

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

DARZALEX[®], 20 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: daratumumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 20mg daratumumaba.

Jedna bočica od 5 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 100 mg daratumumaba.

Jedna bočica od 20 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 400 mg daratumumaba.

Daratumumab je humano monoklonsko IgG1 κ antitelo na CD38 antigen, proizvedeno primenom rekombinantne DNK tehnologije iz ćelijske linije sisara (jajnika kineskog hrčka, engl. *Chinese Hamster Ovary* - CHO).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Jedna bočica leka DARZALEX od 5 mL sadrži 0,4 mmol (9,3 mg) natrijuma.

Jedna bočica leka DARZALEX od 20 mL sadrži 1,6 mmol (37,3 mg) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Rastvor je bezbojan do žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

DARZALEX je indikovao:

- u kombinaciji sa lenalidomidom i deksametazonom ili sa bortezomibom, melfalanom i prednizonom za terapiju odraslih pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji nisu podobni za presađivanje autolognih matičnih ćelija.
- u kombinaciji sa bortezomibom, talidomidom i deksametazonom za terapiju odraslih pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji su podobni za presađivanje autolognih matičnih ćelija.
- u kombinaciji sa lenalidomidom i deksametazonom, ili bortezomibom i deksametazonom za terapiju odraslih pacijenata sa multiplim mijelomom, koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju.

- kao monoterapija za lečenje odraslih pacijenata sa relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom, čija je prethodna terapija uključivala inhibitor proteazoma i imunomodulator i kod kojih je bolest progredirala tokom poslednje terapije.

4.2. Doziranje i način primene

Lek DARZALEX treba da primenjuje zdravstveni radnik, u okruženju u kojem je dostupna oprema za reanimaciju.

Potrebno je da se pre i posle infuzije daju lekovi koji smanjuju rizik od reakcija povezanih sa infuzijom (engl. *Infusion-related reactions* - IRR) daratumumaba. Videti u nastavku „Preporučeni lekovi za istovremenu primenu”, „Zbrinjavanje reakcija povezanih sa infuzijom” i odeljak 4.4.

Doziranje

Shema doziranja u kombinaciji sa lenalidomidom (4-nedeljni ciklus) i kao monoterapija:

Preporučena doza leka DARZALEX je 16 mg/kg i daje se kao intravenska infuzija u skladu sa sledećom shemom doziranja u Tabeli 1.

Tabela 1: Shema doziranja leka DARZALEX u kombinaciji sa lenalidomidom (4-nedeljni ciklus) i kao monoterapija

Nedelje	Raspored
1.- 8. nedelja	Svake nedelje (ukupno 8 doza)
9. - 24. nedelja ^a	Svake druge nedelje (ukupno 8 doza)
Od 25. nedelje do progresije bolesti ^b	Svake četiri nedelje

^a: Prva doza tokom sheme doziranja na svake dve nedelje se primenjuje u 9. nedelji

^b: Prva doza tokom sheme doziranja na svake četiri nedelje se primenjuje u 25. nedelji

Za informacije o dozi i shemi doziranja lekova koji se primenjuju sa lekom DARZALEX, videti odeljak 5.1, i odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Shema doziranja u kombinaciji sa bortezomibom, melfalanom i prednizonom (6-nedeljni ciklusi)

Preporučena doza leka DARZALEX iznosi 16 mg/kg telesne mase i daje se kao intravenska infuzija u skladu sa sledećom shemom doziranja u Tabeli 2:

Tabela 2: Shema doziranja leka DARZALEX u kombinaciji sa bortezomibom, melfalanom i prednizonom ([VMP]; 6-nedeljni ciklus)

Nedelje	Raspored
1.- 6. nedelja	Svake nedelje (ukupno 6 doza)
7. - 54. nedelja ^a	Svake tri nedelje (ukupno 16 doza)
Od 55. nedelje do progresije bolesti ^b	Svake četiri nedelje

^a: Prva doza tokom sheme doziranja na svake tri nedelje se primenjuje u 7. nedelji

^b: Prva doza tokom sheme doziranja na svake četiri nedelje se primenjuje u 55. nedelji

Bortezomib se daje dva puta nedeljno u 1-oj, 2-oj, 4-oj i 5-oj nedelji tokom prvog 6-nedeljnog ciklusa, a nakon toga **jednom** nedeljno u 1-oj, 2-oj, 4-oj i 5-oj nedelji tokom osam narednih 6-nedeljnih ciklusa. Za informaciju o dozi VMP i shemi doziranja kada se primenjuju sa lekom DARZALEX, videti odeljak 5.1.

Shema doziranja u kombinaciji sa bortezomibom, talidomidom i deksametazonom (4-nedeljni ciklusi) za terapiju novodijagnostikovanih pacijenata koji su podobni za presađivanje autolognih matičnih ćelija (engl. autologous stem cell transplant - ASCT)

Preporučena doza leka DARZALEX je 16 mg/kg telesne mase i daje se kao intravenska infuzija u skladu sa sledećom shemom doziranja u Tabeli 3.

Tabela 3: Shema doziranja leka DARZALEX u kombinaciji sa bortezomibom, talidomidom i deksametazonom ([VTd]; 4-nedeljni ciklus doziranja)

Faza lečenja	Nedelje	Raspored
Indukcija	1.- 8. nedelja	svake nedelje (ukupno 8 doza)
	9. - 16. nedelja ^a	svake druge nedelje (ukupno 4 doze)
Prekid radi visoke doze hemoterapije i ASCT		
Konsolidacija	1.- 8. nedelja ^b	svake druge nedelje (ukupno 4 doze)

^a Prva doza tokom sheme doziranja na svake dve nedelje se primenjuje u 9. nedelji

^b Prva doza tokom sheme doziranja na svake dve nedelje se primenjuje u 1. nedelji nakon ponovnog započinjanja lečenja posle ASCT

Za informacije o dozi i shemi doziranja lekova koji se primenjuju sa lekom DARZALEX, videti odeljak 5.1, i odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Shema doziranja u kombinaciji sa bortezomibom (režim doziranja tokom ciklusa od 3 nedelje)

Preporučena doza leka DARZALEX iznosi 16 mg/kg telesne mase primenjena kao intravenska infuzija u skladu sa sledećom shemom doziranja u Tabeli 4:

Tabela 4: Shema doziranja leka DARZALEX u kombinaciji sa bortezomibom (3-nedeljni ciklus):

Nedelje	Raspored
1.- 9. nedelja	Svake nedelje (ukupno 9 doza)
10. - 24. nedelja ^a	Svake tri nedelje (ukupno 5 doza)
Od 25. nedelje do progresije bolesti ^b	Svake četiri nedelje

^a:Prva doza tokom sheme doziranja na svake tri nedelje se primenjuje u 10. nedelji

^b:Prva doza tokom sheme doziranja na svake četiri nedelje se primenjuje u 25. nedelji

Za informacije o doziranju i shemi primene drugih lekova sa lekom DARZALEX, videti odeljak 5.1 i odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Brzina infuzije:

Nakon razblaženja, infuziju leka DARZALEX treba primeniti intravenski početnom brzinom infuzije, prikazanom u Tabeli 5 u nastavku. Postepeno povećanje brzine infuzije treba razmotriti samo u odsustvu reakcije na infuziju.

Kako bi se olakšala primena, prva propisana doza od 16 mg/kg u prvoj nedelji se može podeliti na dva uzastopna dana, tj. po 8 mg/kg prvog i drugog dana, videti Tabelu 5 niže.

Tabela 5: Brzine infuzije leka DARZALEX (16 mg/kg)

	Zapremina razblaženja	Početa brzina (prvi sat)	Povećanje brzine ^a	Maksimalna brzina
Infuzija u prvoj nedelji				
<i>Prva mogućnost (pojedinačna doza infuzije)</i>				
Prvi dan prve nedelje (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/h	50 mL/h na svakih sat vremena	200 mL/h
<i>Druga mogućnost (Podeljene doze infuzije)</i>				
Prvi dan prve nedelje (8mg/kg)	500 mL	50 mL/h	50 mL/h na svakih sat vremena	200 mL/h
Drugi dan prve nedelje (8mg/kg)	500 mL	50 mL/h	50 mL/h na svakih sat vremena	200 mL/h
Infuzija u drugoj nedelji (16 mg/kg)^b	500 mL	50 mL/h	50 mL/h na svakih sat vremena	200 mL/h
Naredne infuzije (od treće nedelje i nadalje, 16 mg/kg)^c	500 mL	100 mL/h	50 mL/h na svakih sat vremena	200 mL/h

^a Postepeno povećanje brzine infuzije treba razmotriti samo u odsustvu reakcije na infuziju

^b Zapreminu razblaženja od 500 mL za dozu od 16 mg/kg treba primeniti samo u odsustvu IRR tokom prethodne nedelje. U suprotnom, primeniti zapreminu razblaženja od 1000 mL

^c Izmjenjenu početnu brzinu (100 mL/h) naredne infuzije (tj. od treće nedelje pa nadalje) treba primeniti samo u odsustvu IRR tokom prethodnih infuzija. U suprotnom, nastaviti sa primenom prema uputstvima navedenim u tabeli za brzinu primene u drugoj nedelji.

Zbrinjavanje reakcija povezanih sa infuzijom

Potrebno je dati lekove koji se daju pre infuzije kojima će se smanjiti rizik od reakcija povezanih sa infuzijom (IRR) pre primene leka DARZALEX.

Čim se pojavi IRR bilo kog gradusa/težine, odmah prekinuti infuziju leka DARZALEX i simptome staviti pod kontrolu.

