibitorem (inhibitory) proteazomu, tak imunomodulační látkou (imunomodulačními látkami) a většina pacientů byla na předchozí systémovou léčbu, zahrnující jak inhibitor proteazomu, tak imunomodulační látku, refrakterní (49 %).

Studie splnila své koprimární cílové parametry spočívající v celkovém výskytu odpovědi (ORR) hodnocené pomocí kritérií odpovědi dle IMWG (tabulka 7) a maximálním C_{min} v okamžiku před další dávkou 1. den třetího cyklu, (viz bod 5.2).

Tabulka 7: Klíčové výsledky studie MMY3012

	Subkutánní daratumumab (n=263)	**Intravenózní daratumumab (n=259)**
Primární cílový parametr		
Celková odpověď (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)[a]	108 (41,1 %)	96 (37,1 %)
95% interval spolehlivosti (%)	(35,1 %; 47,3 %)	(31,2 %; 43,3 %)
Poměr výskytu odpovědi (95% interval spolehlivosti)[b]		1,11 (0,89; 1,37)
CR nebo lepší, n (%)	5 (1,9 %)	7 (2,7 %)

Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR)	45 (17,1 %)	37 (14,3 %)
Částečná odpověď (PR)	58 (22,1 %)	52 (20,1 %)
Sekundární cílový parametr		
Výskyt reakcí souvisejících s infuzí, n (%)[c]	33 (12,7 %)	89 (34,5 %)
Přežití do progrese onemocnění, měsíce		
Medián (95% interval spolehlivosti)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)		0,99 (0,78; 1,26)

[a] Založeno na populaci všech léčených pacientů.

[b] Hodnota p < 0,0001 z Farrington-Manningova testu hypotézy noninferiority.

[c] Založeno na bezpečnostní populaci. Hodnota p < 0,0001 z Cochran-Mantel-Haenszelova chí kvadrát testu.

Při mediánu doby sledování 29,3 měsíce byl medián OS 28,2 měsíce (95% CI: 22,8; NE) v rameni léčeném subkutánní formou přípravku DARZALEX a 25,6 měsíce (95% CI: 22,1; NE) v rameni léčeném intravenózním daratumumabem.

Výsledky bezpečnosti a snášenlivosti, včetně pacientů s nižší tělesnou hmotností, byly konzistentní se známým bezpečnostním profilem subkutánní formy přípravku DARZALEX a intravenózní formy daratumumabu.

Výsledky z modifikovaného CTSQ, pacientem zaznamenávaný dotazník zaměřený na výsledky hodnotící spokojenost pacientů s léčbou, prokázaly, že pacienti léčení subkutánní formou přípravku DARZALEX byli se svou léčbou spokojenější než pacienti léčení intravenózním daratumumabem. Otevřené studie jsou nicméně vystaveny předpojatosti.

Kombinované terapie mnohočetného myelomu
MMY2040 byla otevřená studie hodnotící účinnost a bezpečnost subkutánní formy přípravku DARZALEX 1 800 mg:

- v kombinaci s bortezomibem, melfalanem a prednisonem (D-VMP) u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u kterých nebyla vhodná transplantace. Bortezomib byl podáván subkutánní injekcí v dávce 1,3 mg/m^2 plochy povrchu těla dvakrát týdně 1., 2., 4. a 5. týden v prvním 6týdenním cyklu (1. cyklus; 8 dávek), následovalo podávání jednou týdně 1., 2., 4. a 5. v dalších osmi 6týdenních cyklech (2. až 9. cyklus; 4 dávky v jednom cyklu). 1. až 4. den devíti 6týdenních cyklů (1. až 9. cyklus) se perorálně podávaly melfalan v dávce 9 mg/m^2 a prednison v dávce 60 mg/m^2. V léčbě subkutánní formou přípravku DARZALEX se pokračovalo do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.
- v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem (D-Rd) u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem. Lenalidomid (25 mg jednou denně perorálně 1. až 21. den 28denních [4týdenních] cyklů) se podával s nízkými dávkami dexamethasonu 40 mg/týden (nebo v redukované dávce 20 mg/týden u pacientů > 75 let nebo BMI < 18,5). V léčbě subkutánní formou přípravku DARZALEX se pokračovalo do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.
- v kombinaci s bortezomibem, lenalidomidem a dexamethasonem (D-VRd) u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u kterých byla vhodná transplantace. Bortezomib byl podáván subkutánní injekcí v dávce 1,3 mg/m^2 plochy povrchu těla dvakrát týdně 1. a 2. týden. Lenalidomid byl podáván perorálně v dávce 25 mg jednou denně 1. až 14. den; byly podávány nízké dávky dexamethasonu 40 mg/týden ve 3týdenních cyklech. Celkem léčba trvala 4 cykly.

Zařazeno bylo celkem 199 pacientů (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67). Výsledky účinnosti byly stanoveny pomocí počítačového algoritmu pomocí kritérií IMWG. Studie splnila své primární cílové parametry spočívající v ORR pro D-VMP a D-Rd a primární cílový parametr VGPR nebo lepší pro D-VRd (viz tabulka 8).

Tabulka 8: Výsledky účinnosti ze studie MMY2040

	D-VMP (n=67)	D-Rd (n=65)	D-VRd (n=67)
Celková odpověď (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)[a]	60 (89,6 %)	61 (93,8 %)	65 (97,0 %)
90% CI (%)	(81,3 %; 95,0 %)	(86,5 %; 97,9 %)	(90,9 %; 99,5 %)
Striktní úplná odpověď (sCR)	13 (19,4 %)	12 (18,5 %)	6 (9,0 %)
Úplná odpověď (CR)	19 (28,4 %)	13 (20,0 %)	5 (7,5 %)
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR)	20 (29,9 %)	26 (40,0 %)	37 (55,2 %)
Částečná odpověď (PR)	8 (11,9 %)	10 (15,4 %)	17 (25,4 %)
VGPR nebo lepší (sCR + CR + VGPR)	52 (77,6 %)	51 (78,5 %)	48 (71,6 %)
90% CI (%)	(67,6 %; 85,7 %)	(68,4 %; 86,5 %)	(61,2 %; 80,6 %)

D-VMP =daratumumab-bortezomib-melfalan-prednison; D-Rd = daratumumab-lenalidomid-dexamethason; D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomid-dexamethason; daratumumab = subkutánní forma přípravku DARAZALEX; CI=interval spolehlivosti.

[a] Založeno na léčených subjektech.

Léčba kombinavaná s pomalidomidem a dexamethasonem (Pd)

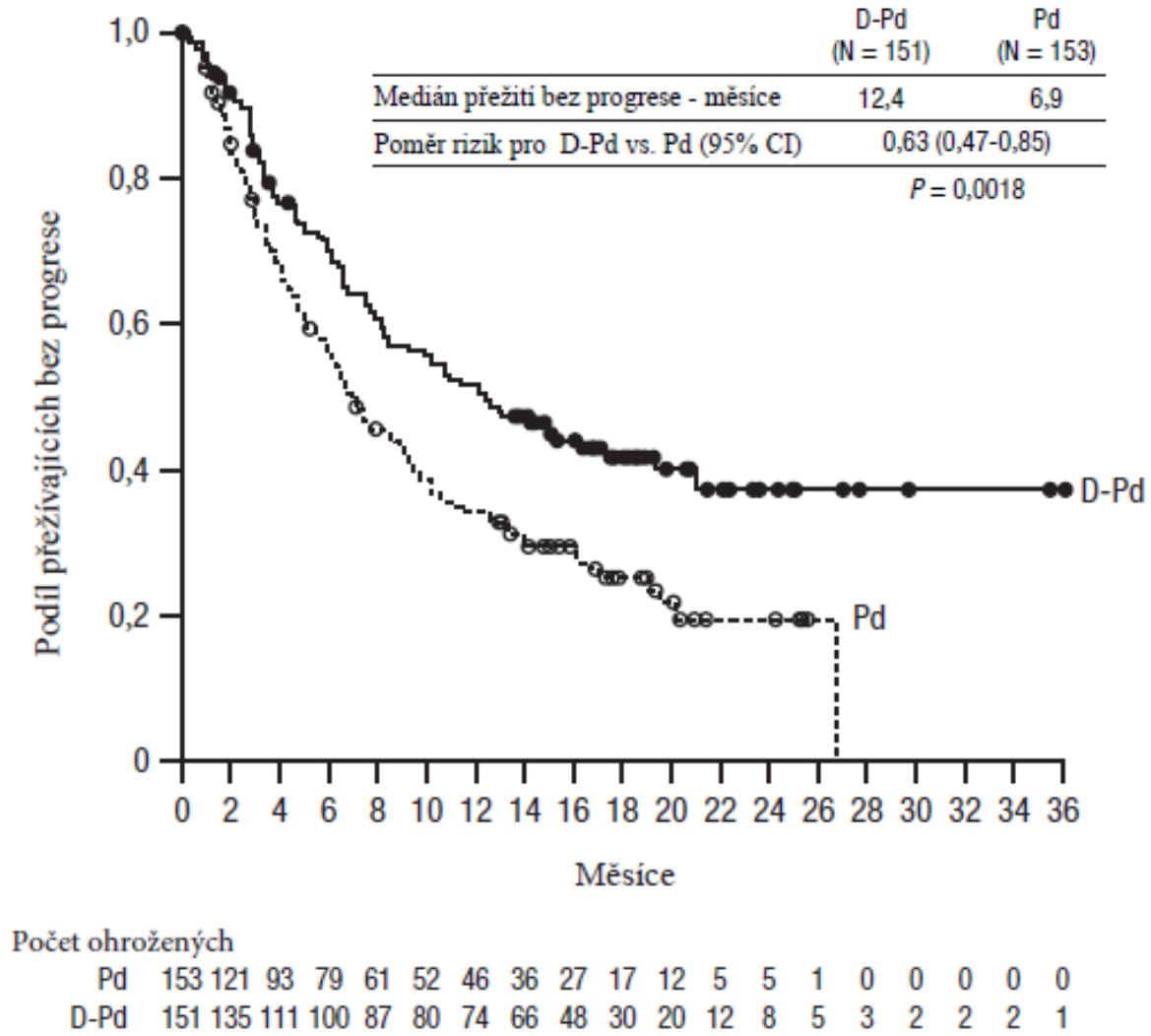
Studie MMY3013 byla otevřenou, randomizovanou, aktivním komparátorem kontrolovanou studií fáze III, která porovnávala léčbu subkutánní formou přípravku DARZALEX (1 800 mg) v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem v nízké dávce (D-Pd) s léčbou pomalidomidem a dexamethasonem v nízké dávce (Pd) u pacientů s mnohočetným myelomem, léčených nejméně jednu předchozí terapií lenalidomidem a proteazomovým inhibitorem (PI). Pomalidomid (4 mg jednou denně perorálně ve dnech 1 až 21 opakovaných 28denních [4týdenních] cyklů) se podával s perorálním nebo intravenózním dexamethasonem v nízké dávce 40 mg/týden (nebo ve snížené dávce 20 mg/týden u pacientů ve věku > 75 let). Ve dnech podávání subkutánní formy přípravku DARZALEX se jako léčivý přípravek před podáním podávala dávka 20 mg dexamethasonu a zbytek se podal den po podání. U pacientů léčených sníženou dávkou dexamethasonu se jako léčivý přípravek před podáním subkutánní formy přípravku DARZALEX podávala celá 20mg dávka. Úpravy dávkování pomalidomidu a dexamethasonu se prováděly podle informací výrobce k předepisování přípravku. V obou ramenech se v léčbě pokračovalo do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Celkem bylo randomizováno 304 pacientů: 151 do ramene s D-Pd a 153 do ramene s Pd. Do studie byli zařazeni pacienti s doloženou progresí onemocnění v průběhu posledního režimu nebo po něm. Pacienti, kteří měli v průběhu předchozí terapie vyrážku ≥ 3. stupně, nebyli v souladu se souhrnem údajů o přípravku pro pomalidomid zařazeni. Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky nemoci byly u obou léčebných skupin podobné. Medián věku pacientů byl 67 let (rozmezí 35 až 90 let), 18 % bylo ve věku ≥ 75 let, 53 % byli muži a 89 % běloši. Pacienti měli medián počtu předchozích linií léčby 2. Všichni pacienti byli před zařazením do studie léčeni proteazomovým inhibitorem (PI) a lenalidomidem a 56 % pacientů bylo před zařazením do studie léčeno transplantací kmenových buněk (ASCT). Devadesát šest procent (96 %) pacientů dostávalo předchozí léčbu bortezomibem. Většina pacientů byla refrakterní k léčbě lenalidomidem (80 %), PI (48 %) nebo k oběma léčebným modalitám (42 %). Jedenáct procent pacientů dostalo 1 předchozí linii léčby; všichni byli refrakterní k léčbě lenalidomidem a 32,4 % bylo refrakterních jak k léčbě lenalidomidem, tak k PI. Účinnost byla hodnocena podle přežití bez progrese (PFS) na základě kritérií International Myeloma Working Group (IMWG).

