

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DARZALEX 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje daratumumabum 100 mg (daratumumabum 20 mg v ml).
Jedna 20ml injekční lahvička obsahuje daratumumabum 400 mg (daratumumabum 20 mg v ml).

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

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 5ml injekční lahvička přípravku DARZALEX obsahuje 0,4 mmol (9,3 mg) sodíku, jedna 20ml injekční lahvička přípravku DARZALEX obsahuje 1,6 mmol (37,3 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.
Roztok je bezbarvý až žlutý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek DARZALEX je indikován

- v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo s bortezumibem, melfalanem a prednisonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u kterých není vhodná autologní transplantace kmenových buněk.
- v kombinaci s bortezumibem, 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 bortezumibem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň jednu předcházející terapii.
- v monoterapii 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.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek DARZALEX má podávat zdravotnický pracovník v podmínkách, kde je dostupné vybavení pro resuscitaci.

Z důvodu omezení rizika vzniku reakcí souvisejících s infuzí (IRR - Infusion related reactions) daratumumabu je nutno před a po infuzi podat náležitou medikaci. Viz níže „Doporučená souběžná medikace“, „Zvládnutí reakcí souvisejících s infuzí“ a bod 4.4.

Dávkování

Dávkovací schéma v kombinaci s lenalidomidem (4týdenní cyklus) a v monoterapii:

Doporučená dávka přípravku DARZALEX je 16 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jako intravenózní infuze podle následujícího dávkovacího schématu v tabulce 1.

Tabulka 1: Dávkovací schéma přípravku DARZALEX v kombinaci s lenalidomidem (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

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

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

Doporučená dávka je 16 mg/kg tělesné hmotnosti přípravku DARZALEX podaného ve formě intravenózní infuze podle následujícího schématu uvedeného 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 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 je 16 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jako intravenózní infuze podle následujícího dávkovacího schématu uvedeného 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

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

Dávkovací schéma v kombinaci s bortezomibem (3týdenní cyklus):

Doporučená dávka přípravku DARZALEX je 16 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jako intravenózní infuze podle následujícího dávkovacího schématu v tabulce 4.

Tabulka 4: Dávkovací schéma přípravku DARZALEX v kombinaci s bortezomibem (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 progresu 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

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

Infuzní rychlosti

Po nařazení se infuze přípravku DARZALEX musí podat intravenózně příslušnou počáteční infuzní rychlostí, jak je uvedeno v tabulce 5 níže. Postupné zvyšování infuzní rychlosti je možné zvážit, pouze pokud nedošlo k reakcím souvisejícím s infuzí.

K usnadnění podávání lze první dávku 16 mg/kg předepsanou v 1. týdnu rozdělit do dvou po sobě jdoucích dní, tj. 8 mg/kg 1. den a 8 mg/kg 2. den, viz tabulka 5 dále.

Tabulka 5: Infuzní rychlosti podávání přípravku DARZALEX (16 mg/kg)

| | Diluční objem | Počáteční rychlost (první hodina) | Zvýšení rychlosti ^a | Maximální rychlost |
|--|---------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| Infuze v 1. týdnu | | | | |
| <i>1. možnost (infuze v jedné dávce)</i> | | | | |
| 1. den v 1. týdnu (16 mg/kg) | 1 000 ml | 50 ml/hod | 50 ml/hod každou hodinu | 200 ml/hod |
| <i>2. možnost (infuze v rozdělené dávce)</i> | | | | |
| 1. den v 1. týdnu (8 mg/kg) | 500 ml | 50 ml/hod | 50 ml/hod každou hodinu | 200 ml/hod |
| 2. den v 1. týdnu (8 mg/kg) | 500 ml | 50 ml/hod | 50 ml/hod každou hodinu | 200 ml/hod |
| Infuze (16 mg/kg) ve 2. týdnu^b | 500 ml | 50 ml/hod | 50 ml/hod každou hodinu | 200 ml/hod |
| Následné (od 3. týdne dál, 16 mg/kg) infuze^b | 500 ml | 100 ml/hod | 50 ml/hod každou hodinu | 200 ml/hod |

^a Postupné zvyšování infuzní rychlosti lze zvážit, pouze pokud nedošlo k reakcím souvisejícím s infuzí.

^b Diluční objem 500 ml pro dávku 16 mg/ml lze použít, pouze pokud v předchozím týdnu nebyly zaznamenány reakce spojené s podáváním infuze. Pokud toto není splněno, použijte diluční objem 1 000 ml.

^c Upravenou počáteční rychlost (100 ml/hodinu) lze u následných infuzí (t.j. od 3. týdne dál) lze použít pouze v případě, že při předchozích infuzích nebyly zaznamenány reakce spojené s podáváním infuze. V opačném případě se nadále postupuje podle pokynů uvedených v tabulce pro rychlost infuze ve 2. týdnu.

Zvládnutí reakcí souvisejících s infuzí

Před léčbou přípravkem DARZALEX má být ke snížení rizika vzniku reakcí souvisejících s infuzí podána premedikace.

Při výskytu reakce související s infuzí jakéhokoli stupně/závažnosti infuzi přípravku DARZALEX ihned přerušete a řešte příznaky.

Zvládnutí reakce související s infuzí může dále vyžadovat snížení rychlosti infuze nebo ukončení léčby přípravkem DARZALEX jak je popsáno dále (viz bod 4.4).

- Stupeň 1 až 2 (mírné až středně závažné): jakmile odezní příznaky reakce související s infuzí, obnovte infuzi maximálně poloviční rychlostí, než při které reakce související s infuzí vznikla. Pokud se u pacienta neobjeví žádné další příznaky reakce související s infuzí, lze pokračovat ve zvyšování rychlosti infuze dle klinicky příslušných hodnot a intervalů až do maximální rychlosti 200 ml/hodinu (tabulka 5).
- Stupeň 3 (závažné): jakmile odezní příznaky reakce související s infuzí, zvažte obnovení infuze maximálně poloviční rychlostí, než při které reakce vznikla. Pokud se u pacienta další příznaky neobjeví, lze pokračovat ve zvyšování rychlosti infuze dle příslušných hodnot a intervalů (tabulka 5). Při opětovném výskytu příznaků stupně 3 výše uvedený postup opakujte. Pokud se potřetí vyskytnou příznaky reakce související s infuzí stupně ≥ 3 nebo vyšší, přípravek DARZALEX vysad'te natrvalo.
- Stupeň 4 (život ohrožující): léčbu přípravkem DARZALEX natrvalo vysad'te.

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.

Doporučená souběžná medikace

Předinfuzní medikace

Přibližně 1-3 hodiny před každou infuzí přípravku DARZALEX má být všem pacientům podána medikace ke snížení rizika vzniku reakcí souvisejících s infuzí, a to následujícím způsobem:

- Kortikosteroid (dlouhodobě nebo střednědobě působící)
 - Monoterapie:
Methylprednisolon 100 mg, nebo ekvivalent, podaný intravenózně. Po druhé infuzi je možné dávku kortikosteroidu snížit (perorální nebo intravenózní methylprednisolon 60 mg).
 - Kombinovaná terapie:
Dexamethason 20 mg (nebo ekvivalent), podaný před každou infuzí přípravku DARZALEX. Pokud je kortikosteroidem základního režimu dexamethason, bude místo toho jako premedikace ve dnech infuze přípravku DARZALEX sloužit léčba dexamethasonem (viz bod 5.1).
Dexamethason se podává intravenózně před první infuzí přípravku DARZALEX, před následujícími infuzemi lze zvážit perorální podání. Pokud ve dnech, kdy se podávají infuze přípravku DARZALEX, pacient dostal jako premedikaci dexamethason, nemají se používat žádné další kortikosteroidy specifické pro základní režim (např. prednison).
- Antipyretika (perorální paracetamol 650 až 1000 mg)
- Antihistaminikum (perorální nebo intravenózní difenhydramin 25 až 50 mg nebo ekvivalent).