Kontrolisanje IRR može dodatno da iziskuje smanjenje brzine infuzije ili obustavu terapije lekom DARZALEX kako je navedeno u nastavku (videti odeljak 4.4).

- Gradus 1-2 (blag do umeren): Kada se simptomi reakcije povuku, treba nastaviti infuziju, ali brzina infuzije ne sme da bude veća od polovine brzine pri kojoj je došlo do pojave IRR. Ako se kod pacijenta ne pojave bilo koji novi simptomi IRR, može se nastaviti sa povećanjem brzine infuzije, sa povećanjima i u intervalima u skladu sa kliničkim potrebama do maksimalne brzine infuzije od 200 mL/h (Tabela 5).
- Gradus 3 (težak): Kada se simptomi reakcije povuku, može se razmotriti ponovno započinjanje infuzije, ali brzina infuzije ne sme da bude veća od polovine brzine pri kojoj je došlo do pojave reakcije. Ako se kod pacijenta ne pojave dodatni simptomi, povećanje brzine infuzije se može nastaviti u odgovarajućim intervalima (Tabela 5). Prethodno opisani postupak treba ponoviti u slučaju ponovne pojave simptoma Gradusa 3. Lek DARZALEX se mora trajno obustaviti nakon treće pojave reakcije na infuziju Gradusa 3 ili veće.
- Gradus 4 (životno ugrožavajuće): Trajno obustaviti terapiju lekom DARZALEX.

Propuštena doza

Ako se propusti planirana doza leka DARZALEX, tu dozu treba dati što pre, a shemu doziranja treba prilagoditi na odgovarajući način, održavajući interval između doza.

Prilagođavanje doze

Ne preporučuje se smanjenje doze leka DARZALEX. Odlaganje doze može biti potrebno da bi se omogućilo obnavljanje krvnih ćelija u slučaju hematološke toksičnosti (videti odeljak 4.4). Za informacije o upotrebi lekova primenjenjih u kombinaciji sa lekom DARZALEX, pogledati odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Preporučeni lekovi za istovremenu primenu

Lekovi koji se daju pre infuzije

Lekove koji se daju pre infuzije treba primeniti da bi se smanjio rizik od pojave IRR kod svih pacijenata 1-3 sata pre svake infuzije leka DARZALEX na sledeći način:

- Kortikosteroidi (dugog dejstva ili srednje dugog dejstva)
 - Monoterapija:
Metilprednizolon 100 mg ili ekvivalent, primenjen intravenski. Nakon primene druge infuzije, doza kortikosteroida može biti smanjena (metilprednizolon, oralno ili intravenski u dozi od 60 mg)
 - Kombinovana terapija:
Deksametazon 20 mg (ili ekvivalentno), primenjen pre primene svake infuzije leka DARZALEX. Kada se deksametazon primenjuje kao specifični dodatni režim terapije kortikosteroidima, terapijska doza deksametazona će imati ulogu leka koji se daje pre infuzije u danima kada se primenjuje infuzija leka DARZALEX (videti odeljak 5.1)
Deksametazon se primenjuje intravenski pre primene prve infuzije leka DARZALEX, a oralna upotreba može biti razmotrena pre primene narednih infuzija. Specifični dodatni režim terapije kortikosteroidima (npr. prednizon) se ne sme davati u danima kada se prima infuzija lekom DARZALEX kada su pacijenti primili deksametazon kao lek koji se daje pre infuzije.
- Antipiretici (paracetamol oralno 650 mg do 1000 mg)
- Antihistaminik (difenhidramin ili ekvivalent, oralno ili intravenski 25 mg do 50 mg).

Lekovi koji se daju posle infuzije

Lekovi koji se daju posle infuzije se primenjuju kako bi se smanjio rizik od zakasnelih IRR kako sledi:

Monoterapija:

Oralni kortikosteroid (20 mg metilprednizolona ili ekvivalentna doza kortikosteroida srednje dugog dejstva ili dugog dejstva, u skladu sa važećim propisima) treba primeniti prvog i drugog dana nakon svake infuzije (počevši sa danom nakon infuzije).

Kombinovana terapija:

Razmotriti davanje male doze oralnog metilprednizolona (≤ 20 mg) ili ekvivalenta, dan nakon primene infuzije leka DARZALEX. Međutim, ako je kao pomoćna terapija u okviru specifičnog režima primenjen kortikosteroid (npr. deksametazon, prednizon) jedan dan nakon primene infuzije leka DARZALEX, moguće je da nije potrebna primena dodatnih lekova nakon primene infuzije (videti odeljak 5.1).

Dodatno, za pacijente sa istorijom hronične opstruktivne bolesti pluća, treba razmotriti upotrebu lekova posle infuzije uključujući kratkododelujuće i dugodelujuće bronhodilatatore i inhalacione kortikosteroide. Ako se kod pacijenta ne pojave teže IRR posle prve četiri infuzije, ovi inhalacioni lekovi koji se primenjuju posle infuzije mogu i da se obustave po odluci lekara.

Profilaksa reaktivacije herpes zoster virusa

Treba razmotriti antivirusnu profilaksu radi prevencije reaktivacije herpes zoster virusa.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu sprovedena formalna ispitivanja daratumumaba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Na osnovu populacione farmakokinetičke analize nije potrebno podešavanje doza kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu sprovedena formalna ispitivanja daratumumaba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Na osnovu populacione farmakokinetičke analize nisu potrebna podešavanja doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Pacijenti starijeg životnog doba

Nije potrebno podešavanje doze (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka DARZALEX kod dece mlađe od 18 godina nije još ustanovljena. Nema raspoloživih podataka (videti odeljak 5.1).

Način primene

Lek DARZALEX je namenjen za intravensku primenu. Daje se u vidu intravenske infuzije nakon razblaživanja rastvorom natrijum-hlorida za injekcije u koncentraciji od 9 mg/mL (0,9%). Pre primene pročitajte uputstvo za razblaživanje ovog leka, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, zaštićeni naziv i broj serije primenjenog leka se mora tačno zabeležiti (ili navesti) u kartonu pacijenta.

Reakcije povezane sa infuzijom

Lek DARZALEX može izazvati ozbiljne IRR, uključujući anafilaktičke reakcije (videti odeljak 4.8).

Sve pacijente treba pratiti tokom infuzije na reakcije povezane sa infuzijom (IRR). Pacijente kod kojih se pojave IRR bilo kog gradusa, nastaviti sa nadgledanjem nakon infuzije dok se simptomi ne povuku.

U kliničkim studijama IRR su zabeležene kod približno polovine svih pacijenata lečenih lekom DARZALEX.

Većina IRR javila se pri prvoj infuziji i bile su Gradusa 1-2 (videti odeljak 4.8). Četiri procenta svih pacijenata imali su IRR na više od jedne infuzije. Ozbiljne neželjene reakcije su se pojavile uključujući bronhospazam, hipoksiju, dispneju, hipertenziju, edem laringsa i pulmonalni edem. Simptomi su pretežno uključivali kongestiju nosa, kašalj, iritaciju grla, groznicu, povraćanje i mučninu. Manje uobičajeni simptomi su otežano disanje, alergijski rinitis, pireksija, nelagodnost u grudima, svrab i hipotenzija (videti odeljak 4.8).

Potrebna je premedikacija antihistaminicima, antipireticima i kortikosteroidima radi smanjenja rizika od IRR pre lečenja lekom DARZALEX. Infuziju leka DARZALEX treba prekinuti ako se pojavi bilo koja IRR, nezavisno od njene težine a potporne mere za suzbijanje/ lekove za zbrinjavanje IRR treba uvesti po potrebi. Kod pacijenata sa IRR Gradusa 1, 2 ili 3 kada se infuzija ponovo započinje, potrebno je da se smanji brzina infuzije. Ukoliko se pojave anafilaktičke reakcije ili životno ugrožavajuće reakcije

(gradusa 4), treba odmah započeti odgovarajuće mere veštačkog disanja. Terapiju lekom DARZALEX treba odmah i trajno prekinuti (videti odeljke 4.2 i 4.3).

Da bi se smanjio rizik od odloženih IRR, potrebno je da se daju oralni kortikosteroidi svim pacijentima nakon infuzije lekom DARZALEX. Osim toga, kod pacijenata sa istorijom hronične opstruktivne bolesti pluća potrebno je razmotriti primenu lekova posle infuzije (npr. inhalacioni kortikosteroidi, kratkododelujući i dugododelujući bronhodilatatori) radi zbrinjavanja respiratornih komplikacija, ako do njih dođe (videti odeljak 4.2).

Neutropenija/Trobnocitopenija

Lek DARZALEX može pogoršati neutropeniju i trobnocitopeniju izazvanu primenom terapije koju pacijent već uzima (osnovna terapija) (videti odeljak 4.8)

Potrebno je periodično praćenje kompletne krvne slike tokom terapije u skladu sa uputstvom za primenu lekova koji se koriste kao osnovna terapija. Potrebno je pratiti stanje pacijenata sa neutropenijom zbog moguće pojave znakova infekcije. Može biti potrebno odlaganje primene leka DARZALEX da bi se omogućilo obnavljanje broja krvnih ćelija. Ne preporučuje se smanjenje doze leka DARZALEX. Razmotriti potporne mere putem transfuzije ili faktorima rasta.

Interferencija sa indirektnim antiglobulinskim testom (Indirektni Coombsov test)

Daratumumab se vezuje za CD38 koji se u malim količinama nalazi na eritrocitima (ER) i to može da da pozitivan rezultat indirektnog *Coombs*-ovog testa. Ovaj pozitivan rezultat indirektnog *Coombs*-ovog testa posredovan daratumumabom može da potraje i do 6 meseci po poslednjoj infuziji daratumumaba. Treba imati u vidu i da daratumumab vezan za ER može da maskira detekciju antitela na manje antigene u serumu pacijenta. Nema uticaja na određivanja krvne grupe (ABO) i Rh faktora pacijenta.