Primární analýza PFS ve studii MMY3013 s mediánem doby sledování 16,9 měsíce prokázala statisticky významné zlepšení v rameni s D-Pd v porovnání s ramenem Pd; medián PFS byl 12,4 měsíce v rameni s D-Pd a 6,9 měsíce v rameni s Pd (poměr rizik [95% interval spolehlivosti]: 0,63 [0,47; 0,85]; p-

hodnota = 0,0018), což představuje 37% snížení rizika progrese onemocnění nebo úmrtí u pacientů léčených D-Pd v porovnání s Pd.

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka PFS ve studii MMY3013



Po mediánu sledování 39,6 měsíce byla provedena dodatečná plánovaná následná analýza OS. Při úplnosti dat pro OS 57 % byl medián OS 34,4 měsíce v rameni D-Pd a 23,7 měsíce v rameni Pd (HR [95% CI]: 0,82 [0,61; 1,11]).

Další výsledky účinnosti ze studie MMY3013 jsou uvedeny v tabulce 9 níže.

Tabulka 9: Výsledky účinnosti ze studie MMY3013[a]

	D-Pd (n=151)	**Pd (n=153)**
Celková odpověď (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)[a]	104 (68,9 %)	71 (46,4 %)
Hodnota p[b]	< 0,0001	
Striktní kompletní odpověď (sCR)	14 (9,3 %)	2 (1,3 %)
Kompletní odpověď (CR)	23 (15,2 %)	4 (2,6 %)
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR)	40 (26,5 %)	24 (15,7 %)

Částečná odpověď (PR)	27 (17,9 %)	41 (26,8 %)
Míra negativity MRD[c] n(%)	13 (8,7 %)	3 (2,0 %)
95% CI (%)	(4,7 %; 14,3 %)	(0,4 %; 5,6 %)
Hodnota p[d]	0,0102	

D-Pd=daratumumab-pomalidomid-dexamethason; Pd=pomalidomid-dexamethason; MRD=minimální reziduální choroba; CI=interval spolehlivosti.

[a] Založeno na populaci všech zařazených pacientů.

[b] Hodnota p z Cochranova Mantel-Haenszelova chí-kvadrát testu upravená na stratifikační faktory.

[c] Míra negativity MRD je založena na populaci všech zařazených pacientů a prahu 10^{-5}.

[d] Hodnota p z Fisherova exaktního testu

U respondérů byl medián času do odpovědi 1 měsíc (rozmezí: 0,9 až 9,1 měsíce) ve skupině léčené D-Pd a 1,9 měsíce (rozmezí: 0,9 až 17,3 měsíce) ve skupině léčené Pd. Mediánu trvání odpovědi nebylo ve skupině léčené D-Pd dosaženo (rozmezí: 1 až 34,9+ měsíce), přičemž ve skupině léčené Pd byl 15,9 měsíce (rozmezí: 1+ až 24,8 měsíce).

Léčba kombinovaná s bortezomibem, cyklofosfamidem a dexamethasonem u pacientů s AL amyloidózou
Studie AMY3001, otevřená, randomizovaná, aktivním komparátorem kontrolovaná studie fáze III porovnávala léčbu subkutánní formou přípravku DARZALEX (1 800 mg) v kombinaci s bortezomibem, cyklofosfamidem a dexamethasonem (D-VCd) s léčbou bortezomibem, cyklofosfamidem a dexamethasonem (VCd) u pacientů s nově diagnostikovanou systémovou AL amyloidózou. Randomizace byla stratifikována podle systému stupně závažnosti srdečních komplikací souvisejících s AL amyloidózou (AL amyloidosis Cardiac Staging System), zemí, které pacientům s AL amyloidózou obvykle nabízejí autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT), a renálních funkcí.

Všichni pacienti zařazení do studie AMY3001 měli nově diagnostikovanou AL amyloidózu s nejméně jedním postiženým orgánem, měřitelné hematologické onemocnění, postižení srdce stupně I-IIIA (Cardiac Stage I-IIIA) (na základě European Modification of Mayo 2004 Cardiac Stage) a NYHA třídy I-IIIA. Pacienti s NYHA třídy IIIB a IV nebyli zařazováni.

Bortezomib (s.c.; 1,3 mg/m^2 plochy tělesného povrchu), cyklofosfamid (perorální nebo i.v.; 300 mg/m^2 plochy tělesného povrchu; maximální dávka 500 mg) a dexamethason (perorální nebo i.v.; 40 mg nebo snížená dávka 20 mg pro pacienty ve věku >70 let nebo s indexem tělesné hmotnosti [BMI] < 18,5 nebo s hypervolemií, nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem nebo předchozí intolerancí léčby steroidy) se podávaly každý týden 1., 8., 15. a 22. den v opakovaných 28denních [4týdenních] cyklech. V den podání přípravku DARZALEX bylo jako premedikace podáno 20 mg dexamethasonu a zbytek byl podán den po podání přípravku DARZALEX. Bortezomib, cyklofosfamid a dexamethason se v obou léčebných ramenech podávaly šest 28denních [4týdenních] cyklů, zatímco léčba přípravkem DARZALEX pokračovala do progrese onemocnění, zahájení následné léčby nebo maximálně 24 cyklů (přibližně 2 roky) od první dávky hodnocené léčby. Úpravy dávkování bortezomibu, cyklofosfamidu a dexamethasonu se prováděly podle informací výrobce k předepisování přípravku.

Randomizováno bylo celkem 388 pacientů: 195 do ramene s D-VCd a 193 do ramene s VCd. Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky nemoci byly u obou léčebných skupin podobné. Většina (79 %) pacientů měla onemocnění z ukládání volných lehkých řetězců lambda. Medián věku pacientů byl 64 let (rozmezí: 34 až 87); 47 % bylo ve věku ≥ 65 let; 58 % byli muži; 76 % běloši, 17 % Asiaté a 3 % Afroameričané; 23 % mělo AL amyloidózu klinického stupně poruchy srdeční funkce I, 40 % mělo stupeň II, 35 % mělo stupeň IIIA a 2 % měla stupeň IIIB. Všichni pacienti měli jeden nebo více postižených orgánů, přičemž medián počtu postižených orgánů byl 2 (rozmezí: 1 až 6) a 66 % pacientů mělo postiženo 2 nebo více orgánů. Postižení vitálních orgánů bylo: 71 % srdce, 59 % ledviny a 8 % játra. Pacienti se senzorickou neuropatií stupně 2 nebo s bolestivou periferní neuropatií stupně 1 zařazováni

nebyli. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla míra hematologické kompletní odpovědi (HemCR) stanovená nezávislou posudkovou komisí na základě International Concensus Criteria. Studie AMY3001 prokázala zlepšení HemCR v rameni s D-VCd v porovnání s ramenem VCd. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 10.

Tabulka 10: Výsledky účinnosti ve studii AMY3001[a]

	D-VCd (n=195)	**VCd (n=193)**	**Hodnota P**
Hematologická kompletní odpověď (HemCR), n (%)	104 (53,3 %)	35 (18,1 %)	< 0,0001[b]
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR), n (%)	49 (25,1 %)	60 (31,1 %)	
Částečná odpověď (PR), n (%)	26 (13,3 %)	53 (27,5 %)	
Hematologická VGPR nebo lepší (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5 %)	95 (49,2 %)	< 0,0001[b]
Přežití bez progrese zhoršení důležitého orgánu (MOD-PFS), poměr rizik s 95% intervalem spolehlivosti[c]	0,58 (0,36; 0,93)		0,0211[d]

D-VCd=daratumumab-bortezomib-cyklofosfamid-dexamethason; VCd=bortezomib-cyklofosfamid-dexamethason

[a] Založeno na populaci všech zařazených pacientů.

[b] Hodnota p z Cochranova Mantel-Haenszelova chí-kvadrát testu.

[c] MOD-PFS definováno jako hematologická progrese, zhoršení funkce důležitého orgánu (srdce nebo ledvin) nebo smrt.

[d] Nominální hodnota p z převrácené hodnoty pravděpodobnosti cenzurovaného váženého log-rank testu.

U respondérů byl medián doby do HemCR 60 dní (rozmezí: 8 až 299 dní) ve skupině léčené D-VCd a 85 dní (rozmezí: 14 až 340 dní) ve skupině léčené VCd. Medián doby do VGPR nebo lepší odpovědi na léčbu byl 17 dní (rozmezí: 5 až 336 dní) ve skupině léčené D-VCd a 25 dní (rozmezí: 8 až 171 dní) ve skupině léčené VCd. Mediánu trvání HemCR nebylo ani v jednom rameni dosaženo.

Medián doby sledování ve studii je 11,4 měsíce. Mediánu přežití bez progrese zhoršení důležitého orgánu (MOD-PFS) nebylo u pacientů ani v jednom rameni dosaženo.

Údaje o celkovém přežití (OS) nebyly zralé. Bylo pozorováno celkem 56 úmrtí [n=27 (13,8 %) skupina léčená D-VCd vs. n=29 (15 %) skupina léčená VCd].

Klinické zkušenosti s daratumumabem koncentrát pro infuzní roztok (intravenózní forma)

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom

Kombinovaná léčba lenalidomidem a dexamethasonem u pacientů, u kterých není vhodná autologní transplantace kmenových buněk

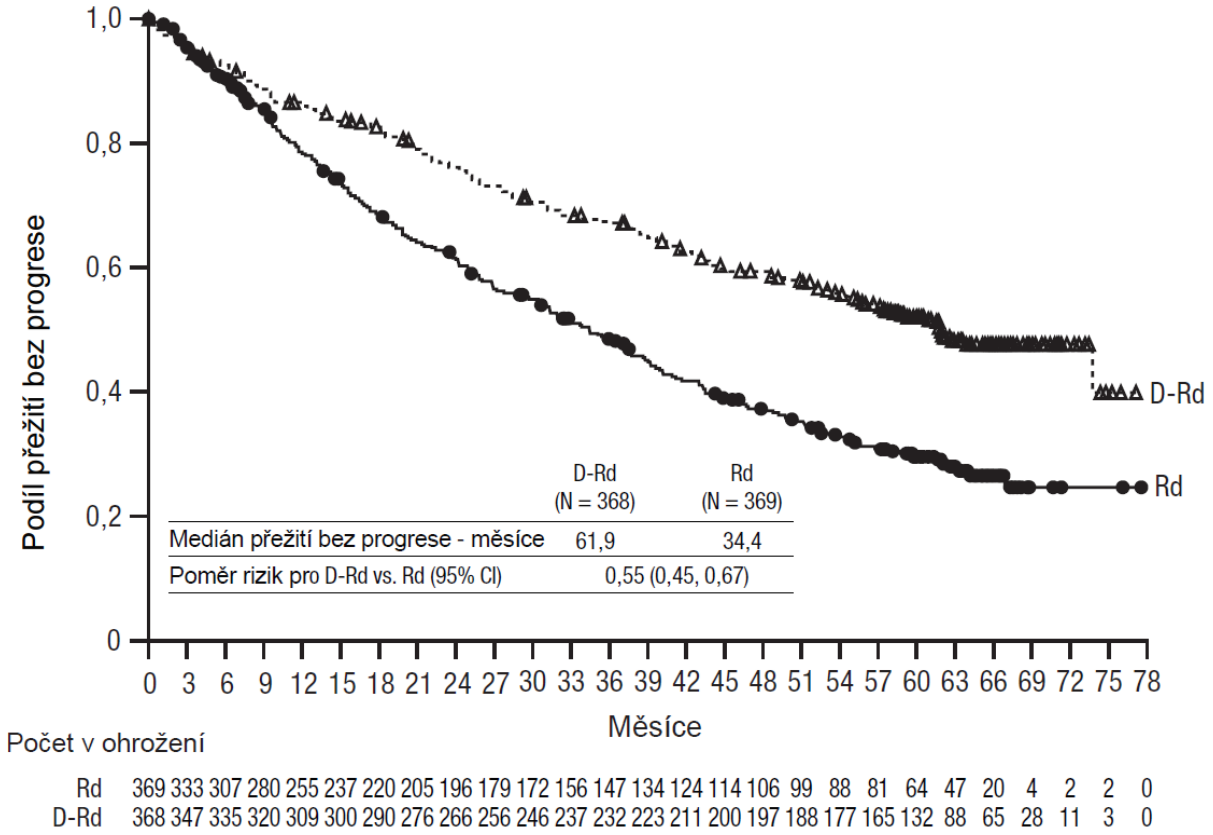
Studie MMY3008, otevřená, randomizovaná, aktivním komparátorem kontrolovaná studie fáze III porovnávala u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem léčbu intravenózním daratumumabem v dávce 16 mg/kg v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem v nízkých dávkách (DRd) s léčbou lenalidomidem a dexamethasonem v nízkých dávkách (Rd). Lenalidomid (25 mg jednou denně perorálně 1. až 21. den opakovaných 28denních [4týdenních] cyklů) byl podáván s perorálním nebo intravenózním dexamethasonem v nízké dávce 40 mg/týden (nebo ve snížené dávce 20 mg/týden u pacientů > 75 let nebo s indexem tělesné hmotnosti [BMI] < 18,5). Ve dnech infuze intravenózního daratumumabu byla jako premedikace podána dávka dexamethasonu. Úpravy dávkování lenalidomidu a dexamethasonu byly prováděny podle informací o přípravku poskytnutých výrobcem. Léčba v obou ramenech pokračovala do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Bylo randomizováno celkem 737 pacientů: 368 do ramene DRd a 369 do ramene Rd. Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky nemoci byly mezi oběma léčebnými skupinami podobné. Medián věku byl 73 (rozmezí: 45 až 90) let, přičemž 44 % pacientů bylo ve věku ≥ 75 let. Většina byla