Poinfuzní medikace

Poinfuzní medikace 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 infuzích.

Kombinovaná terapie:

Zvažte podání nízkodávkového perorálního methylprednisolonu (≤ 20 mg) nebo ekvivalentu den po infuzi přípravku DARZALEX. Nicméně jestliže je den po infuzi přípravku DARZALEX podán základním léčebným režimem určený kortikosteroid (např. dexamethason, prednison), další poinfuzní medikace nemusí být nutná (viz bod 5.1).

U pacientů s chronickým obstrukčním plicním onemocněním v anamnéze má být navíc zvaženo použití poinfuzní medikace zahrnující krátkodobě a dlouhodobě působící bronchodilatancia a inhalační kortikosteroidy. Pokud se u pacienta po prvních čtyřech infuzích neobjeví žádné velké reakce související s infuzí, je možno tuto inhalační poinfuzní léčbu 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 dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné formální studie s daratumumabem. Na základě populačních analýz farmakokinetiky není u pacientů s poruchou funkce jater úprava dávkování nutná (viz bod 5.2).

Starší pacienti

Úpravy dávků 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 (viz bod 5.1).

Způsob podání

Přípravek DARZALEX je určen k intravenóznímu podání. Podává se jako intravenózní infuze po naředění roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9% roztok). Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

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

Reakce související s infuzí

Přípravek DARZALEX může vyvolat závažné reakce související s infuzí (IRR), včetně anafylaktických reakcí (viz bod 4.8).

Během podávání infuze je nutno všechny pacienty sledovat s ohledem na IRR. U pacientů, u kterých se vyskytne IRR jakéhokoli stupně, pokračujte ve sledování po infuzi dokud příznaky nevymizí.

V klinických hodnoceních IRR byly hlášeny u přibližně poloviny pacientů léčených přípravkem DARZALEX.

Většina reakcí souvisejících s infuzí se objevila během první infuze a byla stupně 1-2 (viz bod 4.8). Čtyři procenta pacientů mělo reakci související s infuzí při více než jedné infuzi. Objevily se závažné reakce včetně bronchospasmu, hypoxie, dyspnoe, hypertenze, laryngeálního edému a plicního edému. Příznaky převážně zahrnovaly ($\geq 5\%$) nosní kongesci, kašel, podráždění v hrdle, zimnici, zvracení a nauzeu. Méně časté hlášené příznaky byly sípání, alergická rinitida, pyrexie, hrudní diskomfort, pruritus a hypotenze (viz bod 4.8).

Aby se snížilo riziko reakcí souvisejících s infuzí, mají být pacienti před léčbou přípravkem DARZALEX premedikováni antihistaminiky, antipyretiky a kortikosteroidy. Při reakci související s infuzí jakékoli závažnosti je nutno infuzi přípravku DARZALEX přerušit a podle potřeby při reakcích souvisejících s infuzí zahájit lékařská/podpurná opatření. U pacientů s IRR stupně 1, 2 nebo 3 je nutno při obnovování infuze snížit infuzní rychlost. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo život ohrožující (stupeň 4) reakce související s infuzí, je nutno ihned zahájit příslušnou bezodkladnou resuscitaci. Léčbu přípravkem DARZALEX je nutno ihned a natrvalo ukončit (viz body 4.2 a 4.3).

Aby se snížilo riziko pozdních reakcí souvisejících s infuzí, mají být všem pacientům po infuzích přípravku DARZALEX podány perorální kortikosteroidy. U pacientů s chronickým obstrukčním plicním onemocněním v anamnéze má být navíc zváženo použití poinfuzní medikace (např. inhalační kortikosteroidy, krátkodobě a dlouhodobě působící bronchodilatancia), jako součást profylaxe respiračních komplikací, které se mohou objevit (viz bod 4.2).

Neutropenie/Trombocytopenie

Přípravek DARZALEX může prohlubovat neutropenii a trombocytopenii vyvolanou základní terapií (viz bod 4.8).

Během léčby sledujte pravidelně krevní obraz podle předepsaných informací výrobce základních terapií. Pacienty s neutropenií sledujte ohledně příznaků infekce. Prodloužení intervalu mezi dávkami přípravku DARZALEX může být nutné k obnově hodnot krevního obrazu. Snížení dávky přípravku DARZALEX se nedoporučuje. Měla by být rovněž zvážena možnost podpurné 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 poslední infuzi 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 nezkřížená AB0/Rh 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 progresu onemocnění u některých pacientů s myelomem vylučujícím IgG kappa protein.

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 DARZALEX 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 přerušete a zahajete 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.

Pomocné látky

Jedna 5ml injekční lahvička přípravku DARZALEX obsahuje 0,4 mmol (9,3 mg) sodíku, jedna 20ml injekční lahvička přípravku DARZALEX obsahuje 1,6 mmol (37,3 mg) sodíku. To odpovídá 0,46 %, respektive a 1,86 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Sledovatelnost

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

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 IgG1 κ , 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 ovlivňuje enzymy metabolizující léky.

Zhodnocení klinické farmakokinetiky daratumumabu v kombinaci s lenalidomidem, pomalidomidu, thalidomidu, bortezomibu a dexamethasonu 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 dithiotreitem (DTT), který 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 zvažena 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 po dobu 3 měsíců po ukončení léčby daratumumabem.

Těhotenství

K vyhodnocení rizik spojených s používáním daratumumabu během těhotenství nejsou k dispozici žádné údaje získané na lidech nebo zvířatech. Je známo, že monoklonální protilátky IgG1 po prvním trimestru těhotenství prostupují placentou. Proto se daratumumab nemá během těhotenství používat, ledaže by předpokládaný přínos léčby pro ženu převažoval nad potenciálními riziky pro plod. Pokud pacientka v průběhu používání tohoto léku otěhotní, je nutno ji informovat o potenciálních rizicích pro plod.

Kojení

Není známo, zda se daratumumab vylučuje do lidského nebo zvířecího mléka.

Mateřské IgG se do lidského mateřského mléka vylučují, nicméně do oběhu novorozence nebo kojence v podstatných množstvích nevstupují, protože jsou degradovány v gastrointestinálním traktu a neabsorbují se.

Účinek daratumumabu na novorozence nebo kojence není znám. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení a nebo přerušit léčbu přípravkem 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 ($\geq 20\%$) byly reakce spojené s infuzí, únava, nauzea, průjem, zácpa, horečka, dušnost, kašel, neutropenie, trombocytopenie, anemie, periferní edémy, asténie, periferní sensorická neuropatie a infekce horních cest dýchacích. Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly pneumonii, bronchitidu, infekci horních cest dýchacích, plicní edém, chřipku, horečku, dehydrataci, průjem a fibrilace síní.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 6 shrnuje nežádoucí účinky, které se objevily u pacientů léčených přípravkem DARZALEX. Tyto údaje zohledňují informace získané při podání přípravku DARZALEX (16 mg/kg) 2066 pacientům s mnohočetným myelomem, včetně 1910 pacientů, kteří dostávali přípravek DARZALEX v kombinaci se základními režimy, a 156 pacientů, kteří přípravek DARZALEX dostávali v monoterapii. Rovněž byly zahrnuty nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh.