Tipizaciju i preglede pacijenata treba obaviti pre početka lečenja daratumumabom. Može se uzeti u obzir određivanje fenotipa pacijenta pre početka lečenja daratumumabom, u skladu sa lokalnom praksom. Daratumumab ne utiče na genotipiziranje eritrocita, i to se može raditi u bilo kom trenutku.

U slučaju da se planira transfuzija, centri za transfuziju treba da budu obavešteni o ovoj interferenciji sa indirektnim antiglobulinskim testovima (videti odeljak 4.5). Ako je potrebna hitna transfuzija, u skladu sa lokalnom transfuzijskom praksom, mogu se dati ABO/RhD-kompatibilni ER za koje nije urađena proba unakrsne reakcije (crossmatch).

Interferencija sa određivanjem kompletnog odgovora

Daratumumab je humano IgG kapa monoklonsko antitelo koje se može otkriti na oba testa, i elektroforezom proteina seruma (SPE) i testovima imunofiksacije (IFE) koji se koriste za klinički monitoring endogenog M-proteina (videti odeljak 4.5). Ova interferencija može da ima uticaja na određivanje kompletnog odgovora i progresije bolesti kod nekih pacijenata sa IgG kapa proteinom mijeloma.

Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV)

Kod pacijenata lečenih lekom DARZALEX (daratumumab), prijavljena je reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV), u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Pre početka lečenja lekom DARZALEX sve pacijente treba testirati na HBV.

Pacijente sa pozitivnim serološkim nalazom na HBV treba pratiti zbog moguće pojave kliničkih i laboratorijskih znakova reaktivacije HBV-a tokom lečenja lekom DARZALEX i još najmanje 6 meseci nakon završetka lečenja. Pacijente treba lečiti u skladu sa trenutno važećim kliničkim smernicama. Ukoliko je klinički indikovano, razmotriti potrebu za konsultacijom sa specijalistom za lečenje hepatitisa. Kod pacijenata kod kojih je došlo do reaktivacije HBV-a, tokom lečenja lekom DARZALEX treba prekinuti lečenje lekom DARZALEX i započeti odgovarajuću terapiju. O nastavku lečenja lekom DARZALEX kod pacijenata kod kojih je reaktivacija HBV-a adekvatno kontrolisana treba razgovarati sa lekarima specijalizovanim za lečenje HBV-a.

Pomoćne supstance

Jedna bočica leka DARZALEX od 5 mL sadrži 0,4 mmol (9,3 mg) natrijuma, a jedna bočica od 20 mL sadrži 1,6 mmol (37,3 mg) natrijuma. Ove vrednosti od 0,46% i 1,86% odgovaraju preporukama Svetske zdravstvene organizacije za maksimalni dnevni unos od 2 g natrijuma za odrasle osobe. Ovo treba da se uzme u obzir kod pacijenata koji su na ishrani sa kontrolisanim unosom natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu rađena ispitivanja interakcija.

Budući da je daratumumab IgG1 κ monoklonsko antitelo, malo je verovatno da su renalna ekskrecija i metabolizam posredovan enzimima jetre glavni putevi eliminacije nepromenjenog daratumumaba. Prema tome, ne očekuje se da varijacije enzima za metabolizam leka utiču na eliminaciju daratumumaba. Zbog visokog afiniteta za jedinstveni epitop na CD38, ne očekuje se da daratumumab menja enzime koji metabolišu lek.

Kliničke procene farmakokinetike daratumumaba u kombinaciji sa lenalidomidom, pomalidomidom, talidomidom, bortezomibom i deksametazonom ne ukazuju na klinički relevantnu interakciju lekova, između daratumumaba i ovih lekova male molekulske mase.

Interferencija s indirektnim antiglobulinskim testom (indirektni Coombs-ov test)

Daratumumab se vezuje za CD38 na eritrocitima i tako utiče na testove kompatibilnosti, uključujući i skrining na antitela i unakrsne reakcije (*crossmatch*) (videti odeljak 4.4). U metode za ublažavanje interferencije daratumumaba spadaju i tretiranje eritrocita reagensima sa ditiotreitolum (DTT) da se prekine vezivanje daratumumaba ili druge metode koje su lokalno potvrđene. Budući da je i Kell-ov sistem krvnih grupa osetljiv na tretman DTT-jem, pošto se isključe ili identifikuju aloantitela korišćenjem eritrocita tretiranih DTT-em, treba obezbediti Kell-negativne jedinice. Alternativno se može razmotriti fenotipizacija ili genotipizacija (videti odeljak 4.4).

Interferencija s elektroforezom proteina u serumu i testovima imunofiksacije

Daratumumab može da se otkrije elektroforezom proteina u serumu (SPE) i testovima imunofiksacije (IFE) koji se koriste za praćenje monoklonskih imunoglobulina (M proteina) ove bolesti. Ovo može da dovede do lažno pozitivnih rezultata testova SPE i IFE kod pacijenata koji imaju IgG kapa protein mijeloma koji utiče na inicijalnu procenu kompletnih odgovora po kriterijumima Internacionalne radne grupe za mijelom (IMWG). Kod pacijenata kod kojih se dobija perzistentno veoma dobar parcijalni odgovor, a kada se sumnja na interferenciju daratumumaba, razmotriti upotrebu validiranog IFE testa specifičnog za daratumumab, da bi se daratumumab odvojio od bilo kojeg preostalog endogenog M proteina u serumu pacijenta, u cilju lakšeg određivanja potpunog odgovora.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu / Kontracepcija

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efikasnu kontracepciju za vreme i još 3 meseca posle prekida terapije daratumumabom.

Trudnoća

Nema podataka prikupljenih od ljudi, ni od životinja kojima bi se mogli proceniti rizici od upotrebe daratumumaba tokom trudnoće. Poznato je da IgG1 monoklonska antitela prolaze kroz placentu posle prvog trimestra trudnoće. Prema tome, daratumumab se ne sme koristiti tokom trudnoće izuzev ako se smatra da je korist ove terapije po ženu veća od potencijalnog rizika po fetus. Ako pacijentkinja zatrudni dok je na terapiji ovim lekom, treba je obavestiti o potencijalnim rizicima po fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se daratumumab izlučuje u mleko žena ili životinja.

IgG majke se izlučuje u majčinom mleku, ali ne ulazi u cirkulaciju novorođenčeta i odojčeta u značajnijoj količini, jer se razgrađuje u gastrointestinalnom traktu i ne resorbuje se.

Nije poznato ima li dejstva daratumumaba na novorođenčad/odojčad. Potrebno je da se donese odluka o tome da li da se prekine sa dojenjem ili da se obustavi terapija lekom DARZALEX uzimajući u obzir koristi od dojenja za dete i koristi od terapije za ženu.

Plodnost

Nema podataka kojima bi se mogla odrediti potencijalna dejstva daratumumaba na plodnost muškaraca ili žena (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek DARZALEX nema nikakav ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, pacijenti koji su primali daratumumab žalili su se na zamor, pa to treba uzeti u obzir kada se upravlja vozilima ili rukuje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešća neželjena dejstva ($\geq 20\%$) su reakcije povezane sa infuzijom, zamor, mučnina, dijareja, konstipacija, pireksija, dispneja, kašalj, neutropenija, trombocitopenija, anemija, periferni edem, astenija, periferna senzorna neuropatija i infekcije gornjih disajnih puteva. Ozbiljne neželjene reakcije su bile sepsa, pneumonija, bronhitis, infekcije gornjih disajnih puteva, plućni edem, influenza, pireksija, dehidracija, dijareja i atrijalna fibrilacija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela 6 daje sažeti prikaz neželjenih reakcija koje su zabeležene kod pacijenata koji su primali lek DARZALEX. Podaci prikazuju izloženost leku DARZALEX (16mg/kg) kod 2066 pacijenata sa multiplim mijelomom uključujući 1910 pacijenata koji su primali lek DARZALEX u kombinaciji sa dodatnim režimima i 156 pacijenata koji su primali lek DARZALEX kao monoterapiju. Takođe su uključene postmarketinške neželjene reakcije.

U ispitivanju MMY3006, prinos CD34+ ćelija je brojačano bio niži u grupi koja je primala D-VTd u poređenju sa grupom koja je primala VTd (Medijana: D-VTd: $6.3 \times 10^6/\text{kg}$; VTd $8.9 \times 10^6/\text{kg}$) i među onima koji su završili mobilizaciju, više pacijenata u D-VTd grupi je primilo pleriksafor u poređenju sa onima u VTd grupi (D-VTd: 21.7%; VTd: 7.9%). Stepenn prihvatanja (engl. *engraftment*) i hematopoetske rekonstitucije je bio sličan među ispitanicima koji su se podvrgli transplantaciji u D-VTd i VTd grupama (D-VTd: 99.8%; VTd: 99.6%; mereno oporavkom neutrofila $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$, leukocita $> 1.0 \times 10^9/\text{L}$, i trombocita $> 50 \times 10^9/\text{L}$ bez transfuzije).