běloši (92 %), muži (52 %), 34 % mělo výkonnostní skóre 0 dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), 49,5 % mělo výkonnostní skóre 1 dle ECOG 1 a 17 % mělo výkonnostní skóre ≥ 2 dle ECOG. Dvacet sedm procent mělo onemocnění stadia I dle International Staging System (ISS), 43 % stadia II dle ISS a 29 % stadia III dle ISS. Účinnost byla hodnocena pomocí přežití bez progrese onemocnění (PFS) na základě kritérií International Myeloma Working Group (IMWG) a celkového přežití (OS).

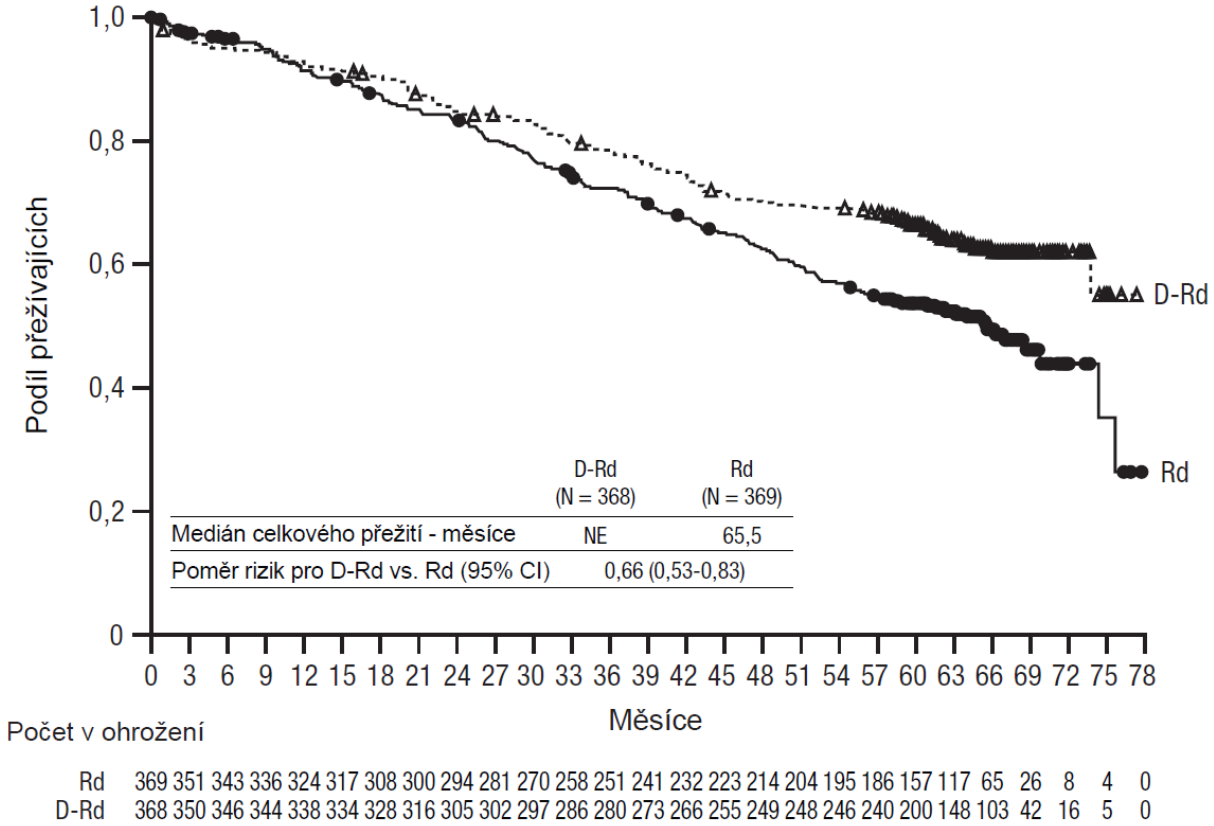
Při mediánu sledování 28 měsíců prokázala primární analýza PFS ve studii MMY3008 zlepšení v rameni DRd v porovnání s ramenem Rd; mediánu PFS nebylo v rameni DRd dosaženo a v rameni Rd byl 31,9 měsíce (poměr rizik [HR]=0,56; 95% interval spolehlivosti: 0,43; 0,73; p < 0,0001), což u pacientů léčených DRd představuje 44% snížení rizika progrese onemocnění nebo úmrtí. Výsledky aktualizované analýzy PFS při mediánu sledování 64 měsíců nadále vykazují zlepšení PFS u pacientů v rameni DRd v porovnání s ramenem Rd. Medián PFS byl 61,9 měsíce v rameni DRd a 34,4 měsíce v rameni Rd (HR=0,55; 95% interval spolehlivosti: 0,45; 0,67).

Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka PFS ve studii MMY3008



Při mediánu sledování 56 měsíců prokázalo rameno DRd výhodu v OS oproti rameni Rd (HR=0,68; 95% CI: 0,53; 0,86; p=0,0013). Výsledky aktualizované analýzy OS po mediánu 64 měsíců nadále vykazovaly zlepšení u pacientů v rameni DRd v porovnání s ramenem Rd. Mediánu OS nebylo dosaženo v rameni DRd a v rameni Rd byl 65,5 měsíce (HR=0,66; 95% CI: 0,53; 0,83).

Obrázek 3: Kaplanova-Meierova křivka OS ve studii MMY3008



V tabulce 11 níže jsou uvedeny dodatečné výsledky účinnosti ze studie MMY3008.

Tabulka 11: Dodatečné výsledky účinnosti ze studie MMY3008[a]

	DRd (n=368)	**Rd (n=369)**
Celková odpověď (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)[a]	342 (92,9 %)	300 (81,3 %)
Hodnota p[b]	< 0,0001	
Striktní úplná odpověď (sCR)	112 (30,4 %)	46 (12,5 %)
Úplná odpověď (CR)	63 (17,1 %)	46 (12,5 %)
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR)	117 (31,8 %)	104 (28,2 %)
Částečná odpověď (PR)	50 (13,6 %)	104 (28,2 %)
CR nebo lepší (sCR + CR)	175 (47,6 %)	92 (24,9 %)
Hodnota p[b]	< 0,0001	
VGPR nebo lepší (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3 %)	196 (53,1 %)
Hodnota p[b]	< 0,0001	
Výskyt negativity MRD[a,c] n(%)	89 (24,2 %)	27 (7,3 %)
95% CI (%)	(19,9 %; 28,9 %)	(4,9 %; 10,5 %)
Poměr šancí s 95% CI[d]	4,04 (2,55; 6,39)	
Hodnota p[e]	< 0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomid-dexamethason; Rd=lenalidomid-dexamethasone; MRD=minimální reziduální choroba; CI= interval spolehlivosti.

[a] Založeno na populaci všech léčených pacientů.

[b] Hodnota p z Cochran Mantel-Haenszelova chí-kvadrát testu.

[c] Založeno na prahu 10^{-5}.

[d] Použilo se Mantel-Haenszelova odhadu běžného poměru šancí pro nestratifikované tabulky. Odds ratio > 1 ukazuje na výhodnost DRd.

[e] Hodnota p z Fisherova exaktního testu.

U respondérů byl medián doby do odpovědi 1,05 měsíce (rozmezí: 0,2 až 12,1 měsíce) ve skupině DRd a 1,05 měsíce (rozmezí: 0,3 až 15,3 měsíce) ve skupině Rd. Mediánu trvání odpovědi nebylo ve skupině DRd dosaženo a ve skupině Rd byl 34,7 měsíce (95% interval spolehlivosti: 30,8, nelze stanovit).

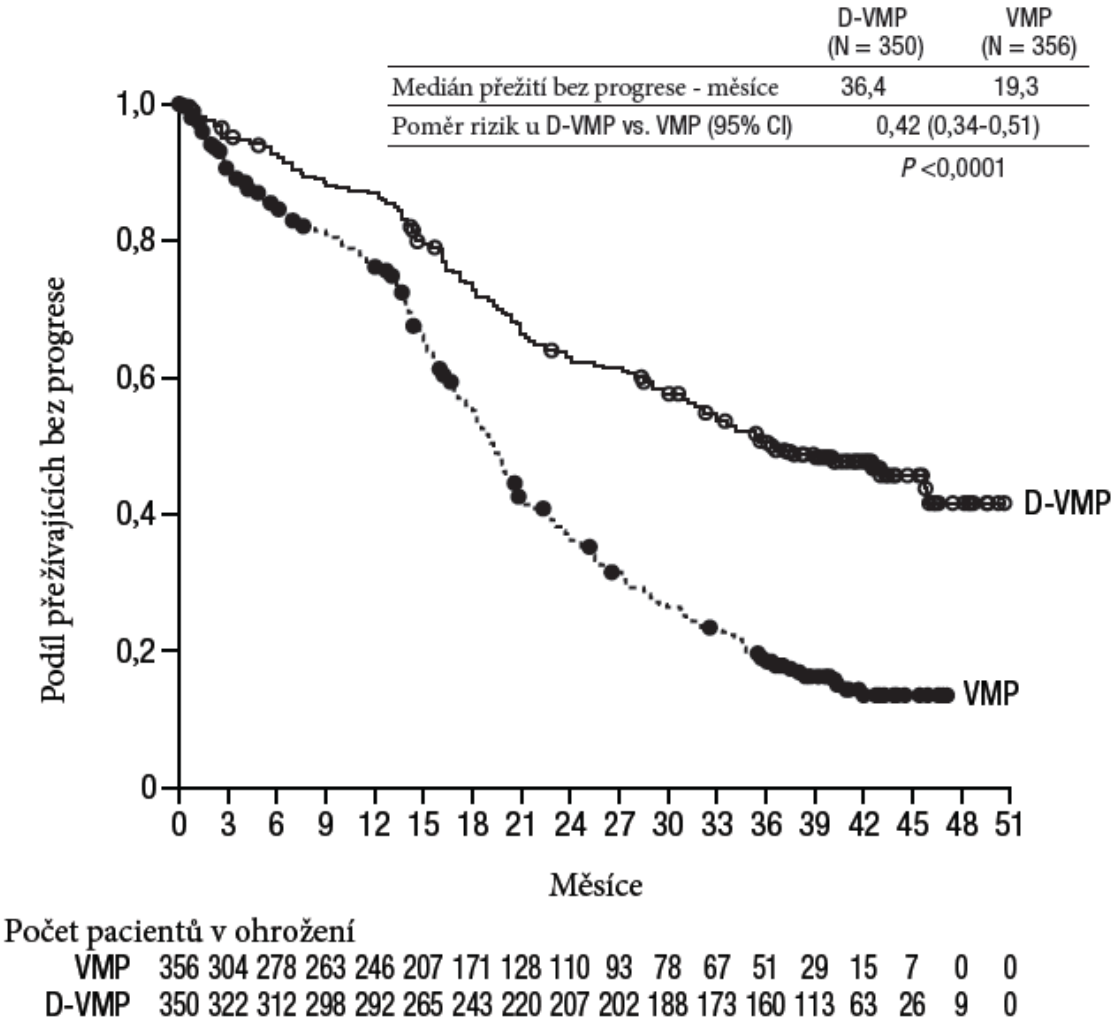
Kombinovaná léčba bortezomibem, melfalanem a prednisonem (VMP) u pacientů, u kterých není vhodná autologní transplantace kmenových buněk