Ve studii MMY3006 byl v porovnání s ramenem léčeným VTd a s těmi, kteří dokončili mobilizaci, počet přibývajících buněk CD34+ v rameni léčeném D-VTd číselně nižší (medián: D-VTd: $6,3 \times 10^6/\text{kg}$; VTd $8,9 \times 10^6/\text{kg}$), v porovnání s pacienty ve skupině léčené VTd dostávalo více pacientů v rameni léčeném D-VTd plerixafor (D-VTd: 21,7 %; VTd: 7,9 %). Míry přijetí transplantátu a rekonstituce krvetvorby byly u transplantovaných subjektů v ramenech léčených D-VTd a léčených VTd podobné (D-VTd: 99,8 %; VTd: 99,6 %; měřeno podle obnovy neutrofilů $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$, leukocytů $> 1,0 \times 10^9/\text{l}$ a krevních destiček $> 50 \times 10^9/\text{l}$ bez transfuze).

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

Tabulka 6: Nežádoucí účinky u pacientů s mnohočetným myelomem léčených přípravkem DARZALEX v dávce 16 mg/kg

| Třídy orgánových systémů | Nežádoucí účinek | Četnost | Incidence (%) | |
|--|---|-------------|----------------|------------|
| | | | Všechny stupně | Stupeň 3-4 |
| Infekce a infestace | Pneumonie ⁺ | Velmi časté | 16 | 10 |
| | Bronchitida ^a | | 17 | 2 |
| | Infekce horních dýchacích cest ^a | | 41 | 3 |
| | Infekce močových cest | Časté | 8 | 1 |
| | Chřipka | | 5 | 1* |
| | Reaktivace viru hepatitidy B ^b | Méně časté | - | - |
| Poruchy krve a lymfatického systému | Neutropenie ^a | Velmi časté | 45 | 39 |
| | Trombocytopenie ^a | | 31 | 19 |
| | Anemie ^a | | 27 | 12 |
| | Lymfopenie ^a | | 14 | 11 |
| | Leukopenie ^a | | 12 | 6 |
| Poruchy imunitního systému | Anafylaktická reakce ^b | Vzácné | - | - |
| Poruchy metabolismu a výživy | Snížení chuti k jídlu | Velmi časté | 12 | 1 |
| | Hyperglykémie | Časté | 7 | 3 |
| | Hypokalcemie | | 6 | 1 |
| | Dehydratace | | 3 | 1* |
| Poruchy nervového systému | Periferní sensorická neuropatie | Velmi časté | 32 | 3 |
| | Parestezie | | 11 | < 1 |
| | Bolest hlavy | | 12 | < 1* |
| Srdeční poruchy | Atriální fibrilace | Časté | 4 | 1 |
| Cévní poruchy | Hypertenze ^a | Velmi časté | 10 | 5 |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Kašel ^a | Velmi časté | 25 | < 1* |
| | Dyspnoe ^a | | 21 | 3 |
| | Plicní edém ^a | Časté | 1 | < 1 |
| Gastrointestinální poruchy | Průjem | Velmi časté | 32 | 4 |
| | Zácpa | | 33 | 1 |
| | Nauzea | | 26 | 2* |
| | Zvracení | | 16 | 1* |
| | Pankreatitida ^a | Časté | 1 | 1 |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Bolest zad | Velmi časté | 19 | 2 |
| | Svalové spasmy | | 14 | < 1* |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Únava | Velmi časté | 26 | 4 |
| | Periferní otoky ^a | | 26 | 1 |
| | Horečka | | 23 | 2 |
| | Asténie | | 21 | 2 |
| | Zimnice | Časté | 9 | < 1* |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | Reakce související s infuzí ^c | Velmi časté | 40 | 4 |

* Žádný stupeň 4

^a Označuje seskupení pojmů

^b Nežádoucí účinek zjištěný po registraci

Reakce související s infuzí zahrnují stavy, které byly zkoušejícími lékaři označené jako související s infuzí, viz níže.

Reakce související s infuzí

V klinických studiích (monoterapie a kombinovaná léčba; n = 2066) byla incidence reakcí souvisejících s infuzí všech stupňů 37 % ve spojení s první infuzí (16 mg/kg, 1. týden) přípravku DARZALEX, 2 % ve spojení s infuzí ve 2. týdnu a kumulativně 6 % ve spojení s následnými infuzemi. U méně než 1 % pacientů byly zaznamenány reakce související s infuzí 3./4. stupně ve 2. týdnu a v následných infuzích.

Medián doby nástupu těchto reakcí byl 1,5 hodin (rozmezí 0 až 72,8 hodin). Incidence úprav infuzí kvůli těmto reakcím byla 36 %. Mediány trvání infuzí dávky 16 mg/kg v 1. týdnu, ve 2. týdnu a následné infuze byly přibližně 7, 4 a 3 hodiny.

Těžké reakce související s infuzí zahrnovaly bronchospasmus, dušnost, otok hrtanu, plicní edém, hypoxii a hypertenzi. Jiné nežádoucí reakce související s infuzí zahrnovaly nosní kongesci, kašel, zimnici, podráždění v krku, zvracení a nauzeu (viz bod 4.4).

Pokud bylo podávání přípravku DARZALEX přerušeno při ASCT (studie MMY3006) po medián doby 3,75 (rozmezí: 2,4; 6,9) měsíce, byla při první infuzi po ASCT incidence reakcí souvisejících s infuzí při opětovném nasazení přípravku DARZALEX 11 %. Rychlost infuze/infuzní objem použité při opětovném nasazení přípravku byly stejné, jaké byly použity při poslední infuzi přípravku DARZALEX před přerušением kvůli ASCT. Reakce související s infuzí vyskytující se při opětovném nasazení přípravku DARZALEX po ASCT byly pokud jde o příznaky a jejich závažnost konzistentní (stupeň 3/4: <1 %) s příznaky hlášenými v předchozích studiích ve 2. týdnu nebo při následných infuzích.

Ve studii MMY1001 pacienti léčení daratumumabem v kombinaci (n=97) dostávali první dávku daratumumabu 16 mg/kg v 1. týdnu rozdělenou do dvou dnů, tj. 8 mg/kg 1. den a 8 mg/kg 2. den. Incidence reakcí souvisejících s infuzí jakéhokoli stupně byla 42 %, přičemž 36 % pacientů mělo reakce související s infuzí 1. den v 1. týdnu, 4 % 2. den v 1. týdnu a 8 % při následných infuzích. Medián doby do nástupu reakce byl 1,8 hodiny (rozmezí: 0,1 až 5,4 hodiny). Incidence přerušení infuze v důsledku reakce byla 30 %. Medián trvání infuzí byl 4,2 hodiny 1. den v 1. týdnu, 4,2 hodiny 2. den v 1. týdnu a 3,4 hodiny při následných infuzích.

Infekce

U pacientů léčených přípravkem DARZALEX v kombinované terapii byly infekce stupně 3 nebo 4 hlášeny následovně:

Studie s relabovanými/refrakterními pacienty: DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 27 %, Rd: 23 %; DPd: 28 %

Studie s nově diagnostikovanými pacienty: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22 %, VTd: 20 %.

Pneumonie byla nejčastěji hlášenou závažnou (stupeň 3 a 4) infekcí v těchto studiích. Ve studiích s aktivním komparátorem byla mezi režimy obsahujícími přípravky DARZALEX a kontrolními skupinami ukončení léčby v důsledku infekcí (1 až 4 %) a fatálních infekcí obecně zřídka a vyrovnaná. K fatálním infekcím primárně došlo v důsledku pneumonie a sepse.

Klíč: D=daratumumab; Vd=bortezomib-dexamethason; Rd=lenalidomid-dexamethason; Pd=pomalidomid-dexamethason; VMP=bortezomib-melfalan-prednizon; VTd=bortezomib-thalidomid-dexamethason.