Učestalosti se definišu kao veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) i veoma retko ($< 1/10.000$). U svakoj grupi učestalosti, gde god je to relevantno, neželjene reakcije su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 6: Neželjene reakcije kod pacijanata sa multiplim mijelomom koji su lečeni lekom DARZALEX u dozi od 16 mg/kg

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost	Incidenca (%)	
			Svi gradusi	Gradus 3-4
Infekcije i infestacije	Pneumonija ^a	Veoma često	16	10

	Bronhitis ^a		17	2
	Infekcija gornjih disajnih puteva ^a		41	3
	Infekcija urinarnog trakta	Često	8	1
	Influenca		5	1*
	Sepsa ^a		4	4
	Infekcija citomegalovirusom		1	<1*
	Reaktivacija hepatitis B virusa ^b	Povremeno	-	-
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Neutropenija ^a	Veoma često	44	39
	Trombocitopenija ^a		31	19
	Anemija ^a		27	12
	Limfopenija ^a		14	11
	Leukopenija ^a		12	6
Poremećaji imunskog sistema	Anafilaktička reakcija ^b	Retko	-	-
Poremećaji metabolizma i ishrane	Smanjen apetit	Veoma često	12	1
	Hiperglikemija	Često	7	3
	Hipokalcemija		6	1
	Dehidracija		3	1*
Poremećaji nervnog sistema	Periferna senzorna neuropatija	Veoma često	32	3
	Parestezija		11	< 1
	Glavobolja		12	< 1*
Kardiološki poremećaji	Atrijalna fibrilacija	Često	4	1
Vaskularni poremećaji	Hipertenzija ^a	Veoma često	10	5
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj ^a	Veoma često	25	< 1*
	Dispneja ^a		21	3
	Plućni edem ^a	Često	1	<1
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Veoma često	32	4
	Konstipacija		33	1
	Mučnina		26	2*
	Povraćanje		16	1*
	Pancreatitis ^a	Često	1	1
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bol u leđima	Veoma često	18	2
	Mišićni spazam		14	< 1*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Zamor	Veoma često	26	4
	Periferni edem ^a		26	1
	Pireksija		23	2
	Astenija		21	2
	Drhtavica	Često	9	<1*
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Reakcija povezana s infuzijom ^c	Veoma često	40	4

* Nema Gradusa 4

^a Prikazuje grupu termina

^b Neželjene reakcije iz postmarketinškog perioda

^c Izraz "reakcije povezane s infuzijom" uključuje sve ono što istraživači smatraju povezanim sa infuzijom, videti u nastavku

Opis odabranih neželjenih reakcija

Reakcije povezane sa infuzijom (IRR)

U kliničkim ispitivanjima (monoterapija i kombinovana terapija; N=2066) učestalost IRR bilo kog gradusa bila je 37% kod primene prve (16 mg/kg, u prvoj nedelji) infuzije leka DARZALEX, 2% sa infuzijom u drugoj nedelji i kumulativno 6% sa narednim infuzijama. Manje od 1% pacijenata je imalo Gradus 3/4 IRR sa primenom u drugoj nedelji ili sa narednim infuzijama.

Medijana vremena do početka reakcije je iznosila 1,5 sati (raspon: 0 do 72,8 časova). Učestalost izmena u infuziji usled reakcija je iznosila 36%. Medijana trajanja infuzija od 16 mg/kg u prvoj nedelji bila je približno 7,0 časova, u drugoj nedelji 4 časa, a narednih infuzija 3 časa.

Ozbiljne IRR uključuju bronhospazam, dispneju, edem laringosa, pulmonalni edem, hipoksiju i hipertenziju. Druge neželjene IRR su uključivale nazalnu kongestiju, kašalj, drhtavicu, iritaciju grla, povraćanje i mučninu (videti odeljak 4.4).

Kada je doziranje leka DARZALEX prekinuto radi ASCT (ispitivanje MMY3006), a medijana trajanja prekida je iznosila 3,75 meseci (opseg: 2,4; 6,9), incidenca IRR nakon ponovnog uvođenja leka DARZALEX je iznosila 11% prilikom prve infuzije nakon ASCT. Brzina infuzije/zapremina razblaženja korišćena prilikom ponovnog započinjanja je bila ista kao kod poslednje infuzije leka DARZALEX pre prekida radi ASCT. IRR koje su se dogodile prilikom ponovnog uvođenja leka DARZALEX nakon ASCT su bile ujednačene u pogledu simptoma i ozbiljnosti (Gradus 3/4: <1%) sa onima koje su prijavljene u prethodnim ispitivanjima u 2. nedelji ili prilikom sledećih infuzija.

U studiji MMY1001 je pacijentima koji su primali daratumumab u kombinovanoj terapiji (n=97) data prva doza daratumumaba od 16 mg/kg u prvoj nedelji podeljena tokom dva dana tj. po 8 mg/kg prvog i drugog dana. Učestalost IRR bilo kog gradusa je iznosila 42%, a kod 36% pacijenata su se IRR javile prvog dana prve nedelje, kod 4% drugog dana prve nedelje, a kod 8% pri narednim infuzijama. Medijana vremena do pojave reakcije iznosila je 1,8 sati (opseg: 0,1 do 5,4 sati). Učestalost prekida infuzije zbog reakcija je iznosila 30%. Medijane trajanja infuzija su iznosile 4,2 h za prvi dan prve nedelje, 4,2 h za drugi dan prve nedelje i 3,4 h za naredne infuzije.

Infekcije

Kod pacijenata koji primaju lek DARZALEX u kombinovanoj terapiji, prijavljene su sledeće infekcije Gradusa 3 ili 4:

Ispitivanja sa relapsnim/refraktornim pacijentima: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%

Ispitivanja kod pacijenata sa novodijagnostikovanim oboljenjem: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

Tokom kliničkih ispitivanja, pneumonija je bila najčešće prijavljivana ozbiljna (Gradus 3 ili 4) infekcija. U ispitivanjima sa aktivnom kontrolom prekidi terapije usled infekcija su se dogodili kod 1-4% pacijenata. Infekcije sa smrtnim ishodom nastupale su prvenstveno usled pneumonije i sepse.

Kod pacijenata koji primaju lek DARZALEX u kombinovanoj terapiji, prijavljene su sledeće infekcije sa smrtnim ishodom (Gradus 5):

Ispitivanja sa relapsnim/refraktornim pacijentima: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%

Ispitivanja kod pacijenata sa novodijagnostikovanim oboljenjem: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

Legenda: D=daratumumab; Vd=bortezomib-deksametazon; Rd=lenalidomid-deksametazon; Pd=pomalidomid-deksametazon; VMP=bortezomib-melfalan-prednizon; VTd=bortezomib-talidomid-deksametazon.

Hemoliza

Postoji teorijski rizik od hemolize. Kontinuirani monitoring radi uočavanja ovog bezbednosnog signala sprovodiće se u kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškim podacima o bezbednosti.

Druge posebne populacije

U studiji Faze III MMY3007, kojom se upoređivano lečenje D-VMP režimom u odnosu na VMP režim, kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji nisu podobni za presađivanje autolognih matičnih ćelija, analiza bezbednosti kod podgrupe pacijenata sa ECOG performans statusom 2 (D-VMP: n=89, VMP:n=84) bila je u skladu sa ukupnom populacijom (videti odeljak 5.1).

Pacijenti starijeg životnog doba

Od 2459 pacijenata koji su primali lek DARZALEX u preporučenoj dozi, 38% je bilo starosti od 65 do 75 godina, a 15% je bilo starosti 75 godina ili starije. Nisu uočene uopštene razlike u efektivnosti zasnovane na starosti. Incidenca ozbiljnih neželjenih reakcija je bila viša kod starijih nego kod mlađih pacijenata. Među pacijentima sa relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom (n=1213), najčešće ozbiljne neželjene reakcije koje su se javile češće kod pacijenata starijeg životnog doba (≥ 65 godina starosti) su bile pneumonija i sepsa. Među pacijentima sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji nisu bili podobni za presađivanje autolognih matičnih ćelija (n=710), najčešća ozbiljna neželjena reakcija koja se češće javila kod pacijenata starijeg životnog doba (≥ 75 godina starosti) je bila pneumonija.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

U kliničkim ispitivanjima nije bilo nikakvog iskustva sa predoziranjima. U kliničkom ispitivanju primenjivane su intravenski doze do 24 mg/kg.

Postupanje

Nema poznatog specifičnog antidota za predoziranje daratumumabom. U slučaju predoziranja, pacijenta treba pratiti zbog moguće pojave znakova ili simptoma neželjenih dejstava i odmah uvesti odgovarajuću simptomatsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, monoklonska antitela
ATC kod: L01XC24

Mehanizam dejstva

Daratumumab je IgG1 κ humano monoklonsko antitelo (mAt) koje se vezuje za CD38 protein eksprimiran u visokom nivou na površini tumorskih ćelija multiplog mijeloma, kao i drugim vrstama ćelija i tkiva u različitoj meri. CD38 protein ima brojne funkcije kao što su receptorski posredovana adhezija, signalizacija i enzimska aktivnost.

Pokazano je da daratumumab snažno inhibira *in vivo* rast tumorskih ćelija koje eksprimiraju CD38. Na osnovu ispitivanja *in vitro*, daratumumab može da koristi multiple funkcije efektor, što ima za rezultat imunski posredovanu smrt tumorskih ćelija. Ova ispitivanja govore da daratumumab može da indukuje liziranje tumorskih ćelija preko komplement-zavisne citotoksičnosti, zatim antitelo-zavisne citotoksičnosti posredovane ćelijama i antitelo-zavisne fagocitoze ćelija kod maligniteta koji eksprimiraju CD38. Podgrupe supresorskih ćelija mijeloidnog porekla (CD38+MDSCs), regulatorne T ćelije (CD38+T_{regs}) i B ćelije (CD38+B_{regs}) se smanjuju usled ćelijske razgradnje posredovane daratumumabom. Takodje je poznato da T ćelije (CD3+, CD4+, i CD8+) eksprimiraju CD38 zavisno od stadijuma razvoja i nivoa aktivacije. tokom terapije daratumumabom je zabeleženo značajno povećanje apsolutnog broja CD4+ i CD8+ T ćelija, i procenta limfocita u perifernoj punoj krvi i koštanoj srži. Uz to, sekvenciranjem DNK receptora T-ćelija je potvrđeno da se tokom terapije daratumumabom povećava klonalnost T-ćelija, što ukazuje na imuno-modulatorno dejstvo koje može da doprinese kliničkom odgovoru.