Studie MMY3007, otevřená, randomizovaná, aktivním komparátorem kontrolovaná studie fáze III porovnávala léčbu intravenózním daratumumabem v dávce 16 mg/kg v kombinaci s bortezomibem, melfalanem a prednisonem (D-VMP) s léčbou VMP u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem. Bortezomib se podával subkutánní injekcí v dávce 1,3 mg/m^2 plochy tělesného povrchu dvakrát týdně v 1., 2., 4. a 5. týdnu v prvním 6týdenním cyklu (cyklus 1; 8 dávek), následovalo podávání jednou týdně v 1., 2., 4. a 5. týdnu v dalších osmi 6týdenních cyklech (cykly 2 až 9; 4 dávky na jeden cyklus). Melfalan v dávce 9 mg/m^2 a prednison v dávce 60 mg/m^2 byly podávány perorálně 1. až 4. den devíti 6týdenních cyklů (cykly 1 až 9). Léčba intravenózním daratumumabem pokračovala do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Celkem bylo randomizováno 706 pacientů: 350 do ramene léčeném D-VMP a 356 do ramene léčeném VMP. Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění byly mezi oběma léčenými skupinami podobné. Medián věku byl 71 (rozmezí: 40 až 93) let, přičemž 30 % pacientů bylo ve věku ≥ 75 let. Většina byli běloši (85 %), ženy (54 %), 25 % mělo výkonnostní skóre 0 dle ECOG, 50 % mělo výkonnostní skóre 1 dle ECOG a 25 % mělo výkonnostní skóre 2 dle ECOG. Pacienti měli myelom s IgG/IgA/lehkým řetězcem v 64 %/22 %/10 % případů, 19 % mělo stadium nemoci I dle ISS, 42 % mělo stadium nemoci II dle ISS, 38 % mělo stadium nemoci III dle ISS a 84 % mělo cytogenetiku se standardním rizikem. Účinnost byla hodnocena pomocí PFS na základě kritérií IMWG a celkového přežití (OS).

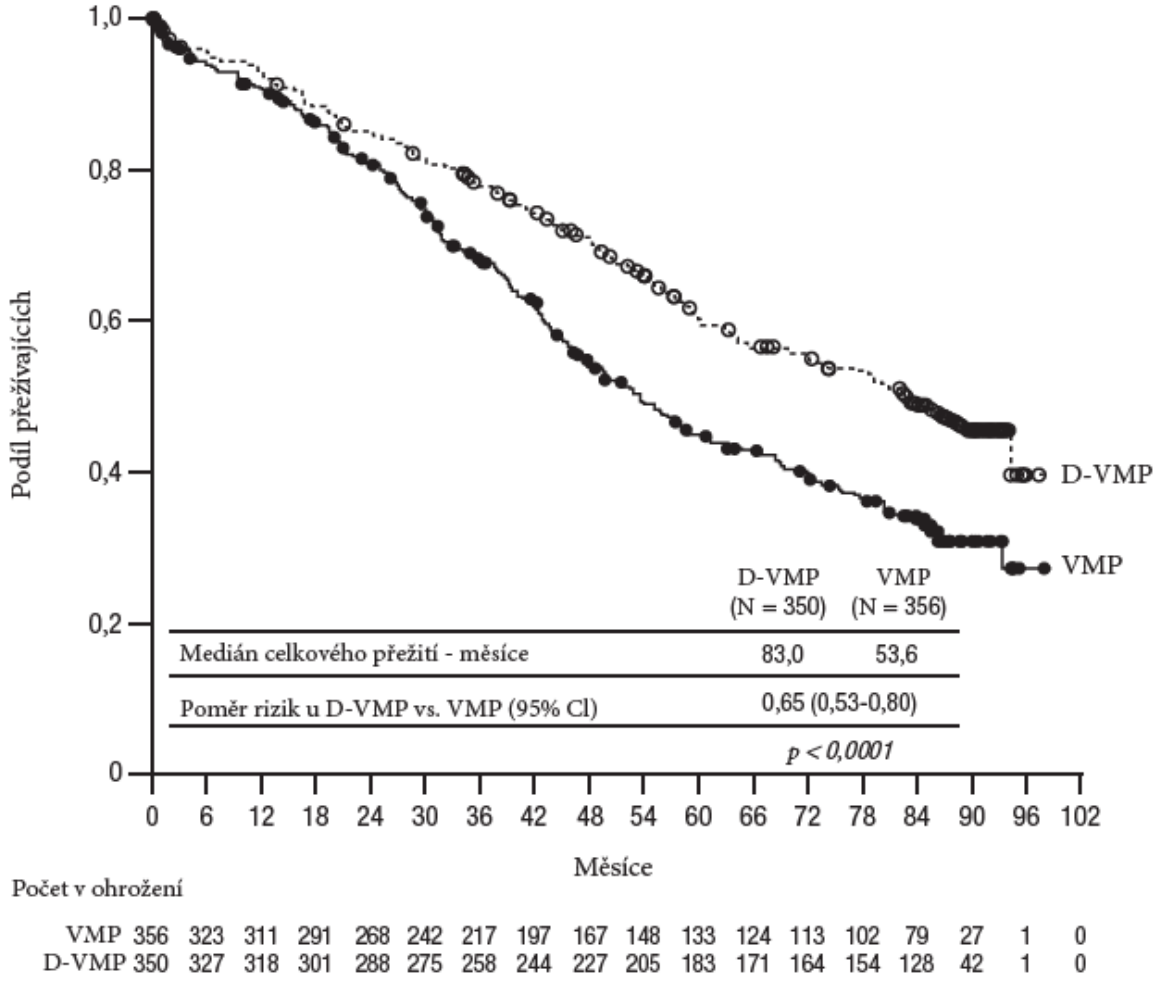
Při mediánu doby sledování 16,5 měsíce prokázala primární analýza PFS ve studii MMY3007 zlepšení v rameni léčeném D-VMP v porovnání s ramenem léčeným VMP; mediánu PFS nebylo v rameni léčeném D-VMP dosaženo, v rameni léčeném VMP byl 18,1 měsíce (HR=0,5; 95% interval spolehlivosti: 0,38, 0,65; p < 0,0001). Výsledky aktualizované analýzy PFS po mediánu doby sledování 40 měsíců nadále vykazovaly zlepšení PFS u pacientů v rameni léčeném D-VMP v porovnání s ramenem léčeným VMP. Medián PFS v rameni léčeném D-VMP byl 36,4 měsíce a v rameni léčeném VMP 19,3 měsíce (HR=0,42; 95% interval spolehlivosti: 0,34, 0,51; p < 0,0001), což u pacientů léčených D-VMP představuje 58% snížení rizika progrese onemocnění nebo úmrtí.

Obrázek 4: Kaplanova-Meierova křivka PFS ve studii MMY3007



Po mediánu doby sledování 40 měsíců prokázala D-VMP výhodu v OS nad ramenem léčeným VMP (HR=0,60; 95% interval spolehlivosti: 0,46; 0,80; p=0,0003), což u pacientů léčených v rameni D-VMP představuje 40% snížení rizika úmrtí. Po mediánu doby sledování 87 měsíců byl medián OS 83 měsíců (95% CI: 72,5; NE) v rameni D-VMP a 53,6 měsíce (95% CI: 46,3; 60,9) v rameni VMP.

Obrázek 5: Kaplanova-Meierova křivka OS ve studii MMY3007



Další výsledky účinnosti ze studie MMY3007 jsou uvedeny v tabulce 12 níže.

Tabulka 12: Další výsledky účinnosti ze studie MMY3007[a]

	D-VMP (n=350)	**VMP (n=356)**
Celková odpověď (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
Hodnota p[b]	< 0,0001	
Striktní úplná odpověď (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Úplná odpověď (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Částečná odpověď (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Výskyt negativity MRD (95% CI)[c] (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Poměr šancí s 95% CI[d]	4,36 (2,64; 7,21)	
Hodnota p[e]	< 0,0001	

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melfalan-prednison; VMP = bortezomib-melfalan-prednison; MRD = minimální reziduální choroba; CI = interval spolehlivosti.

[a] Založeno na populaci všech léčených pacientů.

[b] Hodnota p z Cochran Mantel-Haenszelova chí-kvadrát testu.

[c] Založeno na prahu 10^{-5}.

[d] Použilo se Mantel-Haenszelova odhadu běžného poměru šancí pro stratifikované tabulky. Odds ratio > 1 ukazuje na výhodnost D-VMP.

[e] Hodnota p z Fisherova exaktního testu.

U respondérů byl medián doby do odpovědi 0,79 měsíce (rozmezí: 0,4 až 15,5 měsíce) ve skupině léčené D-VMP a 0,82 měsíce (rozmezí: 0,7 až 12,6 měsíce) ve skupině VMP. Mediánu trvání odpovědi nebylo ve skupině s D-VMP dosaženo, ve skupině s VMP byl 21,3 měsíce (rozmezí: 18,4, nelze odhadnout).

Byla provedena analýza podskupiny pacientů ve věku nejméně 70 let nebo pacientů ve věku 65 až 69 let s výkonnostním skóre 2 dle ECOG nebo mladších než 65 let s významnou komorbiditou nebo s výkonnostním skóre 2 dle ECOG (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Výsledky účinnosti u této podskupiny byly konzistentní s celkovou populací. U této podskupiny nebylo ve skupině D-VMP mediánu PFS dosaženo, ve skupině VMP byl 17,9 měsíce (poměr rizik = 0,56; 95% interval spolehlivosti: 0,42, 0,75; p < 0,0001). Celkový výskyt odpovědi byl 90 % ve skupině léčené D-VMP a 74 % ve skupině léčené VMP (výskyt VGPR: 29 % ve skupině D-VMP a 26% ve skupině VMP; CR: 22 % ve skupině D-VMP a 18 % ve skupině VMP; míra sCR: 20 % ve skupině D-VMP a 7 % ve skupině VMP). Výsledky ohledně bezpečnosti byly u této podskupiny konzistentní s celkovou populací. Dále byly analýzy bezpečnosti u podskupiny pacientů s výkonnostním skóre 2 dle ECOG (D-VMP: n=89, VMP: n=84) rovněž konzistentní s celkovou populací.

Kombinovaná léčba bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem (VTd) u pacientů, u kterých je vhodná autologní transplantace kmenových buněk (ASCT)
Studie MMY3006 je část 2, otevřená, randomizovaná, aktivním komparátorem kontrolovaná studie fáze III. Část 1 porovnávala indukční a konsolidační léčbu intravenózním daratumumabem 16 mg/kg v kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem (D-VTd) s léčbou bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem (VTd) u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u kterých je vhodná ASCT. Konsolidační fáze léčby byla zahájena minimálně 30 dní po ASCT, poté, co se pacient dostatečně zotavil, a přijetí transplantátu bylo úplné. V části 2 byly subjekty s alespoň částečnou odpovědí (PR) do 100. dne po transplantaci znovu randomizovány v poměru 1:1 pouze k udržování daratumumabu nebo pozorování. Dále jsou popsány pouze výsledky z části 1.