Hemolýza

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

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).

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

Z klinických studií nejsou s předávkováním žádné zkušenosti. V klinické studii se intravenózně podávaly dávky až 24 mg/kg.

Léčba

Proti předávkování daratumumabu není známo žádné specifické antidotum. Při předávkování je nutno pacienta sledovat s ohledem na známky a příznaky nežádoucích účinků, přičemž se ihned musí zavést příslušná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01XC24

Mechanismus účinku

Daratumumab je lidská monoklonální protilátka (mAb) IgG1 κ , která se váže na protein CD38 exprimovaný ve velkém množství na povrchu nádorových buněk mnohočetného myelomu a v různých množstvích i 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 zabijáci) 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

Pacienti léčení daratumumabem v monoterapii (n=199) a v kombinované terapii (n=1051) byli v mnoha časových bodech během léčby a až 8 týdnů po skončení léčby hodnoceni z hlediska tvorby antiterapeutických protilátek (anti-therapeutic antibody - ATA) proti daratumumabu. Po zahájení léčby daratumumabem nebyl žádný pacient v monoterapii a 2 pacienti z 1051 léčených kombinovanou terapií testováni s pozitivním výsledkem na protilátky proti daratumumabu; u 1 pacienta v kombinované terapii se vyvinuly přechodné neutralizační protilátky proti daratumumabu. Nicméně použitý test má limitace v detekci protilátek proti daratumumabu v přítomnosti vysokých koncentrací daratumumabu. Z tohoto důvodu nemusí být výskyt protilátek tímto testem spolehlivě stanoven.

Klinická účinnost a bezpečnost

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom

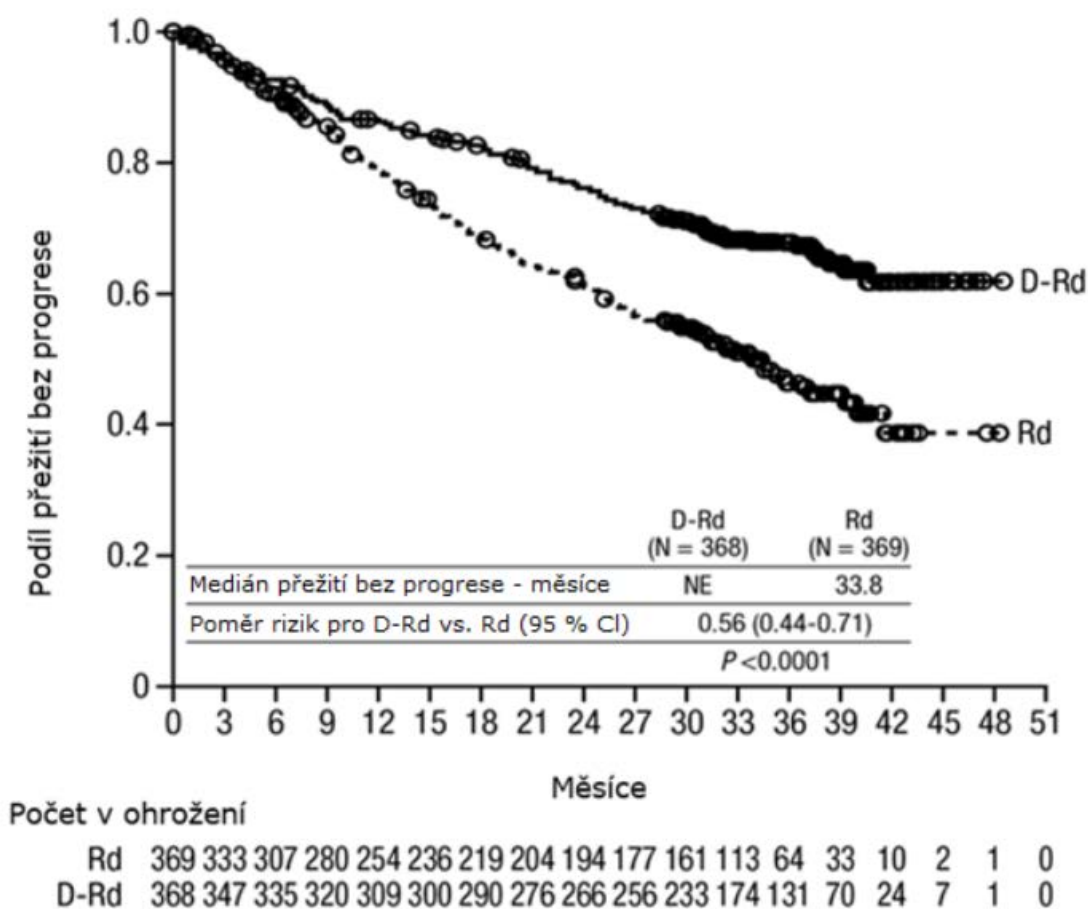
Kombinovaná léčba lenalidomidem a dexamethasonem u pacientů, u kterých není vhodná autologní transplantace kmenových buněk:

Studie MMY3008, otevřená, randomizovaná, aktivním komparátorem kontrolovaná studie fáze III porovnávala u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem léčbu přípravkem DARZALEX 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 hmotosti [BMI] <18,5). Ve dnech infuze přípravku DARZALEX byla jako premedikace před infuzí podávána dávka dexamethasonu. Úpravy dávkování lenalidomidu a dexamethasonu byly prováděny podle informací o přípravku poskytnutých výrobcem. Léčba v obou ramenech pokračovala do progresse 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 progresse onemocnění (PFS) na základě kritérií International Myeloma Working Group (IMWG).

Studie MMY3008 prokázala zlepšení přežití bez progresse onemocnění (PFS) 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 progresse onemocnění nebo úmrtí. Výsledky aktualizované analýzy PFS přibližně 9 měsíců po původním klinickém ukončení nadále ukazují zlepšení PFS u pacientů v rameni DRd v porovnání s ramenem Rd. Mediánu PFS nebylo v rameni DRd dosaženo a v rameni Rd byl 33,8 měsíce (HR=0,56; 95% interval spolehlivosti: 0,44, 0,71; $p < 0,0001$).

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka PFS ve studii MMY3008



V tabulce 7 níže jsou uvedeny dodatečné výsledky účinnosti ze studie MMY3008.

Tabulka 7: 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 negativy 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-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 Použito se Mantel-Haenszelova odhadu běžného poměru šancí pro stratifikované 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).