Daratumumab je indukovao apoptozu *in vitro* posle unakrsnog povezivanja posredstvom Fc fragmenta. Uz to, daratumumab je modulirao CD38 enzimsku aktivnost, inhibirao aktivnost enzima ciklaze i stimulisao aktivnost hidrolaze. Značaj ovih dejstava *in vitro* u kliničkom okruženju i njihove implikacije na rast tumora još uvek nisu dovoljno objašnjene.

Farmakodinamska dejstva

Broj ćelija ubica (NK) i broj T ćelija

Poznato je da NK ćelije eksprimiraju visoke nivoe CD38 i podložne su ćelijskoj razgradnji posredstvom daratumumaba. Sa daratumumabom je zabeležen pad apsolutnog broja i procenta ukupnih NK ćelija (CD16+CD56+) i aktiviranih (CD16+CD56^{dim}) NK ćelija u perifernoj punoj krvi i koštanoj srži. Međutim, početni nivoi NK ćelija nisu pokazali povezanost sa kliničkim odgovorom.

Imunogenost

Kod manje od 1% pacijenata kod kojih je daratumumab primenjivan intravenski u kliničkim ispitivanjima došlo je do razvoja anti-daratumumab antitela koja su se javila usled terapije.

Klinička efikasnost i bezbednost

Novodijagnostikovan multipli mijelom

Kombinovana terapija sa lenalidomidom i deksametazonom kod pacijenata koji nisu podobni za presađivanje autolognih matičnih ćelija:

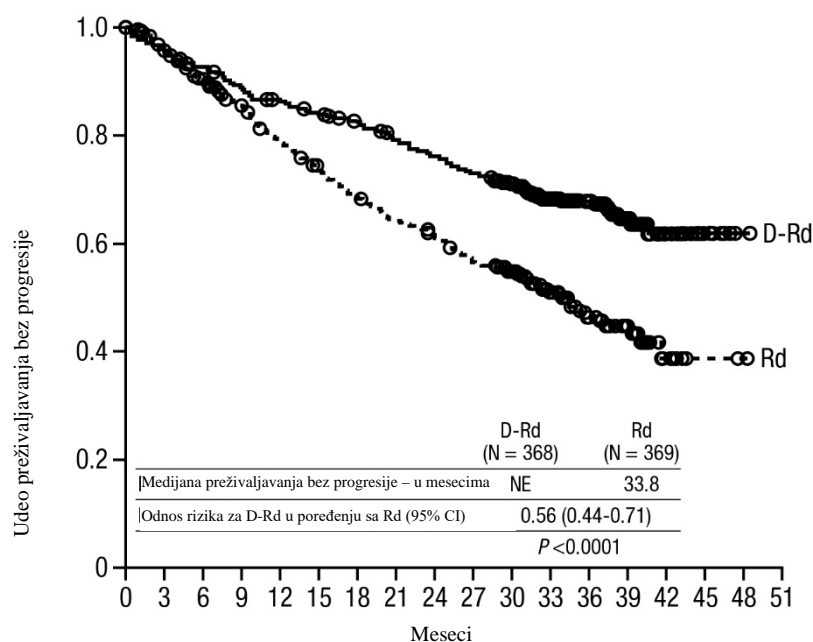
U kliničkom ispitivanju MMY3008, otvorenom, randomizovanom, aktivno-kontrolisanom ispitivanju Faze III, je poređena terapija lekom DARZALEX 16 mg/kg u kombinaciji sa lenalidomidom i niskom dozom deksametazona (DRd) u odnosu na terapiju lenalidomidom i niskom dozom deksametazona (Rd) kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom. Lenalidomid (25 mg jednom dnevno oralnim putem u danima 1-21 u okviru 28-dnevnih (4-oro nedeljnih) ciklusa) je primenjivan sa niskom dozom oralnog ili intravenskog deksametazona 40 mg/nedeljno (ili sa smanjenom dozom od 20 mg/nedeljno kod pacijenata >75 godina ili sa indeksom telesne mase [engl. body mass index - BMI] < 18,5). U danima u kojima se primenjuje infuzija leka DARZALEX, doza deksametazona je bila primenjena u kao lek koji se daje pre infuzije. Doze lenalidomida i deksametazona su prilagođene u skladu sa informacijama koje su propisali proizvođači. Terapija je nastavljena u obe grupe do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Ukupno 737 pacijenata je randomizovano: 368 u DRd grupu i 369 u Rd grupi. Početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti su bile slične u obe grupe. Medijana starosti je iznosila 73 (opseg: 45-90) godina, sa 44% pacijenata starosti ≥ 75 godina. Većina je bila bele rase (92%), muškog pola (52%), 34% je imalo ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) performans status 0, 49. Pet procenata (5%) je imalo ECOG performans status 1 i 17% je imalo ECOG performans status ≥ 2. Dvadeset i sedam procenata je imalo ISS (engl. *International Staging System*) stepen I, 43% je imalo ISS stepen II i 29% je imalo ISS stepen III bolesti. Efikasnost se procenjivala po preživljavanju bez

progresije (engl. Progression Free Survival -PFS) na osnovu kriterijuma Internacionalne radne grupe za mijelom (International Myeloma Working Group - IMWG).

Ispitivanje MMY3008 je pokazalo poboljšanje u preživljavanju bez progresije (PFS) u DRd grupi u poređenju sa Rd grupom; medijana PFS nije dostignuta u DRd grupi i iznosila je 31,9 meseci u Rd grupi (odnos rizika [HR]=0.56; 95% CI: 0.43, 0.73; p<0.0001), što predstavlja 44% smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti kod pacijenata lečenih sa DRd. Rezultati ažurirane analize PFS približno 9 meseci nakon prvobitnog kliničkog preseka su nastavili da pokazuju poboljšanje u PFS kod pacijenata Rd grupi u poređenju sa Rd grupom. Medijana PFS nije bila dostignuta u DRd grupi i iznosila je 33,8 meseci u Rd grupi (HR=0.56; 95% CI: 0.44, 0.71; p<0.0001).

Slika 1: Kaplan-Meier-ova kriva PFS u studiji MMY3008



Broj pod rizikom

Rd	369	333	307	280	254	236	219	204	194	177	161	113	64	33	10	2	1	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	276	266	256	233	174	131	70	24	7	1	0

Dodatni rezultati efikasnosti iz ispitivanja MMY3008 su prikazani u Tabeli 7 niže.

Tabela 7: Dodatni rezultati efikasnosti iz ispitivanja MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Sveukupni odgovor (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) ^a	342 (92,9%)	300 (81,3%)
p-vrednost ^b	<0,0001	
Strog kompletni odgovor (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Kompletni odgovor (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Veoma dobar delimičan odgovor (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Delimičan odgovor (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR ili bolji (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
p-vrednost ^b	<0,0001	
VGPR ili bolji (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
p-vrednost ^b	<0,0001	
Stepen negativnosti MRD ^{a,c} n(%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95% CI (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
Odnos verovatnoća sa 95% CI ^d	4,04 (2,55; 6,39)	

p-vrednost ^e	<0,0001
-------------------------	---------

DRd=daratumumab-lenalidomid-deksametazon; Rd=lenalidomid-deksametazon; MRD=minimalni ostatak bolesti; CI=interval pouzdanosti

^a Zasnovano na populaciji namenjenoj za lečenje (*intent-to-treat*)

^b p-vrednost iz Cochran Mantel-Haenszel hi kvadrat testa.

^c Zasnovano na pragu od 10^{-5}

^d Korišćena je Mantel-Haenszel procena odnosa verovatnoća za slojevite tabele. Odnos verovatnoća > 1 pokazuje prednost DRd

^e p-vrednost iz Fišerovog testa tačnosti.

Kod pacijenata koji su imali odgovor na lečenje, medijana vremena do odgovora je iznosila 1,05 meseci (opseg: 0,2 do 12,1 meseci) u DRd grupi i 1,05 meseci (opseg: 0,3 do 15,3 meseci) u Rd grupi. Medijana trajanja odgovora nije dostignuta u DRd grupi i iznosila je 34,7 meseci (95%CI: 30,8, ne može se proceniti) u Rd grupi.