Bortezomib se podával subkutánní injekcí nebo intravenózní injekcí v dávce 1,3 mg/m^2 tělesného povrchu dvakrát týdně po dobu 2 týdnů (1., 4., 8. a 11. den) v opakovaných 28denních (4týdenních) indukčních léčebných cyklech (1. až 4. cyklus) a dvou konsolidačních cyklech (5. a 6. cyklus) po ASCT po 4. cyklu. Thalidomid se podával perorálně v dávce 100 mg denně během šesti cyklů podávání bortezomibu. Dexamethason (perorální nebo intravenózní) se podával v dávce 40 mg 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. a 23. den 1. a 2. cyklu a v dávce 40 mg 1. a 2. den a v dávce 20 mg v následujících dnech podávání (8., 9., 15., 16.) 3. a 4. cyklu. Dexamethason v dávce 20 mg se podával 1., 2., 8., 9., 15., 16. den 5. a 6. cyklu. Ve dnech infuze intravenózního daratumumabu se dávka dexamethasonu podávala intravenózně jako premedikace. Úpravy dávkování bortezomibu, thalidomidu a dexamethasonu byly provedeny podle informací o přípravcích poskytnutých výrobcem.

Bylo randomizováno celkem 1 085 pacientů: 543 do ramene D-VTd a 542 do ramene VTd. Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky nemoci byly u obou léčebných skupin podobné. Medián věku byl 58 (rozmezí: 22 až 65) let. Všichni pacienti byli ve věku ≤ 65 let: 43 % byla ve věkové skupině ≥ 60-65 let, 41 % bylo ve věkové skupině ≥ 50-60 let a 16 % bylo do 50 let. Většina byli muži (59 %),

48 % mělo výkonnostní skóre dle ECOG 0, 42 % měla výkonnostní skóre dle ECOG 1 a 10 % mělo výkonnostní skóre dle ECOG 2. Čtyřicet procent mělo onemocnění stupně I dle International Staging System (ISS), 45 % mělo onemocnění stupně II dle ISS a 15 % mělo onemocnění stupně III dle ISS.

Účinnost byla hodnocena pomocí výskytu striktní úplné odpovědi (sCR) 100. den po transplantaci a PFS.

Tabulka 13: Výsledky účinnosti ve studii MMY3006[a]

	D-VTd (n=543)	**VTd (n=542)**	**Hodnota P[b]**
Hodnocení odpovědi 100 dní po transplantaci			
Striktní úplná odpověď (sCR)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)	0,0010
CR nebo lepší (sCR+CR)	211 (38,9 %)	141 (26,0 %)	< 0,0001
Velmi dobrá částečná odpověď nebo lepší (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4 %)	423 (78,0 %)	
Výskyt negativity MRD[c,d] n(%)	346 (63,7 %)	236 (43,5 %)	< 0,0001
95% CI (%)	(59,5 %; 67,8 %)	(39,3 %; 47,8 %)	
Poměr šancí s 95% CI[e]	2,27 (1,78; 2,90)		
Výskyt negativity MRD v kombinaci s CR nebo lepší[c] n(%)	183 (33,7 %)	108 (19,9 %)	< 0,0001
95% CI (%)	(29,7 %; 37,9 %)	(16,6 %; 23,5 %)	
Výskyt pravděpodobnosti s 95% CI[e]	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd=daratumumab-bortezomib-thalidomid-dexamethason; VTd=bortezomib-thalidomid-dexamethason; MRD=minimální reziduální choroba; CI= interval spolehlivosti.

[a] Založeno na populaci všech léčených pacientů.

[b] Hodnota p z Cochran Mantel-Haenszelova chí-kvadrát testu.

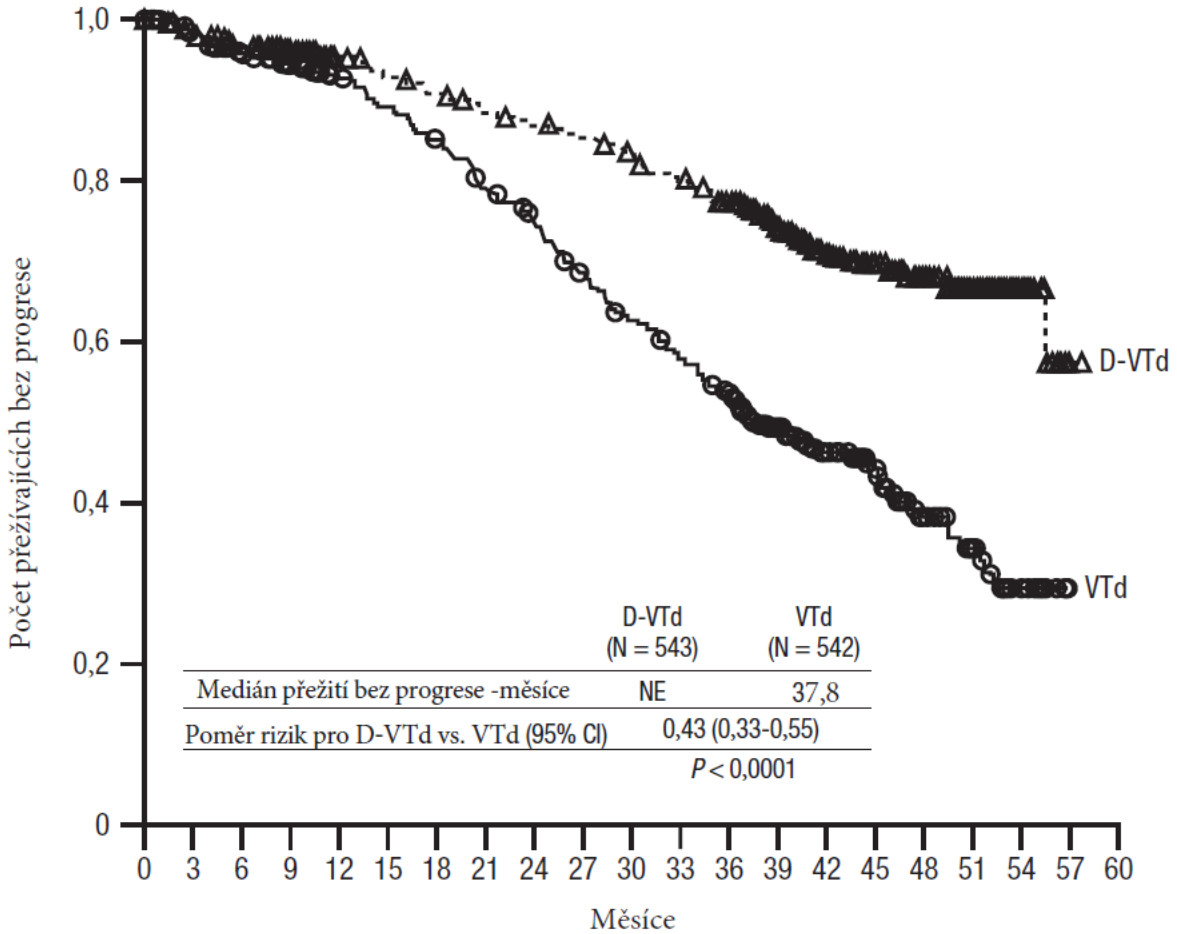
[c] Založeno na prahu 10^{-5}.

[d] Bez ohledu na odpověď dle IMWG.

[e] Použilo se Mantel-Haenszelova odhadu běžného poměru šancí pro stratifikované tabulky.

S mediánem doby sledování 18,8 měsíce ukázala primární analýza PFS s cenzorováním pacientů, kteří byli randomizováni k udržování daratumumabem při druhé randomizaci, k datu druhé randomizace HR = 0,50; 95% CI: 0,34; 0,75; p = 0,0005. Výsledky aktualizované analýzy PFS s mediánem doby sledování 44,5 měsíce s cenzorováním pacientů, kteří byli randomizovaní k udržování daratumabem při druhé randomizaci, ukázaly HR=0,43; 95% CI: 0,33; 0,55; p < 0,0001. Medián PFS nebyl dosažen v rameni s D-VTd a byl 37,8 měsíce v rameni s VTd.

Obrázek 6: Kaplanova-Meierova křivka PFS ve Studii MMY3006



Počet v ohrožení

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

Relabující/refrakterní mnohočetný myelom
Monoterapie:
Klinická účinnost a bezpečnost intravenózního daratumumabu v monoterapii při léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, jejichž předcházející terapie zahrnovala proteazomový inhibitor a imunomodulační látku, u kterých došlo při poslední terapii k progresi onemocnění, byla prokázána ve dvou otevřených studiích.

Ve studii MMY2002 dostávalo do progrese onemocnění 106 pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem 16 mg/kg intravenózního daratumumabu. Medián věku pacientů byl 63,5 roku (rozmezí 31 až 84 let), 11 % pacientů bylo ve věku ≥ 75 let, 49 % byli muži a 79 % byli běloši. Medián předchozích linií léčby, které pacienti dostali, byl 5. Osmdesát procent pacientů předtím podstoupilo autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT). Předchozí terapie zahrnovaly bortezomib (99 %), lenalidomid (99 %), pomalidomid (63 %) a karfilzomib (50 %). Při zařazení do studie bylo 97 % pacientů refrakterních na poslední linii léčby, 95 % bylo refrakterních jak na léčbu inhibitorem proteazomu (PI), tak na terapii imunomodulačním lékem (IMiD), 77 % bylo refrakterních na alkylační činidla, 63 % bylo refrakterních na pomalidomid a 48 % pacientů bylo refrakterních na léčbu karfilzomibem.

V tabulce 14 níže jsou uvedeny výsledky účinnosti předem plánované předběžné analýzy založené na vyhodnocení nezávislou posudkovou komisí.

Tabulka 14: Výsledky účinnosti vyhodnocené nezávislou posudkovou komisí ve studii MMY2002

Kritérium účinnosti	**Intravenózní daratumumab 16 mg/kg n = 106**
Celkový výskyt odpovědi[1] (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95% CI (%)	31 (29,2) (20,8; 38,9)
Striktní kompletní odpověď (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
kompletní odpověď (CR) [n]	0
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Částečná odpověď (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Výskyt klinického přínosu (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Medián trvání léčebné odpovědi [měsíce (95% CI)]	7,4 (5,5; NE)
Medián doby do odpovědi [měsíce (rozmezí)]	1 (0,9; 5,6)

[1] Primární kritérium účinnosti (kritéria International Myeloma Working Group).
CI = interval spolehlivosti; NE = nebylo stanoveno; MR = minimální odpověď.

Celkový výskyt odpovědi (ORR) ve studii MMY2002 byl podobný bez ohledu na typ předchozí léčby myelomu.
Při aktualizaci výsledků přežití s mediánem trvání doby následného sledování 14,7 měsíce byl medián OS 17,5 měsíce (95% interval spolehlivosti: 13,7; nelze určit).

Ve studii GEN501 dostávalo do progrese onemocnění 42 pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem intravenózní daratumumab v dávce 16 mg/kg. Medián věku pacientů byl 64 let (rozmezí 44 až 76 let), 64 % byli muži a 76 % byli běloši. Medián předchozích linií léčby, které pacienti dostali, byl 4. Sedmdesát čtyři procenta pacientů předtím podstoupilo ASCT. Předchozí terapie zahrnovaly bortezomib (100 %), lenalidomid (95 %), pomalidomid (36 %) a karfilzomib (19 %). Při zařazení do studie bylo 76 % pacientů refrakterních na poslední linii léčby, 64 % bylo refrakterních jak na léčbu inhibitorem proteazomu (PI), tak na terapii imunomodulačním lékem (IMiD), 60 % bylo refrakterních na alkylační činidla, 36 % bylo refrakterních na pomalidomid a 17 % pacientů bylo refrakterních na léčbu karfilzomibem.

Předem plánovaná předběžná analýza ukázala, že léčba daratumumabem v dávce 16 mg/kg vedla k 36% celkovému výskytu odpovědi (ORR) s 5 % úplných odpovědí (CR) a 5 % velmi dobrých částečných odpovědí (VGPR). Medián doby do odpovědi byl 1 měsíc (rozmezí: 0,5 až 3,2). Medián trvání léčebné odpovědi nebyl dosažen (95% interval spolehlivosti: 5,6 měsíce; nelze určit).

Při aktualizaci výsledků přežití s mediánem trvání doby následného sledování 15,2 měsíce nebylo mediánu celkového přežití dosaženo (95% interval spolehlivosti: 19,9 měsíce; nelze určit), přičemž 74 % subjektů bylo stále naživu.