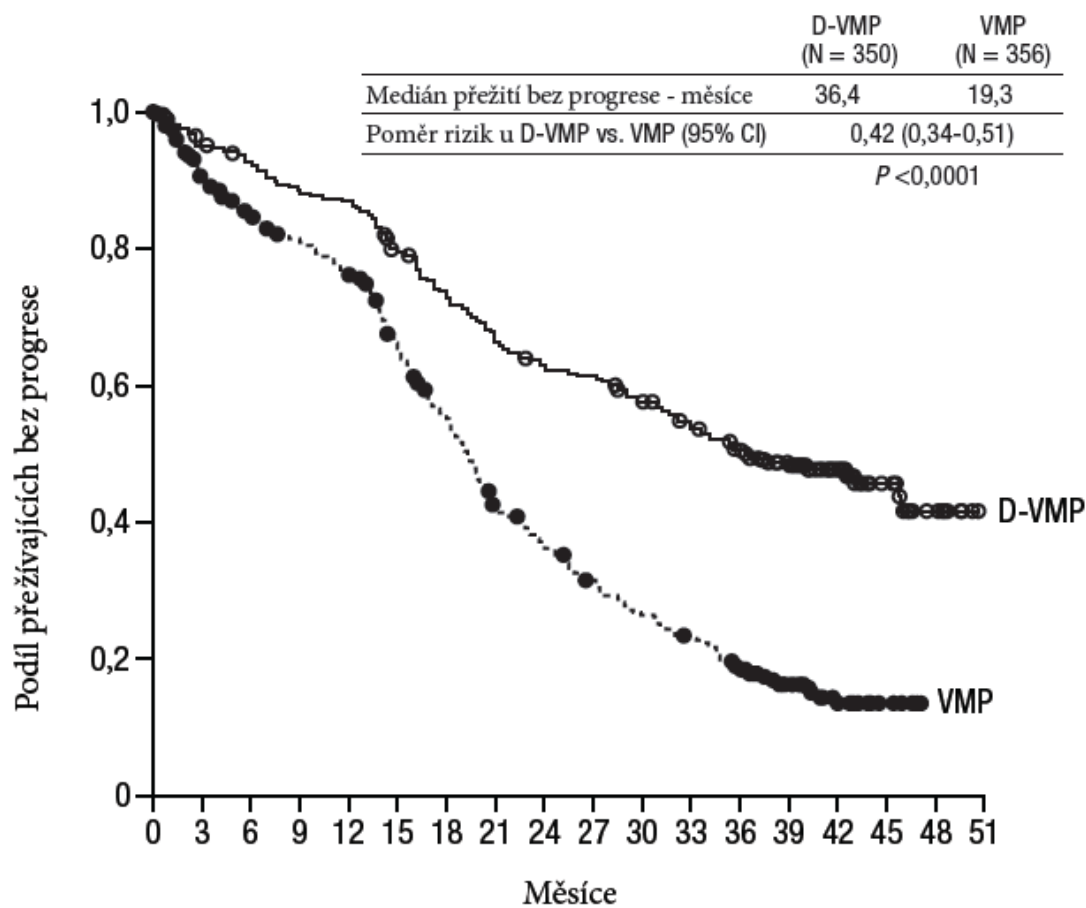
Kombinovaná léčba bortezomibem, melfalanem a prednisonem (VMP) u pacientů, u kterých není vhodná autologní transplantace kmenových buněk:

Studie MMY3007, otevřená, randomizovaná, aktivním komparátorem kontrolovaná studie fáze III porovnávala léčbu přípravkem DARZALEX 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 (s.c.) injekcí v dávce 1,3 mg/m² 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/m² a prednison v dávce 60 mg/m² byly podávány perorálně 1 až 4. den devíti 6týdenních cyklů (cykly 1 až 9). Léčba přípravkem DARZALEX pokračovala do progresse 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 léčebnými 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 % případech, 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 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 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 progresse onemocnění nebo úmrtí.

Obrázek 2: Kaplan-Meierova křivka PFS ve studii MMY3007

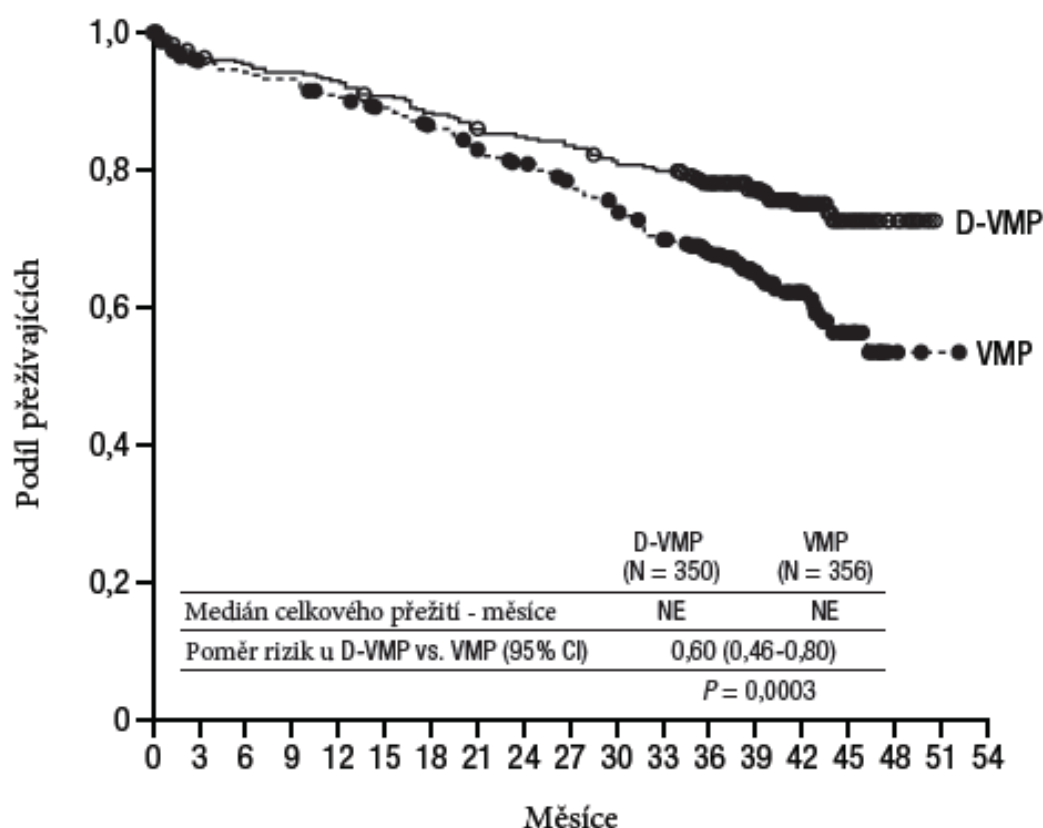


Počet pacientů v ohrožení

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

Po mediánu sledování 40 měsíců prokázala D-VMP výhodu v celkovém přežití (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. Mediánu OS nebylo ani v jednom rameni dosaženo.

Obrázek 3: Kaplan-Meierova křivka OS ve studii MMY3007



Počet pacientů v ohrožení

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|
| VMP | 356 | 331 | 325 | 322 | 312 | 302 | 292 | 278 | 269 | 257 | 242 | 226 | 198 | 132 | 73 | 27 | 3 | 1 | 0 |
| D-VMP | 350 | 330 | 327 | 322 | 318 | 309 | 301 | 292 | 288 | 283 | 275 | 270 | 248 | 171 | 97 | 40 | 12 | 0 | 0 |

Další výsledky účinnosti ze studie MMY3007 jsou uvedeny v tabulce 8 níže.

Tabulka 8: 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 negativy 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 přípravkem DARZALEX v kombinaci s D-VMPa 0,82 měsíce (rozmezí: 0,7 až 12,6 měsíce) ve

skupině léčené 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 (míra 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 přípravkem DARZALEX 16 mg/kg v kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem (D-VTd) s léčbou bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem (VTd) u pacientů s nově diagnostikovaným 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/m² 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 přípravku DARZALEX se dávka dexamethasonu podávala intravenózně jako premedikace před infuzí. 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 přežití bez progresse onemocnění (PFS).

Tabulka 9: 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 negativy 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 negativy 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 %) | |
| Míra 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.

Výsledky analýzy PFS cenzorováním pacientů, kteří byli randomizováni k udržování daratumumabem při druhé randomizaci, k datu druhé randomizace ukázaly HR = 0,50; 95% CI: 0,34; 0,75; p = 0,0005.

Relabující/refrakterní mnohočetný myelom

Monoterapie:

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku DARZALEX 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 progresu onemocnění 106 pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem 16 mg/kg přípravku DARZALEX. 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 (autologous stem cell transplantation - 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 10 níže jsou uvedeny výsledky účinnosti předem plánované předběžné analýzy založené na vyhodnocení nezávislou posudkovou komisí.