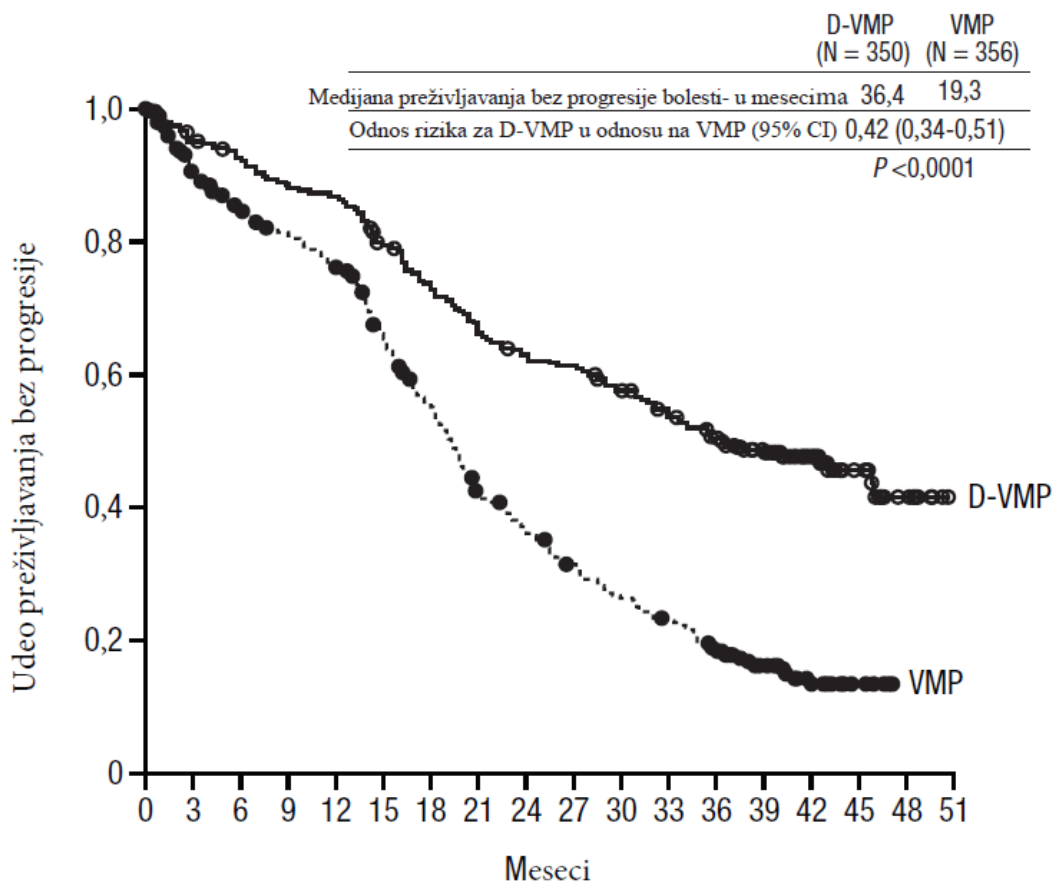
Kombinovana terapija bortezomibom, melfalanom i prednizonom (VMP) kod pacijenata koji nisu podobni za presađivanje autolognih matičnih ćelija:

Otvorenom, randomizovanom, aktivno-kontrolisanom studijom faze III MMY3007, terapija lekom DARZALEX 16 mg/kg u kombinaciji sa bortezomibom, melfalanom i prednizonom (D-VMP), poređena je u odnosu na terapiju VMP kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom. Bortezomib se primenjivao supkutanom injekcijom u dozi od 1,3 mg/m² površine tela dva puta nedeljno u 1-oj, 2-oj, 4-oj i 5-oj nedelji tokom prvog 6-nedeljnog ciklusa (ciklus 1; 8 doza), a nakon toga primenom od jednom nedeljno u 1-oj, 2-oj, 4-oj i 5-oj nedelji tokom narednih osam 6-nedeljnih ciklusa (ciklusi 2-9; 4 doze po ciklusu). Melfalan u dozi od 9 mg/m², i prednizon u dozi od 60 mg/m² su bili primenjeni oralno od 1-og do 4-og dana tokom devet 6-nedeljnih ciklusa (ciklusi 1-9). Terapija lekom DARZALEX je nastavljena do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Randomizovano je ukupno 706 pacijenata: 350 pacijenata je bilo u D-VMP grupi, a 356 pacijenata u VMP grupi. Osnovne demografske karakteristike i karakteristike bolesti su bile slične između dve terapijske grupe. Medijana starosti je iznosila 71 (opseg: 40-93) godinu, dok je 30% pacijenata bilo starosti ≥75 godina. Većina je bila bele rase (85%), ženskog pola (54%), 25% je imalo ECOG performans status 0, 50% je imalo ECOG performans status 1 i 25% je imalo ECOG performans status 2. Pacijenti su imali mijelom IgG/IgA/lakog lanca u 64%/22%/10% slučajeva, 19% je imalo ISS stepen I, 42% je imalo ISS stepen II, 38% je imalo ISS stepen III bolesti i 84% je imalo standardni citogenetski rizik. Efikasnost se procenjivala po preživljavanju bez progresije (PFS) na osnovu kriterijuma IMWG i ukupnog preživljavanja (engl. *overall survival* – OS).

Sa medijanom praćenja od 16,5 meseci, primarnom analizom podataka preživljavanja bez progresije (PFS) u studiji MMY3007, pokazano je poboljšanje u grupi sa D-VMP u poređenju sa VMP grupom; medijana preživljavanja bez progresije (PFS) nije bila dostignuta u D-VMP grupi dok je 18,1 mesec bila u VMP grupi (HR=0,5; 95% CI: 0,38, 0,65; p<0,0001) Rezultati ažurirane analize preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) nakon medijane praćenja od 40 meseci su nastavili da pokazuju poboljšanje u PFS kod pacijenata u D-VMP grupi u poređenju sa VMP grupom. Medijana PFS je iznosila 36,4 meseci u D-VMP grupi i 19,3 meseci u VMP grupi (HR=0,42; 95% CI: 0,34, 0,51; p<0,0001), što predstavlja 58%-tno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti kod pacijenata lečenih D-VMP.

Slika 2: Kaplan-Meier-ova kriva PFS u studiji MMY3007

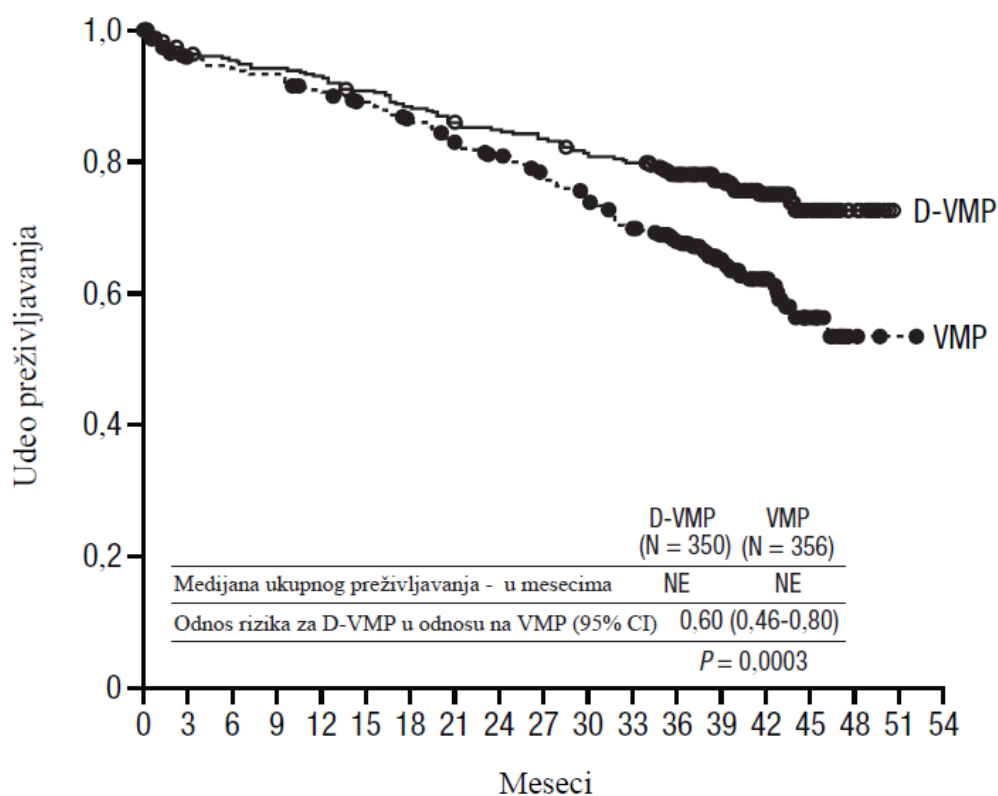


Broj u riziku

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

U D-VMP grupi je nakon medijane praćenja od 40 meseci pokazana prednost u ukupnom preživljavanju (OS) u odnosu na VMP grupu (HR=0,60; 95% CI: 0,46; 0,80; p=0,0003), što predstavlja 40%-tno smanjenje rizika od smrti kod pacijenata lečenih D-VMP. Medijana OS nije dostignuta ni u jednoj grupi.

Slika 3: Kaplan-Meier-ova kriva OS u studiji MMY3007



Broj u riziku

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

Dodatni rezultati efikasnosti iz studije MMY3007 su prikazani u Tabeli 8 ispod.

Tabela 8: Dodatni rezultati efikasnosti iz studije MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Ukupni odgovor (sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-vrednost ^b	<0,0001	
Strog kompletni odgovor (sCR) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Kompletni odgovor (CR) [n (%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Veoma dobar delimičan odgovor (VGPR) [n (%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Delimičan odgovor (PR) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Stepen negativnosti MRD (95% CI) ^c (%)	22,3 (18,0, 27,0)	6,2 (3,9, 9,2)
Odnos verovatnoća sa 95% CI ^d	4,36 (2,64, 7,21)	
p-vrednost	<0,0001	

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melfalan-prednizon; VMP = bortezomib-melfalan-prednizon; MRD = minimalni ostatak bolesti; CI = interval pouzdanosti

^a Zasnovano na populaciji namenjenoj za lečenje (*intent-to-treat*)

^b p-vrednost iz Cochran Mantel-Haenszel hi kvadrat testa.