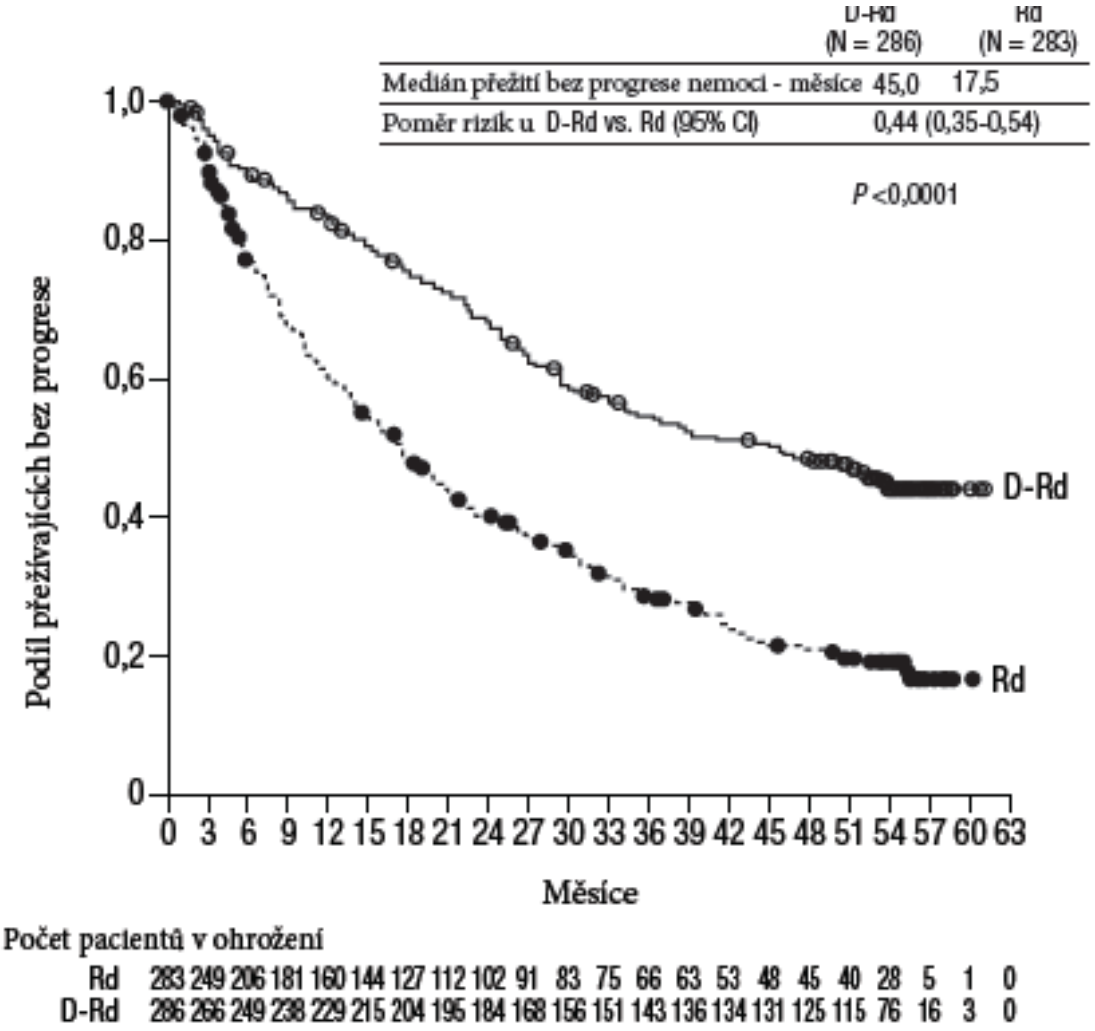
Kombinovaná léčba s lenalidomidem:
V otevřené, randomizované, aktivní látkou kontrolované studii fáze 3 (studie MMY3003) byla porovnána léčba intravenózním daratumumabem v dávce 16 mg/kg v kombinaci s lenalidomidem a nízkou dávkou dexamethasonu (DRd) s léčbu lenalidomidem a nízkou dávkou dexamethasonu (Rd) u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří již prošli alespoň jednou předchozí léčbou. Lenalidomid (25 mg jednou denně perorálně ve dnech 1-21 opakovaného 28denního [4týdenního]

cyklu) byl podáván spolu s nízkou dávkou dexamethasonu 40 mg týdně (nebo sníženou dávkou 20 mg týdně u pacientů nad 75 let nebo BMI < 18,5). Během dnů, kdy byla podávána infuze intravenózního daratumumabu, bylo podáno 20 mg dexamethasonu jako premedikace a zbývající část byla podána den po infuzi. Léčba pokračovala v obou ramenech až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Celkem bylo randomizováno 569 pacientů; z toho 286 do DRd ramene a 283 do Rd ramene studie. Demografická charakteristika a charakteristika onemocnění na začátku studie byly podobné při srovnání ramene léčeného intravenózním daratumumabem a kontrolního ramene. Střední věk pacientů byl 65 let (rozmezí 34 až 89 let) a 11 % bylo ≥ 75 let. Většina pacientů (86 %) dostávala předchozí léčbu PI, 55 % pacientů dostalo předchozí léčbu IMid, včetně 18 % pacientů, kteří dostali předchozí léčbu lenalidomidem, a 44 % pacientů bylo léčeno jak PI, tak i IMid. Na počátku studie bylo 27 % pacientů refrakterních na poslední linii léčby. Osmnáct procent pacientů bylo refrakterních pouze na PI a 21 % bylo refrakterních na bortezomib. Pacienti, kteří byli refrakterní na lenalidomid, byli ze studie vyloučeni.

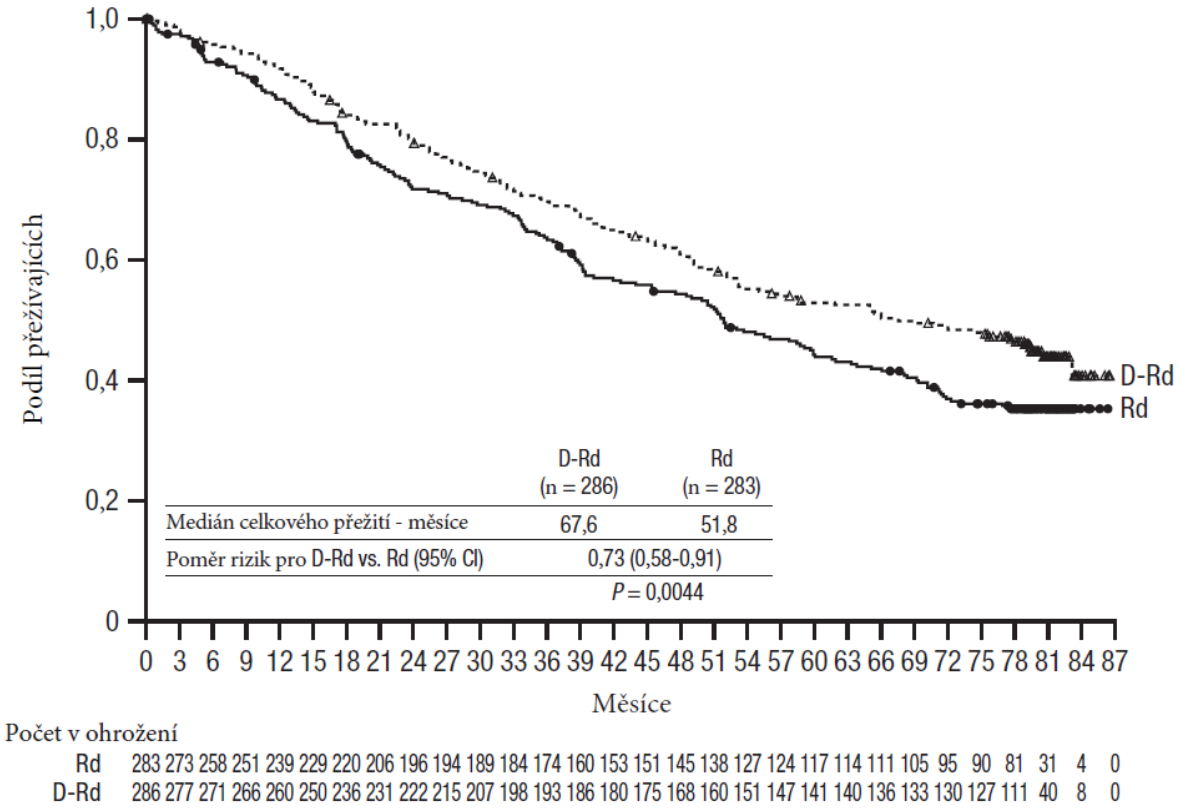
Při mediánu doby sledování 13,5 měsíce prokázala primární analýza PFS ve studii MMY3003 zlepšení v DRd rameni ve srovnání s Rd ramenem; v DRd rameni nebylo dosaženo mediánu PFS a v rameni Rd byl 18,4 měsíce (HR=0,37; 95 % CI: 0,27, 0,52; p < 0,0001). Výsledky aktualizované analýzy PFS po mediánu doby sledování 55 měsíců nadále vykazovaly zlepšení PFS u pacientů v rameni léčeném DRd v porovnání s ramenem léčeným Rd. Medián PFS byl v rameni léčeném DRd 45,0 měsíce a v rameni léčeném Rd 17,5 měsíce (HR=0,44; 95% interval spolehlivosti: 0,35, 0,54; p < 0,0001), což u pacientů léčených DRd představuje 56% snížení rizika progrese onemocnění nebo úmrtí (viz obrázek 7).

Obrázek 7: Kaplanova-Meierova křivka PFS ve studii MMY3003



Po mediánu doby sledování 80 měsíců prokázal DRd výhodu v OS nad ramenem Rd (HR=0,73; 95% CI: 0,58; 0,91; p = 0,0044). Medián OS byl v rameni DRd 67,6 měsíce a v rameni Rd 51,8 měsíce.

Obrázek 8: Kaplanova-Meierova křivka OS ve studii MMY3003



Dodatečné výsledky účinnosti ze studie MMY3003 jsou uvedeny v tabulce 15 níže.

Tabulka 15: Dodatečné výsledky účinnosti ze studie MMY3003

Počet pacientů s hodnotitelnou odpovědí	**DRd (n=281)**	**Rd (n=276)**
Celková odpověď (sCR + CR + VGPR + PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-hodnota[a]	< 0.0001	
Stringentní kompletní odpověď (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Kompletní odpověď (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Částečná odpověď	48 (17.1)	89 (32,2)
Medián času do odpovědi [měsíce (95% CI)]	1,0 (1,0, 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Medián trvání odpovědi [měsíce (95% CI)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4; NE)
Negativní poměr MRD (95% CI) [b] (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Poměr šancí s 95% CI[c]	9,31 (4,31; 20,09)	
p-hodnota[d]	< 0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-dexamethason; Rd = lenalidomid-dexamethason; MRD = minimální reziduální choroba; CI = interval spolehlivosti; NE = není odhadnutelný.

[a] p-hodnota z Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrát testu.

[b] Z populace intent-to-treat a limitu 10^{-5}.

[c] Za použití Mantel-Haenszelova odhadu společného poměru šancí. Poměr šancí > 1 svědčí pro výhodu DRd.