Tabulka 10: Výsledky účinnosti vyhodnocené nezávislou posudkovou komisí ve studii MMY2002

| Kritérium účinnosti | DARZALEX 16 mg/kg n = 106 |
|--|------------------------------|
| Celkový výskyt odpovědi ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] | 31 (29,2) |
| 95% CI (%) | (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 byla podobná bez ohledu na typ předchozí léčby myelomu.

Při aktualizaci výsledků přežití s mediánem trvání doby následného sledování 14,7 měsíce byl medián celkového přežití (OS) 17,5 měsíce (95% interval spolehlivosti: 13,7; nelze určit).

Ve studii GEN501 dostávalo do progresu onemocnění 42 pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem přípravek DARZALEX 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 inhibitory 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:

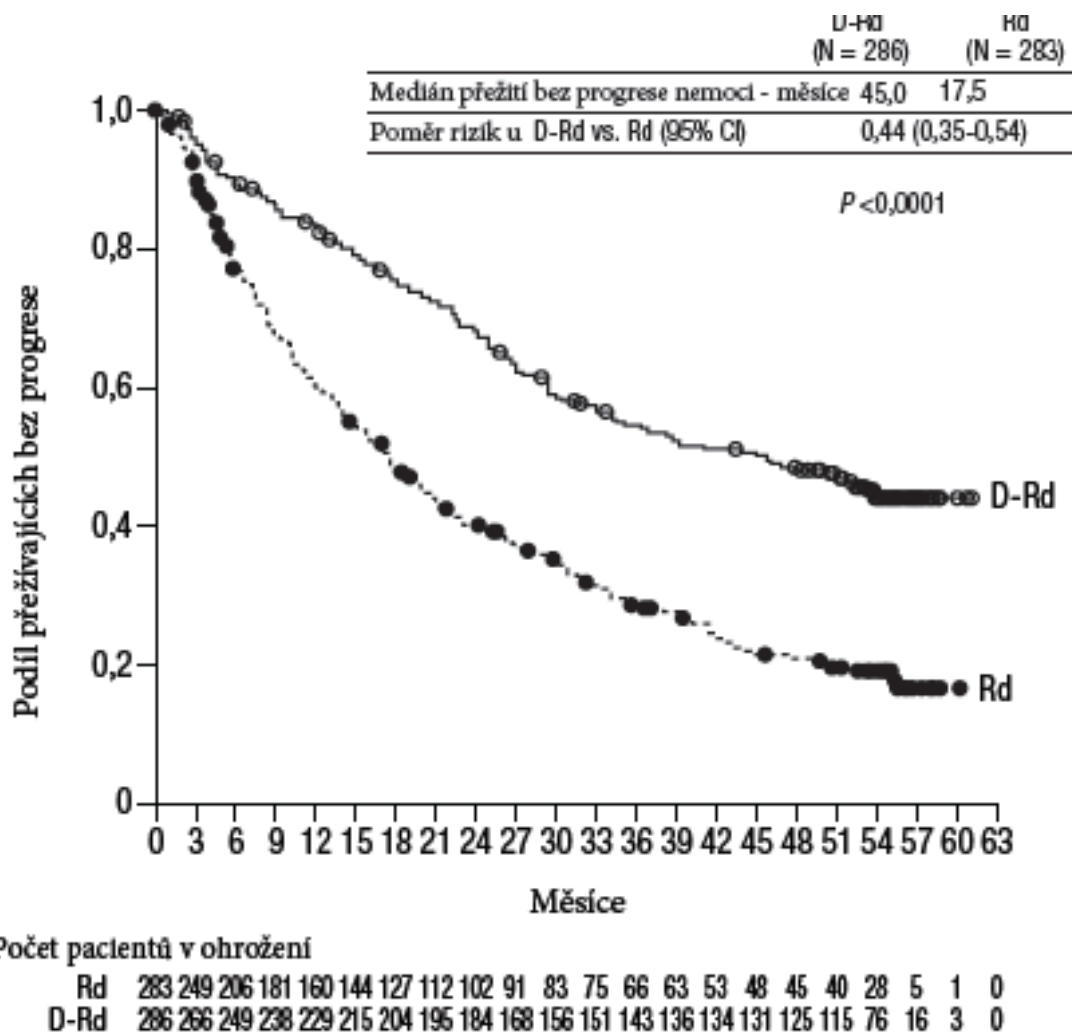
V otevřené, randomizované, aktivní látkou kontrolované studii fáze 3 (studie MMY3003) byla porovnána léčba přípravkem DARZALEX v dávce 16 mg/kg v kombinaci s lenalidomidem a nízkou dávkou dexamethasonu (DRd) s léčbou lenalidomidem a nízkou dávkou dexamethasonu (Rd) u pacientů s relabujícím nebo refrakterním 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 starších 75 let nebo BMI <18,5). Během dnů, kdy byla podávána infuze přípravku DARZALEX, bylo podáno 20 mg dexamethasonu jako medikace před infuzí a zbývající část byla podána den po infuzi. Léčba pokračovala v obou ramenech až do progresu 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 přípravkem DARZALEX 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 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 sledování 55 měsíců nadále vykazovaly zlepšení PFS u pacientů v rameni léčeném DRd v porovnání s raménem léčeným Rd. Medián PFS byl v rameni léčeném DRd 45,0 měsíce a v rameni

lčném Rd 17,5 měsíce (HR=0,44; 95% interval spolehlivosti: 0,35, 0,54; p<0,0001), což u pacientů lčených DRd představuje 56% snížení rizika progresie onemocnění nebo úmrtí (viz obrázek 4).

Obrázek 4: Kaplan-Meierova křivka PFS ve studii MMY3003



Dodatečné výsledky účinnosti ze studie MMY3003 jsou uvedeny v tabulce 11 níže.

Tabulka 11: 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.

Medián OS nebyl dosažen pro žádnou z léčebných skupin. Při celkové střední době následného sledování 13,5 měsíce byl poměr rizik pro OS 0,64 (95% CI: 0,40, 1,01; p=0,0534).

Kombinovaná léčba s borteomibem:

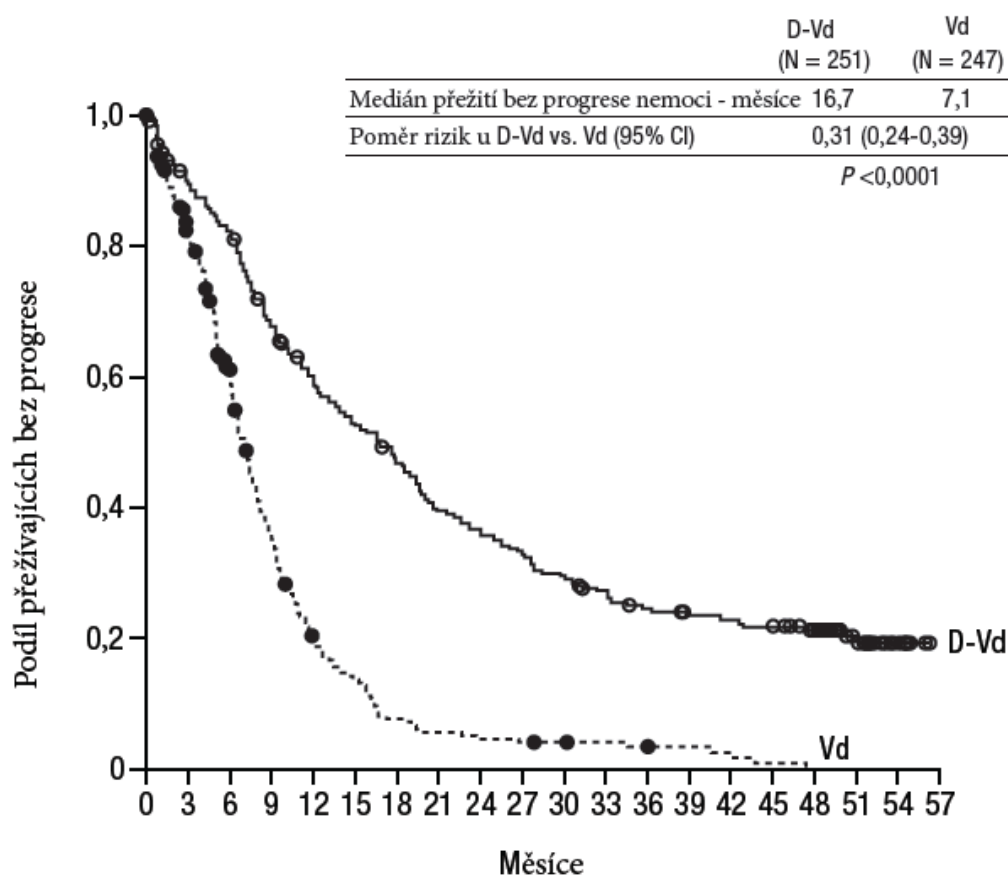
V otevřené, randomizované, aktivní látkou kontrolované studii fáze 3 (studie MMY3004) byla porovnána léčba přípravkem DARZALEX v dávce 16 mg/kg a v kombinaci s borteomibem a dexamethasonem (DVd) s léčbou borteomibem a dexamethasonem (Vd) u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří již prošli alespoň jednou předchozí léčbou. Borteomib byl podáván s.c. injekcí, nebo i.v. infuzí v dávce 1,3 mg/m² 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 borteomibu (80 mg/týden po dobu dvou ze tří týdnů cyklu borteomibu) nebo ve snížené dávce 20 mg/týden u pacientů starších 75 let nebo s indexem tělesné hmotnosti [BMI] <18,5), nedostatečně kontrolovaným diabetes mellitus nebo při známé předchozí netoleranci na léčbu steroidy. Ve dnech infuze přípravku DARZALEX byla podána dávka 20 mg dexamethasonu ve formě preinfuzní léčby. Léčba přípravkem DARZALEX pokračovala až do progresu 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 přípravkem DARZALEX 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 borteomibem) 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 borteomib, byli ze studie vyloučeni.

Při mediánu 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 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 léčeným VD představuje 69% snížení rizika progresu onemocnění nebo úmrtí (viz obrázek 5).

Obrázek 5: Kaplan-Meierova křivka PFS ve studii MMY3004



Počet pacientů v ohrožení

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| Vd | 247 | 182 | 129 | 74 | 39 | 27 | 15 | 11 | 9 | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| D-Vd | 251 | 215 | 198 | 161 | 138 | 123 | 109 | 92 | 85 | 77 | 68 | 61 | 54 | 50 | 48 | 46 | 38 | 20 | 7 | 0 |

Dodatečné výsledky účinnosti ze studie MMY3004 jsou uvedeny v tabulce 12 níže.

Tabulka 12: 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; 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.

Medián OS nebyl dosažen pro žádnou z léčebných skupin. Při celkové střední době následného sledování 7,4 měsíce (95 % CI: 0,0, 14,9), byl poměr rizik pro OS 0,77 (95 % CI: 0,47, 1,26; $p=0,2975$).

Elektrofyzologie 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

Farmakokinetika daratumumabu po intravenózním podání daratumumabu v monoterapii byla u pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem hodnocena při dávkách od 0,1 mg/kg do 24 mg/kg.

V kohortách dostávajících dávky 1 až 24 mg/kg se maximální koncentrace v séru (C_{max}) po první dávce zvýšily přibližně na dávce závislým způsobem a distribuční objem byl v souladu s počáteční distribucí do plasmatického kompartmentu. Po poslední týdenní infuzi vzrostla C_{max} více než na dávce závislým způsobem, což je v souladu s target mediated dispozicí léku. Zvýšení AUC bylo vyšší, než by odpovídalo dávce a clearance (CL) se se zvyšující se dávkou snižovala. Tato pozorování naznačují, že CD38 může být při vyšších dávkách saturován, načež je vliv cílové vazebné clearance minimalizován a clearance daratumumabu se blíží lineární clearance endogenního IgG1. Clearance se rovněž snižuje při opakovaných dávkách, což může souviset s poklesem nádorové zátěže.

Terminální poločas se se zvyšující se dávkou a při opakovaných dávkách prodlužuje. Střední hodnota (standardní odchylka [SD]) odhadovaného terminálního poločasu daratumumabu po první dávce 16 mg/kg byla 9 (4,3) dní. Odhadovaný terminální poločas daratumumabu po předcházející dávce 16 mg/kg se zvýšil, ale nejsou dostatečné údaje pro spolehlivý odhad. Na základě analýzy populační farmakokinetiky byla střední hodnota (SD) poločasu spojeného s nespecifickou lineární eliminací přibližně 18 (9) dní; toto je terminální poločas, který lze očekávat při úplné saturaci cílové zprostředkované clearance při opakovaném podávání daratumumabu.

Na konci týdenního podávání dle doporučeného schématu v monoterapii a dávce 16 mg/kg byla střední hodnota (SD) sérové hodnoty C_{max} 915 (410,3) mikrogramů/ml, přibližně 2,9násobně vyšší, než po první infuzi. Střední hodnota (SD) sérových koncentrací před dávkou (minimum) na konci týdenního podávání byla 573 (331,5) mikrogramů/ml.

Byly provedeny čtyři analýzy populační farmakokinetiky s cílem popsat farmakokinetické vlastnosti daratumumabu a vyhodnotit vliv kovariátů na rozložení daratumumabu u pacientů s mnohočetným myelomem; analýza 1 (n=223) u pacientů léčených přípravkem DARZALEX v monoterapii, zatímco analýza 2 (n=694), analýza 3 (n=352) a analýza 4 (n=355) byly provedeny u pacientů s mnohočetným myelomem léčených kombinovanými terapiemi obsahujícími daratumumab. Analýza 2 zahrnovala 694 pacientů (=326 pro lenalidomid-dexamethason; n = 246 pro bortezomib-dexamethason; n=99 pro pomalidomid-dexamethason; n=11 pro bortezomib-melfalan-prednison a n=12 pro bortezomib-thalidomid-dexamethason), analýza 3 zahrnovala 352 pacientů (bortezomib-melfalan-prednison) a analýza 4 zahrnovala 355 pacientů (lenalidomid-dexamethason).

Na základě analýzy populační farmakokinetiky daratumumabu v monoterapii (analýza 1), se rovnovážného stavu daratumumabu dosáhne přibližně 5 měsíců po zahájení dávkování každé 4 týdny

(při 21. infuzi), přičemž střední hodnota (SD) poměru mezi C_{max} v rovnovážném stavu k C_{max} po první dávce byla 1,6 (0,5). Střední hodnota (SD) centrálního distribučního objemu je 56,98 (18,07) ml/kg.

Tri dodatečné populační PK analýzy (analýza 2, analýza 3 a analýza 4) byly provedeny u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří byli léčeni daratumumabem v různých kombinačních terapiích. Profily koncentrace daratumumabu v závislosti na čase byly podobné po podání v monoterapii nebo v kombinované léčbě. Střední hodnota odhadovaného terminálního poločasu při lineární clearance v kombinované terapii byla přibližně 15 až 23 dnů

Na základě čtyř analýz populační farmakokinetiky (analýzy 1 až 4) bylo zjištěno, že tělesná hmotnost je statisticky významnou kovariantou clearance daratumumabu. Proto je u pacientů s mnohočetným myelomem dávkování založené na tělesné hmotnosti správnou dávkovací strategií.