^c Zasnovano na pragu od 10^{-5}

^d Korišćena je Mantel-Haenszel procena uobičajenog odnosa verovatnoća za slojevite tabele. Odnos verovatnoća > 1 pokazuje prednost D-VMP.

^e p-vrednost iz Fišerovog testa tačnosti.

Kod osoba koje su imale odgovor na lečenje, medijana vremena do odgovora je iznosila 0,79 meseci (opseg: 0,4 do 15,5 meseci) u D-VMP grupi, a 0,82 meseca (opseg: 0,7 do 12,6 meseci) u VMP grupi. Medijana trajanja odgovora nije bila dostignuta u D-VMP grupi i iznosila je 21,3 meseci (opseg: 18,4, nije moguće proceniti) u VMP grupi.

Urađena je analiza podgrupe na pacijentama starosti najmanje 70 godina, ili onima starosti 65-69 godina sa ECOG performans statusom 2, ili mlađim od 65 godina sa značajnim komorbiditetom ili ECOG performans statusom 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Rezultati efikasnosti u ovoj podgrupi su bili u skladu sa ukupnom populacijom. U ovoj podgrupi, medijana ukupnog preživljavanja bez progresije (PFS) nije bila dostignuta u D-VMP grupi, dok je grupi VMP iznosila 17,9 meseci. (HR=0,56; 95% CI: 0,42, 0,75); p<0,0001). Stepenn ukupnog odgovora je iznosio 90% u D-VMP grupi i 74% u VMP grupi (VGPR stepen: 29% u D-VMP grupi i 26% u VMP grupi; CR: 22% u D-VMP grupi i 18% u VMP grupi; sCR stepen: 20% u D-VMP grupi i 7% u VMP grupi). Rezultati bezbednosti u ovoj podgrupi su bili u skladu sa ukupnom populacijom. Dodatno, analiza bezbednosti podgrupe pacijenata sa ECOG performans skorom 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), su takođe bili u skladu sa ukupnom populacijom.

Kombinovana terapija sa borteomibom, talidomidom i deksametazonom (VTd) kod pacijenata koji su podobni za presađivanje autolognih matičnih ćelija (engl. *autologous stem cell transplant* - ASCT): Ispitivanje MMY3006 je iz dva dela otvoreno, randomizovano, aktivno kontrolisano ispitivanje Faze III. U delu 1, upoređivala se indukciona i konsolidovana terapija lekom DARZALEX u dozi od 16 mg/kg u kombinaciji sa borteomibom, talidomidom i deksametazonom (D-VTd) u odnosu na terapiju borteomibom, talidomidom i deksametazonom (VTd) kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji su podobni za ASCT. Konsolidovana faza lečenja je započeta najmanje 30 dana nakon ASCT, kada se pacijent dovoljno oporavio, i kada je usađivanje (engl. *engraftment*) bilo potpuno. U delu 2, ispitanici koji su imali najmanje parcijalan odgovor (PR) do Dana 100 nakon presađivanja bili su ponovo randomizovani u odnosu 1:1 na održavanje daratumumabom ili samo na posmatranje. U tekstu niže su opisani samo rezultati iz dela 1.

Borteomib je primenjivan u vidu supkutane ili intravenske injekcije u dozi od 1,3 mg/m² površine tela dva puta nedeljno tokom dve nedelje (dan 1, 4, 8 i 11) u ponavljanim indukcionim terapijskim ciklusima (ciklusi 1-4) od 28 dana (4-nedelje) i dva ciklusa konsolidacije (ciklusi 5 i 6) nakon ASCT posle ciklusa 4. Talidomid je primenjivan oralno u dozi od 100 mg dnevno tokom 6 ciklusa borteomiba. Deksametazon (oralno ili intravenski) je primenjivan u dozi od 40 mg u danima 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23 ciklusa 1 i 2, i u dozi od 40 mg u danima 1-2 i 20 mg u narednim danima doziranja (dani 8, 9, 15, 16) ciklusa 3-4. Deksametazon u dozi od 20 mg je bio primenjivan u danima 1, 2, 8, 9, 15, 16 u ciklusima 5 i 6. U danima kada se primenjivala infuzija leka DARZALEX, doza deksametazona je bila primenjena intravenski kao lek koji se daje pre infuzije. Doze borteomiba, talidomida i deksametazona su prilagođene u skladu sa informacijama koje su propisali proizvođači.

Randomizovano je ukupno 1085 pacijenata: 543 u D-VTd grupu i 542 u VTd grupu. Početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti su bile slične u obe grupe. Medijana starosti je iznosila 58 (opseg: 22 do 65) godina. Svi pacijenti su imali ≤ 65 godina starosti: 43% je bilo u starosnoj grupi ≥ 60-65 godina, 41% je bilo u starosnoj grupi ≥ 50-60 godina i 16% je imalo manje od 50 godina. Većina je bila muškog pola (59%), 48% je imalo ECOG performans status 0, 42% je imalo ECOG performans status 1 i 10% je imalo ECOG performans status 2. Četrdeset procenata je imalo ISS (engl. *International Staging System*) stepen I, 45% je imalo ISS stepen II i 15% je imalo ISS stepen III.

Efikasnost je bila procenjena na osnovu stepena strogog kompletnog odgovora (sCR) u danu 100 nakon presađivanja i na osnovu preživljavanja bez progresije (PFS).

Tabela 9: Rezultati efikasnosti iz ispitivanja MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	P vrednost ^b
--	---------------	-------------	-------------------------

Procena odgovora u Danu 100 nakon presađivanja			
Strog kompletni odgovor (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR ili bolje (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	<0,0001
Veoma dobar parcijalni odgovor ili bolje (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
MRD negativnost ^{c, d} n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	<0,0001
95% CI (%)	(59,5%; 67,8%)	(39,3%; 47,8%)	
Odnos verovatnoća sa 95% CI ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
MRD negativnost u kombinaciji sa CR ili bolje ^c n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	<0,0001
95% CI (%)	(29,7%; 37,9%)	(16,6%; 23,5%)	
Odnos verovatnoća sa 95% CI ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd=daratumumab-bortezomib-talidomid-deksametazon; VTd=bortezomib-talidomid-deksametazon; MRD=minimalni ostatak bolesti; CI=interval pouzdanosti

^a Zasnovano na populaciji namenjenoj za lečenje (*intent-to-treat*)

^b p-vrednost iz Cochran Mantel-Haenszel hi kvadrat testa.

^c Zasnovano na pragu od 10⁻⁵

^d Bez obzira na odgovor po IMWG

^e Korišćena je Mantel-Haenszel procena uobičajenog odnosa verovatnoća za slojevite tabele.

Rezultati analize PFS koji su dobijeni cenzurisanjem pacijenata a koji su bili randomizovani na održavanje daratumumabom u drugoj randomizaciji, su u vreme druge randomizacije pokazali HR=0.50; 95% CI: 0,34; 0,75; p=0,0005.

Relapsni/refraktorni multipli mijelom

Monoterapija:

Klinička efikasnost i bezbednost leka DARZALEX u monotrepiji terapiji odraslih pacijenata sa relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom čija je prethodna terapija uključivala inhibitor proteazoma i imunomodulator i kojima je bolest progredirala tokom poslednje terapije, pokazana je u dva ispitivanja otvorenog tipa.

U studiji MMY2002, 106 pacijenata sa relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom primali su lek DARZALEX u dozi od 16 mg/kg sve do progresije bolesti. Medijana starosti ovih pacijenata bila je 63,5 godina (raspon od 31 do 84 godina), 11% pacijenata su bili ≥ 75 godina starosti, 49% su bili muškarci, i 79% su bili bele rase. Medijana prethodnih terapijskih linija koje su pacijenti primili bila je 5. Osamdeset procenata (80%) pacijenata je prethodno podvrgnuto presađivanju autolognih matičnih ćelija (ASCT). Prethodne terapije uključile su bortezomib (99%), lenalidomid (99%), pomalidomid (63%) i karfilzomib (50%). Na početku ispitivanja, 97% pacijenata su bili refraktorni na poslednju liniju terapije, 95% su bili refraktorni na obe, i na inhibitor proteazoma (PI) i na imunomodulator (IMiD), 77% su bili refraktorni na alkilirajuće lekove, 63% su bili refraktorni na pomalidomid i 48% pacijenata su bili refraktorni na karfilzomib.

Rezultati efikasnosti unapred planirane interim-analize na osnovu procene Nezavisnog nadzornog odbora (IRC) prikazani su u Tabeli 10 u nastavku.

Tabela 10: Rezultati efikasnosti prema oceni IRC za studiju MMY2002

Mera ishoda efikasnosti	DARZALEX 16 mg/kg N = 106
Sveukupna stopa odgovora ¹ (ORR: sCR + CR + VGPR + PR) [n (%)]	31 (29,2)
95% CI (%)	(20,8; 38,9)
Striktan kompletni odgovor (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Kompletni odgovor (CR) [n]	0

Veoma dobar parcijalni odgovor (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Parcijalni odgovor (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Klinička stopa koristi (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Medijana trajanja odgovora [u mesecima (95% CI)]	7,4 (5,5, NP)
Medijana vremena do odgovora [u mesecima (raspon)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Primarna mera ishoda efikasnosti (po kriterijumima Međunarodne radne grupe za mijelom)
 CI = interval pouzdanosti; CR =kompletni odgovor; NP= ne može se proceniti; MR = minimalni odgovor; ORR=stopa ukupnog odgovora; PR=parcijalni odgovor; sCR=strikatan kompletni odgovor; VGPR=veoma dobar parcijalni odgovor

Sveukupna stopa odgovora (ORR) u studiji MMY2002 bila je slična bez obzira na prethodnu terapiju protiv mijeloma.