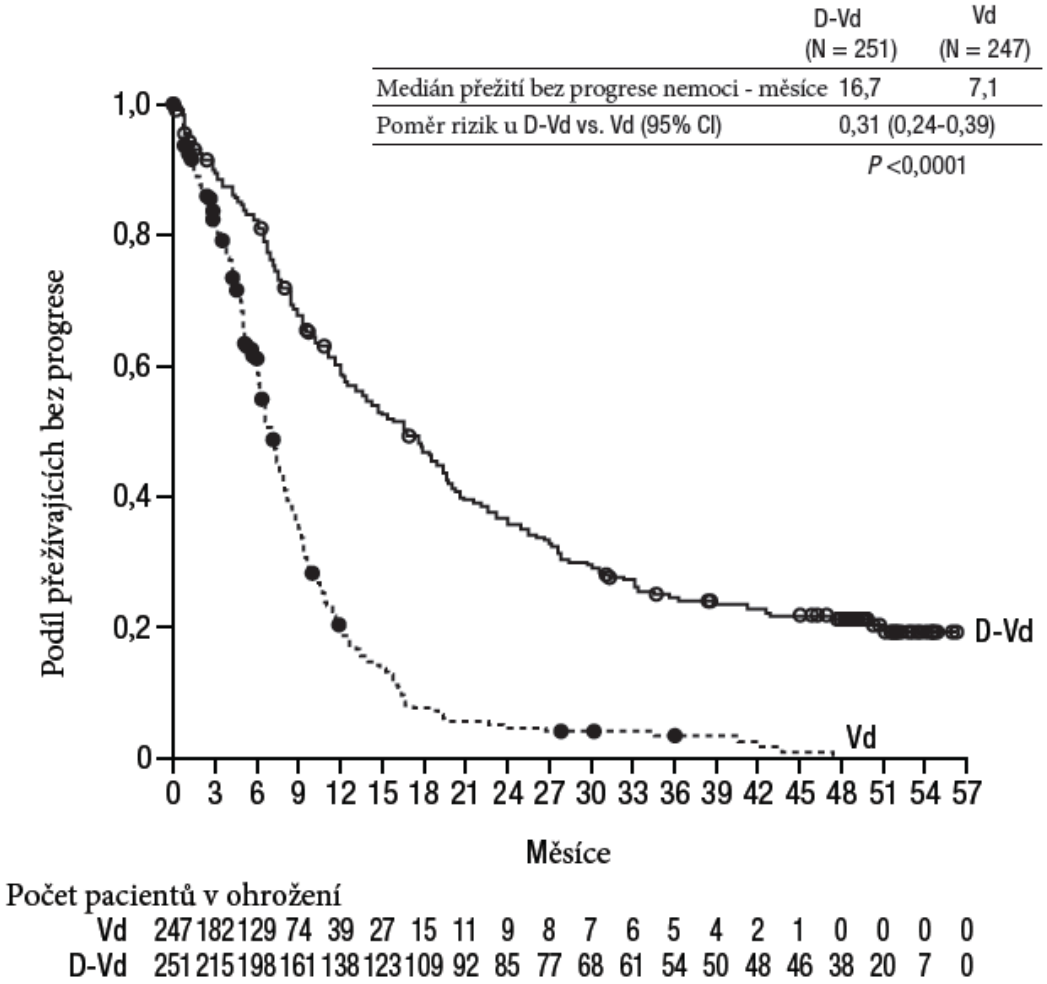
[d] p-hodnota je odvozena z Fischerova exaktního testu.

Kombinovaná léčba s bortezomibem
V otevřené, randomizované, aktivní látkou kontrolované studii fáze 3 (studie MMY3004) byla porovnána léčba intravenózním daratumumabem v dávce 16 mg/kg a v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem (DVd) s léčbou bortezomibem a dexamethasonem (Vd) u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří již prošli alespoň jednou předchozí léčbou. Bortezomib byl podáván subkutánní injekcí nebo intravenózní injekcí v dávce 1,3 mg/m^2 tělesného povrchu dvakrát týdně po dobu dvou týdnů (ve dnech 1, 4, 8 a 11) v opakovaných 21denních (3týdenních) léčebných cyklech v počtu celkem 8 cyklů. Dexamethason byl podáván perorálně v dávce 20 mg ve dnech 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 a 12 každého z 8 cyklů bortezomibu (80 mg/týden po dobu dvou ze tří týdnů cyklu bortezomibu) nebo ve snížené dávce 20 mg/týden u pacientů nad 75 let nebo s indexem tělesné hmotnosti [BMI] <18,5), nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem nebo při známé předchozí netoleranci na léčbu steroidy. Ve dnech infuze intravenózního daratumumabu byla podána dávka 20 mg dexamethasonu jako premedikace. Léčba intravenózním daratumumabem pokračovala až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Celkem bylo randomizováno 498 pacientů; z toho 251 v DVd rameni a 247 ve Vd rameni studie. Demografická charakteristika a charakteristika onemocnění na začátku studie byly podobné při srovnání skupiny léčené intravenózním daratumumabem a kontrolní skupiny. Střední věk pacientů byl 64 let (rozmezí 30 až 88 let) a 12 % bylo ≥ 75 let. Šedesát devět procent pacientů dostávalo předchozí léčbu PI (66 % z toho dostalo bortezomibem) a 76 % pacientů dostávalo léčbu IMid (42 % z toho dostalo lenalidomid). Na počátku studie bylo 32 % pacientů refrakterních na poslední linii léčby. Třicet tři procent pacientů bylo refrakterní pouze vůči IMiD a 28 % bylo refrakterní na lenalidomid. Pacienti, kteří byli refrakterní na bortezomib, byli ze studie vyloučeni.

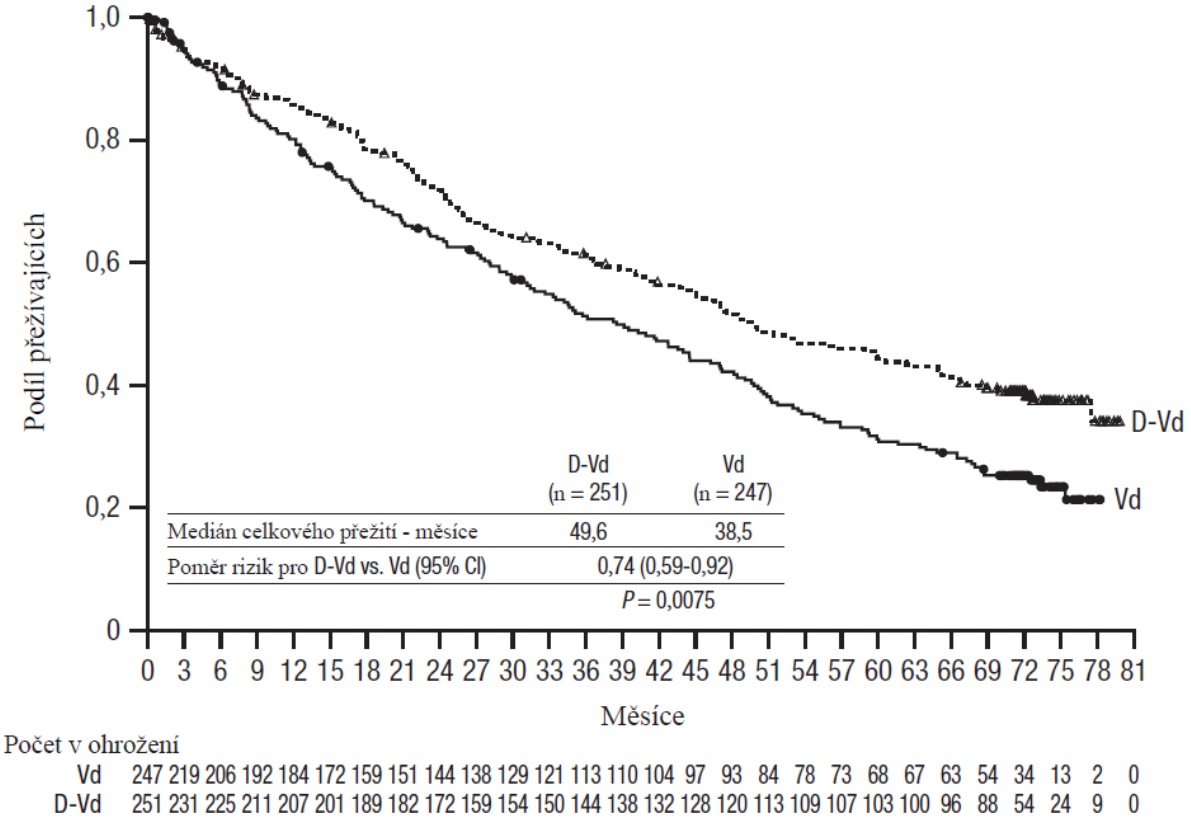
Při mediánu doby sledování 7,4 měsíce, prokázala primární analýza PFS ve studii MMY3004 zlepšení v rameni DVd ve srovnání s ramenem Vd; v rameni DVd nebylo dosaženo mediánu PFS a v rameni Vd byl 7, 2 měsíce (HR [95 % CI]: 0,39 [0,28, 0,53]; p-hodnota < 0,0001). Výsledky aktualizované analýzy PFS po mediánu doby sledování 50 měsíců nadále vykazovaly zlepšení PFS u pacientů v rameni léčeném DVd v porovnání s ramenem léčeným Vd. Medián PFS byl v rameni léčeném DVd 16,7 měsíce a v rameni léčeném Vd 7,1 měsíce (HR [95% interval spolehlivosti]: 0,31 [0,24, 0,39]; hodnota p < 0,0001), což u pacientů léčených DVd v porovnání s pacienty léčenými VD představuje 69% snížení rizika progrese onemocnění nebo úmrtí (viz obrázek 9).

Obrázek 9: Kaplanova-Meierova křivka PFS ve studii MMY3004



Po mediánu doby sledování 73 měsíců prokázal DVd výhodu v OS nad ramenem Vd (HR=0,74; 95% CI: 0,59; 0,92; p = 0,0075). Medián OS byl v rameni DVd 49,6 měsíce a v rameni Vd 38,5 měsíce.

Obrázek 10: Kaplanova-Meierova křivka OS ve studii MMY3004



Dodatečné výsledky účinnosti ze studie MMY3004 jsou uvedeny v tabulce 16 níže.

Tabulka 16: Dodatečné výsledky účinnosti ze studie MMY3004

Počet pacientů s hodnotitelnou odpovědí	**DRd (n=240)**	**Vd (n=234)**
Celková odpověď (sCR + CR + VGPR + PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63.2)
p-hodnota[a]	< 0.0001	
Stringentní kompletní odpověď (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Kompletní odpověď (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Částečná odpověď	57 (2,8)	80 (34,2)
Medián času do odpovědi [měsíce (95 % CI)]	0,9 (0,8, 1,4)	1,6 (1,5, 2,1)
Medián trvání odpovědi [měsíce (95 % CI)]	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
Negativní poměr MRD (95 % CI) b (%)	8,8 % (5,6 %; 13,0 %)	1,2 % (0,3 %; 3,5 %)
Poměr šancí s 95 % CI[c]	9,04 (2,53; 32,21)	
p-hodnota[d]	0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-dexamethason; Vd = lenalidomid-dexamethason; MRD = minimální reziduální choroba; CI = interval spolehlivosti; NE = není odhadnutelný.

[a] p-hodnota z Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrát testu.

[b] Z populace intent-to-treat a limitu 10^{-5}.

[c] Za použití Mantel-Haenszelova odhadu společného poměru šancí. Poměr šancí > 1 svědčí pro výhodu DRd.

[d] p-hodnota je odvozena z Fischerova exaktního testu.

Elektrofyziologie srdce

U daratumumabu jako velké bílkoviny je jen nízká pravděpodobnost přímé interakce s iontovými kanály. Účinek daratumumabu na QTc interval byl hodnocen v otevřené studii u 83 pacientů (studie GEN501) s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem po podání infuze daratumumabu (4 až 24 mg/kg). Lineární smíšené PK-DK analýzy neukázaly žádné velké zvýšení průměrné hodnoty QTcF intervalu (tj. vyšší než 20 ms) při C_{max} daratumumabu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem DARZALEX u všech podskupin pediatrické populace s mnohočetným myelomem (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozice daratumumabu v monoterapii u pacientů s mnohočetným myelomem po doporučeném podání 1 800 mg subkutánní formy přípravku DARZALEX (jednou týdně po dobu 8 týdnů, jednou za 2 týdny po dobu 16 týdnů, poté jednou měsíčně) byla studována v porovnání se 16 mg/kg intravenózního daratumumabu ve stejném dávkovacím schématu a byla prokázána noninferiorita v koprimárním cílovém parametru spočívajícím v maximálním C_{min} (3. cyklus, 1. den před další dávkou), s průměrnou hodnotou ± SD 593 ± 306 µg/ml v porovnání s 522 ± 226 µg/ml u intravenózního daratumumabu, s geometrickou průměrnou hodnotou poměru 107,93 % (90% interval spolehlivosti: 95,74-121,67).

V kombinované studii AMY3001 bylo po podání doporučené dávky 1 800 mg subkutánní formy přípravku DARZALEX (každý týden po dobu 8 týdnů, každé 2 týdny po dobu 16 týdnů, poté každý měsíc) u pacientů s AL amyloidózou maximální C_{min} (3. cyklus, 1. den před dávkou) podobné jako u mnohočetného myelomu s průměrnou hodnotou ± SD 597 ± 232 µg/ml.

Po doporučené dávce 1 800 mg přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok se od první dávky do poslední týdenní dávky (8. dávka) maximální koncentrace (C_{max}) zvýšily 4,8krát a celková expozice ($AUC_{0\text{-}7\ dní}$) se zvýšila 5,4krát. Nejvyšší minimální koncentrace se u přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok typicky pozorují na konci týdenních dávkovacích režimů jak u monoterapie, tak u kombinované terapie.