U všech doporučených dávkovacích schémat u 1 309 pacientů s mnohočetným myelomem byla provedena simulace farmakokinetiky daratumumabu. Výsledky simulace potvrdily, že podání první dávky rozděleně nebo v jedné dávce vede k podobné farmakokinetice, s výjimkou farmakokinetického profilu během prvního dne léčby.

Zvláštní populace

Věk a pohlaví

Na základě čtyř individuálních analýz populační farmakokinetiky (1 až 4) u pacientů léčených daratumumabem v monoterapii nebo různými kombinovanými terapiemi (analýzy 1 až 4) neměl věk (rozmezí: 31-93 let) na farmakokinetiku daratumumabu žádný klinicky důležitý vliv, přičemž expozice daratumumabu byla mezi mladšími (věk <65 let, n=518) a staršími (ve věku ≥65 až <75 let, n=761; ve věku ≥75 let, n=334) pacienty podobná.

Pohlaví nemělo na expozici daratumumabu klinicky významný vliv v populačních PK analýzách.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly žádné formální studie s daratumumabem provedeny. Byly provedeny čtyři individuální populační farmakokinetické analýzy, které byly založeny na stávajících údajích o renálních funkcích u pacientů léčených daratumumabem v monoterapii nebo různými kombinovanými terapiemi (analýzy 1 až 4), které zahrnovaly celkem 441 pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu [CR_{CL}] ≥90 ml/min), 621 pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (CR_{CL} <90 a ≥60 ml/min), 523 pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (CR_{CL} <60 a ≥30 ml/min) a 27 pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin či terminálním onemocněním ledvin (CR_{CL} <30 ml/min). Mezi pacienty s poruchou funkce ledvin a pacienty s normální funkcí ledvin nebyly žádné klinicky důležité rozdíly v expozici daratumumabu pozorovány.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly žádné formální studie s daratumumabem provedeny. Vzhledem k tomu, že molekuly IgG jako je daratumumab nejsou metabolizovány v játrech, je nepravděpodobné, že by změny jaterních funkcí nějakým způsobem měly vliv na eliminaci daratumumabu.

U pacientů léčených daratumumabem v monoterapii nebo různými kombinovanými terapiemi (analýzy 1 až 4) byly provedeny čtyři individuální populační farmakokinetické analýzy, která zahrnovaly celkem 1404 pacientů s normální funkcí jater (celkový bilirubin [TB] a aspartátaminotransferáza [AST] ≤ horní hranici normálu [ULN]), 189 pacientů s lehkou poruchou funkce jater (TB 1,0 x až 1,5 x ULN nebo AST > ULN) a 8 pacientů se středně těžkou (TB > 1,5 x 3,0 x ULN; n=7) nebo těžkou (TB > 3,0 x ULN; n=1) poruchou funkce jater. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v expozici daratumumabu mezi pacienty s poruchou funkce jater a pacienty s normální funkcí jater.

Rasa

Na základě čtyř individuálních analýz populační farmakokinetiky u pacientů léčených buď daratumumabem v monoterapii, nebo různými kombinovanými terapiemi (analýzy 1 až 4) byla expozice daratumumabu u bělošských (n=1371) a nebělošských subjektů (n=242) podobná.

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.

Kancerogenita a genotoxicita

Studie na zvířatech hodnotící kancerogenní potenciál daratumumabu nebyly provedeny.

Reprodukční toxicita

Studie na zvířatech hodnotící potenciální účinky daratumumabu na reprodukci nebo vývoj nebyly provedeny.

Fertilita

Studie na zvířatech stanovující potenciální účinky na fertilitu mužů nebo žen nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

ledová kyselina octová
mannitol (E 421)
polysorbát 20
trihydrát natrium-acetátu
chlorid sodný
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky

24 měsíců

Po naředění

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/ředění nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele, přičemž doba při uchovávání v chladničce (2 °C až 8 °C) a bez přístupu světla nesmí přesáhnout 24 hodin a následná doba při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C) a pokojovém světle (včetně doby infuze) nesmí přesáhnout 15 hodin.

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 tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 ml koncentrátu v injekční lahvičce ze skla třídy I s elastomerovou zátkou a s hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem obsahující 100 mg daratumumabu. Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.
20 ml koncentrátu v injekční lahvičce ze skla třídy I s elastomerovou zátkou a s hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem obsahující 400 mg daratumumabu. Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.
Přípravek Darzalex je také dodáván ve formě zahajovacího balení, které obsahuje 11 injekčních lahviček (6 x 5 ml injekční lahvičky + 5 x 20 ml injekční lahvičky).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití.

Infuzní roztok připravte za dodržování aseptických podmínek následovně:

- Na základě hmotnosti pacienta vypočítejte dávku (mg), celkový objem (ml) roztoku přípravku DARZALEX a potřebný počet injekčních lahviček přípravku DARZALEX.
- Zkontrolujte, že roztok přípravku DARZALEX je bezbarvý až žlutý. Nepoužívejte ho, pokud obsahuje neprůsvitné částice, má změněnou barvu nebo v něm jsou jiné cizí částice.
- Při dodržení aseptických postupů odeberte z infuzního vaku/nádoby takový objem 0,9% roztoku chloridu sodného, který odpovídá požadovanému objemu roztoku přípravku DARZALEX.
- Odeberte nezbytné množství roztoku přípravku DARZALEX a naředte jej na příslušný objem přidáním do infuzního vaku/nádoby obsahujícího/obsahující 0,9% roztok chloridu sodného (viz bod 4.2). Infuzní vaky/nádoby musí být vyrobeny z polyvinylchloridu (PVC), polypropylenu (PP), polyethylenu (PE) nebo směsi polyolefinů (PP+PE). Naředte za příslušných aseptických podmínek. Veškerý nepoužitý přípravek zbývající v injekční lahvičce zlikvidujte.
- Vak/nádobu jemně obraťte, čímž se roztok promíchá. Netřepejte.
- Parenterální léčivé přípravky před podáním vizuálně zkontrolujte na výskyt pevných částic a změny barvy. V naředěných roztocích mohou vzniknout velmi malé, průsvitné až bílé proteinové částice, protože daratumumab je protein. Pokud zjistíte zjevně neprůsvitné částice, změnu barvy nebo cizí částice, roztok nepoužívejte.
- Vzhledem k tomu, že přípravek DARZALEX neobsahuje žádné konzervační látky, naředěný roztok má být podán během 15 hodin (včetně doby trvání infuze) při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C) a při pokojovém osvětlení.
- Pokud nebude roztok použit okamžitě, lze ho uchovávat až po dobu 24 hod v chladničce (při teplotě 2 °C až 8 °C) chráněný před světlem. Chraňte před mrazem.
- Naředěný roztok podávejte intravenózní infuzí pomocí infuzní soupravy vybavené regulátorem průtoku a in-line, sterilním, nepyrogeenním, proteiny málo vázajícím polyethersulfonovým (PES) filtrem (velikost pórů 0,22 nebo 0,2 mikrometru). Použity musí být podávací soupravy z polyurethanu (PU), polybutadienu (PBD), PVC, PP nebo PE.
- Přípravek DARZALEX nepodávejte stejnou infuzí současně s jinými léčivy.
- Neuschovávejte žádný nespotebovaný infuzní roztok k dalšímu použití. 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/1/16/1101/001

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. května 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 24. dubna 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

06/2020

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