Simulované minimální koncentrace u pacientů s mnohočetným myelomem po 6 dávkách 1 800 mg přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok podávaných jednou týdně u kombinované léčby byly podobné jako u 1 800 mg přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok v monoterapii.

U pacientů s mnohočetným myelomem byla expozice daratumumabu ve studii kombinace s pomalidomidem a dexamethasonem (studie MMY3013) podobná expozici při monoterapii, s průměrnou hodnotou ± SD maximální C_{min} (3. cyklus, 1. den před dávkou) 537±277 µg/ml po podání doporučené dávky 1 800 mg subkutánní injekce přípravku DARZALEX (každý týden po dobu 8 týdnů, každé 2 týdny po dobu 16 týdnů, poté každý měsíc).

Absorpce a distribuce

Při doporučené dávce 1 800 mg je u pacientů s mnohočetným myelomem absolutní biologická dostupnost přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok 69 % s rychlostí absorpce 0,012 $hodina^{-1}$, přičemž maximální koncentrace nastává za 70 až 72 h (T_{max}). Při doporučené dávce 1 800 mg u pacientů s AL

amyloidózou nebyla absolutní biologická dostupnost odhadnuta, rychlostní konstanta absorpce byla 0,77 den^{-1} (8,31 % CV) a maximální koncentrace se objevily za 3 dny.

Pomocí modelu predikovaný odhad distribučního objemu pro centrální kompartment byl 5,25 litru (36,9 % CV) a pro periferní kompartment (V2) 3,78 litru u daratumumabu v monoterapii a modelovaná odhadovaná průměrná hodnota distribučního objemu V1 byla 4,36 l (28,0 % CV) a V2 byla 2,80 l, pokud se daratumumab podával v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem u pacientů s mnohočetným myelomem. U pacientů s AL amyloidózou je modelovaný odhadovaný zdánlivý distrubuční objem po subkutánním podání 10,8 l (3,1 % CV). Tyto výsledky naznačují, že daratumumab se primárně lokalizuje v cévním systému s omezenou distribucí do extravaskulárních tkání.

Metabolismus a eliminace

Daratumumab vykazuje farmakokinetiku závislou jak na koncentraci, tak na čase s paralelní lineární a nelineární (saturovatelnou) eliminací, která je charakteristická pro cílem zprostředkovanou clearance. Populačním farmakokinetickým modelem odhadnutá průměrná hodnota clearance daratumumabu je 4,96 ml/h (58,7 % CV) při monoterapii daratumumabem a 4,32 ml/h (43,5 % CV) pokud se daratumumab podává v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem u pacientů s mnohočetným myelomem. U pacientů s AL amyloidózou je zdánlivá clearance po subkutánním podání 210 ml/den (4,1% CV). Na modelu založená geometrická průměrná hodnota poločasu spojená s lineární eliminací je 20,4 dne (22,4 % CV) při monoterapii daratumumabem a 19,7 dne (15,3 % CV) pokud se daratumumab podával v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem u pacientů s mnohočetným myelomem a 27,5 dne (74,0 % CV) u pacientů s AL amyloidózou. Při monoterapeutickém a kombinovaném režimu se při doporučené dávce a doporučeném schématu (1 800 mg; jednou týdně po dobu 8 týdnů, každé 2 týdny 16 týdnů a pak každé 4 týdny) rovnovážného stavu dosáhne za přibližně 5 měsíců do podávání každé 4 týdny.

Za využití údajů ze studií u mnohočetného myelomu léčeného v monoterapii a kombinované terapii přípravkem DARZALEX subkutánní injekční roztok byla provedena populační farmakokinetická analýza, přičemž predikované farmakokinetické expozice jsou shrnuty v tabulce 17.

Tabulka 17: Expozice daratumumabu po podávání subkutánní formy přípravku DARZALEX (1 800 mg) nebo intravenózního daratumumabu (16 mg/kg) v monoterapii u pacientů s mnohočetným myelomem

Farmakokinetické parametry	Cykly	Subkutánní daratumumab Medián (5.; 95. percentil)	Intravenózní daratumumab Medián (5.; 95. percentil)
C_{min} (µg/ml)	1. cyklus, 1. týdenní dávka	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	2. cyklus, poslední týdenní dávka (C_{min} 1. den 3. cyklu)	563 (177; 1 063)	472 (144; 809)
C_{max} (µg/ml)	1. cyklus, 1. týdenní dávka	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	2. cyklus, poslední týdenní dávka	592 (234; 1 114)	688 (369; 1 061)
$AUC_{0\text{-}7\ dní}$ (µg/ml•den)	1. cyklus, 1. týdenní dávka	720 (293; 1 274)	1 187 (773; 1 619)
	2. cyklus, poslední týdenní dávka	4 017 (1 515; 7 564)	4 019 (1 740; 6 370)

S údaji od 211 pacientů byla provedena populační farmakokinetická analýza využívající údaje z kombinované léčby subkutánní injekcí přípravku DARZALEX u pacientů s AL amyloidózou. Při

doporučené dávce 1 800 mg byly v porovnání s pacienty s mnohočetným myelomem predikované koncentrace daratumumabu lehce vyšší, ale obecně ve shodném rozmezí.

Tabulka 18: Expozice daratumumabu po podání subkutánní formy přípravku DARZALEX (1 800 mg) u pacientů s AL amyloidózou

Farmakokinetické parametry	Cykly	Subkutánní daratumumab Medián (5.; 95. percentil)
C_{min} (µg/ml)	1. cyklus, 1. týdenní dávka	138 (86; 195)
	2. cyklus, poslední týdenní dávka (C_{min} 1. den 3. cyklu)	662 (315; 1037)
C_{max} (µg/ml)	1. cyklus, 1. týdenní dávka	151 (88; 226)
	2. cyklus, poslední týdenní dávka	729 (390; 1105)
$AUC_{0\text{-}7\ dní}$ (µg/ml•den)	1. cyklus, 1. týdenní dávka	908 (482; 1365)
	2. cyklus, poslední týdenní dávka	4855 (2562; 7522)

Zvláštní populace

Věk a pohlaví
Na základě analýz populační farmakokinetiky u pacientů (33 až 92 let) léčených monoterapií nebo různými kombinovanými terapiemi neměl věk na farmakokinetiku daratumumabu statisticky významný vliv. Na základě věku není pro pacienty žádná individualizace nutná.

Pohlaví mělo statisticky významný vliv na farmakokinetické parametry u pacientů s mnohočetným myelomem, ale nikoli u pacientů s AL amyloidózou. Byla pozorována lehce vyšší expozice u žen než u mužů, nicméně tento rozdíl v expozici se nepovažuje za klinicky významný. Na základě pohlaví není pro pacienty žádná individualizace nutná.

Porucha funkce ledvin
Formální studie subkutánní formy přípravku DARZALEX u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny. Analýzy populační farmakokinetiky byly provedeny na základě údajů o stávajících renálních funkcí u pacientů s mnohočetným myelomem léčených subkutánní formou přípravku DARZALEX v monoterapii nebo v rámci různých kombinovaných terapií u pacientů s mnohočetným myelomem nebo AL amyloidózou. Mezi pacienty s poruchou funkce ledvin a pacienty s normální funkcí ledvin nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v expozici daratumumabu.

Porucha funkce jater
Formální studie subkutánní formy přípravku DARZALEX u pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny.
Analýzy populační farmakokinetiky byly provedeny u pacientů s mnohočetným myelomem léčených subkutánní formou přípravku DARZALEX v monoterapii nebo v různých kombinovaných terapiích u pacientů s mnohočetným myelomem nebo AL amyloidózou. Mezi pacienty s normální funkcí jater a lehkou poruchou funkce jater nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v expozici daratumumabu. Pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater bylo velmi málo, takže nebylo možno pro tyto populace učinit smysluplné závěry.

Rasa
Na základě populačních farmakokinetických analýz u pacientů léčených buď subkutánní formou přípravku DARZALEX v monoterapii, nebo v různých kombinovaných terapiích, byla expozice daratumumabu mezi rasami podobná.

Tělesná hmotnost
Podávání fixní dávky subkutánní formy přípravku DARZALEX 1 800 mg v monoterapii vedlo k dosažení odpovídající expozice u všech podskupin podle tělesné hmotnosti. U pacientů s mnohočetným myelomem byla průměrná hodnota C_{min} 1. dne 3. cyklu u podskupiny s nižší tělesnou hmotností (≤65 kg) o 60 % vyšší a u podskupiny s vyšší tělesnou hmotností (> 85 kg) o 12 % nižší než u podskupiny léčené intravenózním daratumumabem. U některých pacientů s tělesnou hmotností >120 kg byla pozorována nižší expozice, což může vést k nižší účinnosti. Toto pozorování je však založeno na omezeném počtu pacientů.

U pacientů s AL amyloidózou nebyly mezi tělesnými hmotnostmi pozorovány žádné významné rozdíly v C_{min}.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické údaje byly odvozeny ze studií daratumumabu na šimpanzích a se zástupnou protilátkou proti CD38 na opicích Cynomolgus. Testy chronické toxicity nebyly provedeny.

Studie na zvířatech hodnotící kancerogenní potenciál daratumumabu nebyly provedeny.

Studie na zvířatech hodnotící potenciální účinky daratumumabu na reprodukci nebo vývoj nebo stanovující potenciální účinky na fertilitu u samců nebo samic nebyly provedeny.

U rekombinantní vorhyaluronidasy alfa nebyly žádné studie kancerogenity, genotoxicity ani fertility provedeny. U opic, kterým se podávalo 22 000 U/kg/týden subkutánně (12násobek lidské dávky) po dobu 39 týdnů, nebyly pozorovány žádné účinky na reprodukční tkáně a funkce a žádná systémová expozice hyaluronidase. Jelikož je hyaluronidasa rekombinantní formou endogenní vorhyaluronidasy alfa, žádná kancerogenita, mutageneze ani účinky na fertilitu se nepředpokládají.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Vorhyaluronidasa alfa (rHuPH20)
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Methionin
Polysorbát 20
Sorbitol (E 420)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být použit s jinými materiály s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky.

Během doby použitelnosti lze přípravek v neporušených injekčních lahvičkách uchovávat při pokojové teplotě (≤ 30 °C) po jedno období trvající až 24 hodin. Jakmile se přípravek vyjme z chladničky, nesmí se do chladničky vrátit (viz bod 6.6).

Připravená injekční stříkačka

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla u injekční stříkačky prokázána po dobu 24 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C - 8 °C) a následně ne více než 12 hodin při teplotě 15 °C - 25 °C a okolním světle. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, se přípravek musí použít okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání otevřeného léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

15 ml roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerní zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem obsahující 1 800 mg daratumumabu. Velikost balení je 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek DARZALEX subkutánní injekční roztok je určen pouze k jednorázovému použití a je připraven k použití.

Přípravek DARZALEX subkutánní injekční roztok musí být čirý až opaleskující a bezbarvý až žlutý roztok. Nepoužívejte jej, pokud jsou přítomny neprůhledné částice, změna barvy nebo jiné cizí částice.

Přípravek DARZALEX subkutánní injekční roztok je kompatibilní s polypropylenovým nebo polyethylenovým materiálem injekční stříkačky; polypropylenovými, polyethylenovými nebo polyvinylchloridovými (PVC) subkutánními infuzními soupravami a převodními a injekčními jehlami z nerezové oceli.

Neotevřená injekční lahvička

Injekční lahvičku s přípravkem DARZALEX subkutánní injekční roztok vyjměte z chladničky (2 °C - 8 °C) a nechejte ji ohřát na pokojovou teplotu (≤ 30 °C). Nepropíchnutou injekční lahvičku lze uchovávat při pokojové teplotě a okolním světle maximálně 24 hodin v původní papírové krabičce, aby byla chráněna před světlem. Chraňte před přímým slunečním světlem. Neprotřepávejte.

Připravená injekční stříkačka

Injekční stříkačku určenou k podání přípravku připravujte za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Jakmile se přípravek DARZALEX subkutánní injekční roztok přenese z injekční lahvičky do injekční stříkačky, uchovávejte jej v chladničce po dobu maximálně 24 hodin a následně až 12 hodin při

teplotě 15 °C - 25 °C a okolním světle (viz bod 6.3). Pokud se přípravek uchovává v chladničce, nechejte před podáním roztok dosáhnout okolní teploty.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/16/1101/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. května 2016
Datum posledního prodloužení registrace: 6. ledna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

02/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.