Ažurirani podaci o preživljavanju sa medijanom trajanja perioda kontrolnog praćenja od 14,7 meseci, pokazali su da je medijana sveukupnog preživljavanja (OS) iznosila 17,5 meseci (95% CI:13,7, ne može se proceniti).

U studiji GEN501, 42 pacijenta sa relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom primali su lek DARZALEX u dozi od 16 mg/kg sve do progresije bolesti. Medijana starosti ovih pacijenata bila je 64 godine (raspon od 44 do 76 godina), 64% su bili muškarci i 76% bele rase. Medijana prethodnih terapijskih linija koje su pacijenti primili je bila 4. Sedamdeset četiri procenta (74%) ovih pacijenata prethodno je podrvgnuto ASCT-u. Prethodne terapije uključivale su bortezomib (100%), lenalidomid (95%), pomalidomid (36%) i karfilzomib (19%). Na početku ispitivanja, 76% su bili refraktorni na poslednju liniju terapije, 64% su bili refraktorni i na PI i IMiD, 60% su bili refraktorni na alkilirajuće lekove, 36% su bili refraktorni na pomalidomid i 17% pacijenata su bili refraktorni na karfilzomib.

Unapred planirana interim-analiza pokazala je da terapija daratumumabom u dozi od 16 mg/kg dovodi do 36% ORR uz 5% CR i 5% VGPR. Medijana vremena do odgovora bila je 1 (raspon od 0,5 do 3,2) mesec. Medijana trajanja odgovora nije dostignuta (95% CI: 5,6 meseci, ne može se proceniti).

Ažurirani podaci o preživljavanju sa medijanom trajanja perioda kontrolnog praćenja od 15,2 meseci, pokazali su da medijana sveukupnog preživljavanja (OS) nije dostignuta (95% CI: 19.9 meseci, ne može se proceniti), a 74% ispitanika su još uvek živi.

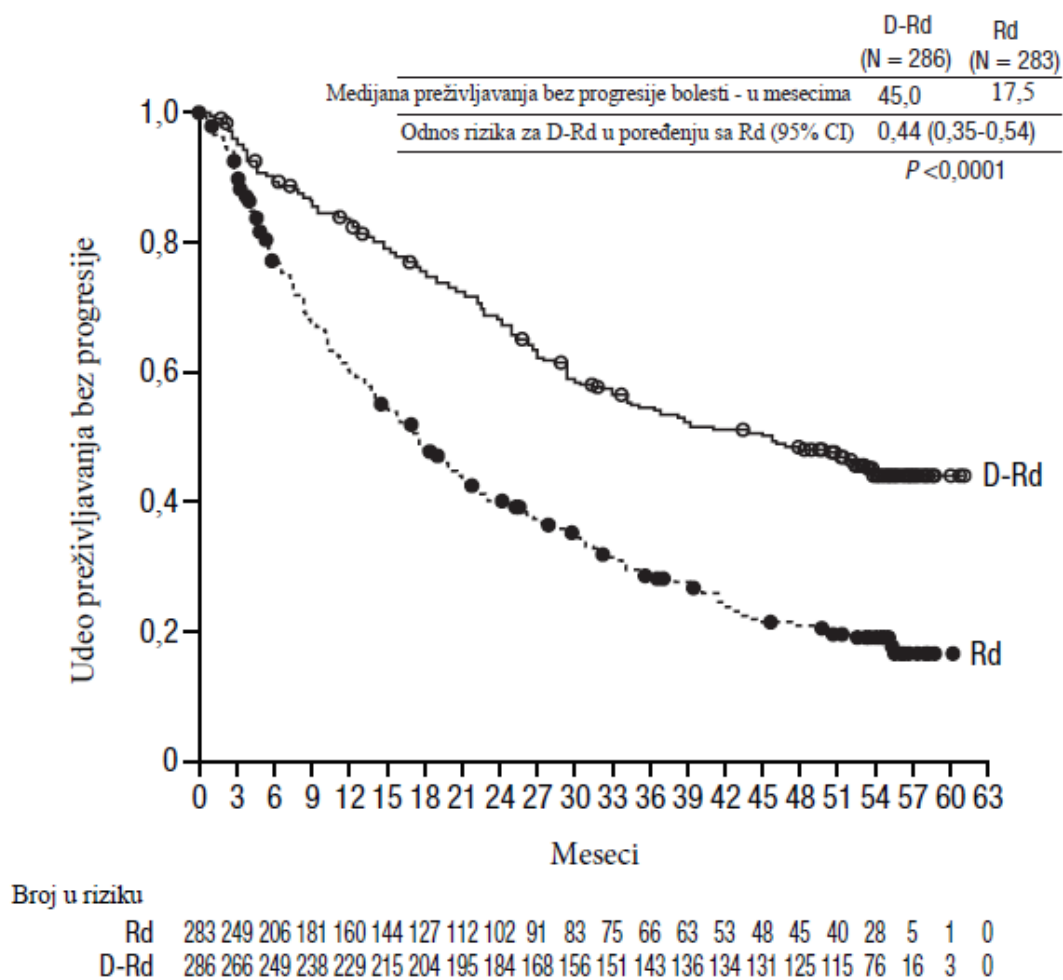
Kombinovana terapija sa lenalidomidom

U otvorenoj, randomizovanoj, aktivno kontrolisanoj studiji Faze III, MMY3003, poređena je terapija lekom DARZALEX 16mg/kg u kombinaciji sa lenalidomidom i niskom dozom deksametazona (DRd) sa terapijom lenalidomidom i niskom dozom deksametazona (Rd) kod pacijenata sa relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju. Lenalidomid (25 mg oralno jednom dnevno od 1. do 21. dana tokom ponavljanih ciklusa od 28 dana [4-nedelje]) je primenjen sa niskom dozom deksametazona od 40mg/nedeljno (ili redukovanom dozom od 20mg/nedeljno kod pacijenata > 75 godina ili BMI <18,5). U danima kada se primenjivala infuzija leka DARZALEX, doza od 20 mg deksametazona je primenjena kao lek koji se daje infuzije, a ostatak je primenjen jedan dan nakon infuzije. Terapija je nastavljena u obe grupe do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Ukupno je randomizovano 569 pacijenata; 286 u DRd grupu 283 u Rd grupu. Osnovne demografske i karakteriste oboljenja su bile slične između leka DARZALEX i kontrolne grupe. Medijana starosti pacijenata je bila 65 godina (raspon od 34 do 89 godina) a 11% pacijenata je bilo ≥ 75 godina. Većina pacijenata (86%) je prethodno primila PI, 55% pacijenata je prethodno primilo IMiD, uključujući 18% pacijenata koji su prethodno primili lenalidomid; i 44% pacijenata je predhodno primilo i PI i IMiD. Na početku, 27% pacijenata je bilo refraktorno na poslednju liniju terapije. Osamnaest procenata (18%) pacijenata je bilo refraktorno samo na PI, a 21% je bilo refraktorno na bortezomib. Pacijenti koji su bili refraktorni na lenalidomid su isključeni iz studije.

Sa medijanom praćenja od 13,5 meseci, primarna analiza PFS u studiji MMY3003 je pokazala poboljšanje u DRd grupi u poređenju sa Rd grupom; medijana PFS nije dostignuta u DRd grupi, a u Rd grupi je iznosila 18,4 meseca (HR=0,37; 95% CI: 0,27, 0,52 p<0,0001). Rezultati ažurirane analize preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) nakon medijane praćenja od 55 meseci su nastavili da pokazuju poboljšanje u PFS kod pacijenata u DRd grupi u poređenju sa Rd grupom. Medijana PFS je iznosila 45,0 meseci u DRd grupi i 17,5 meseci u Rd grupi (HR=0,44; 95% CI: 0,35; 0,54; p<0,0001), što predstavlja 56%-tno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti kod pacijenata lečenih DRd (pogledati sliku 4).

Slika 4: Kaplan-Merier kriva Preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) u Studiji MMY3003



Dodatni rezultati efikasnosti iz Studije MMY3003 su prikazani u Tabeli 11 ispod.

Tabela 11: Dodatni rezultati efikasnosti iz Studije MMY3003

Broj pacijenata sa merljivim odgovorom	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Ukupan odgovor (sCR + CR + VGPR + PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-vrednost ^a	< 0,0001	
Striktan kompletni odgovor (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Kompletni odgovor (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Veoma dobar parcijalni odgovor (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Parcijalni odgovor (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Medijana vremena za odgovor [u mesecima (95% CI)]	1,0 (1,0 , 1,1)	1,3 (1,1 , 1,9)

Medijana trajanja odgovora [u mesecima (95% CI)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4, NE)
MRD negativna stopa (95% CI) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Odd odnos sa 95% CI ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
P-vrednost ^d	< 0,0001	

DRd= daratumumab-lenalidomid-deksametazon; Rd=lenalidomid-deksametazon;

MRD=minimalno rezidualno oboljenje;

CI = interval pouzdanosti; NE= ne može se proceniti (*not estimable*);

^a p- vrednost dobijena iz Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Squared testa

^b na osnovu *Intent-to-treat* populacije i praga od 10^{-4}

^c korišćena je Mantel-Haenszel procena uobičajenih Odd odnosa. Odd odnos >1 pokazuje prednost za DRd

^d p-vrednost iz Fisher-ovog testa tačnosti.

Medijana OS nije dostignuta ni za jednu ispitivanu grupu. Sa ukupnom medianom praćenja od 13,5 meseci, harad ratio za OS bio je 0,64 (95% CI: 0,40, 1,01; p=0,0534).

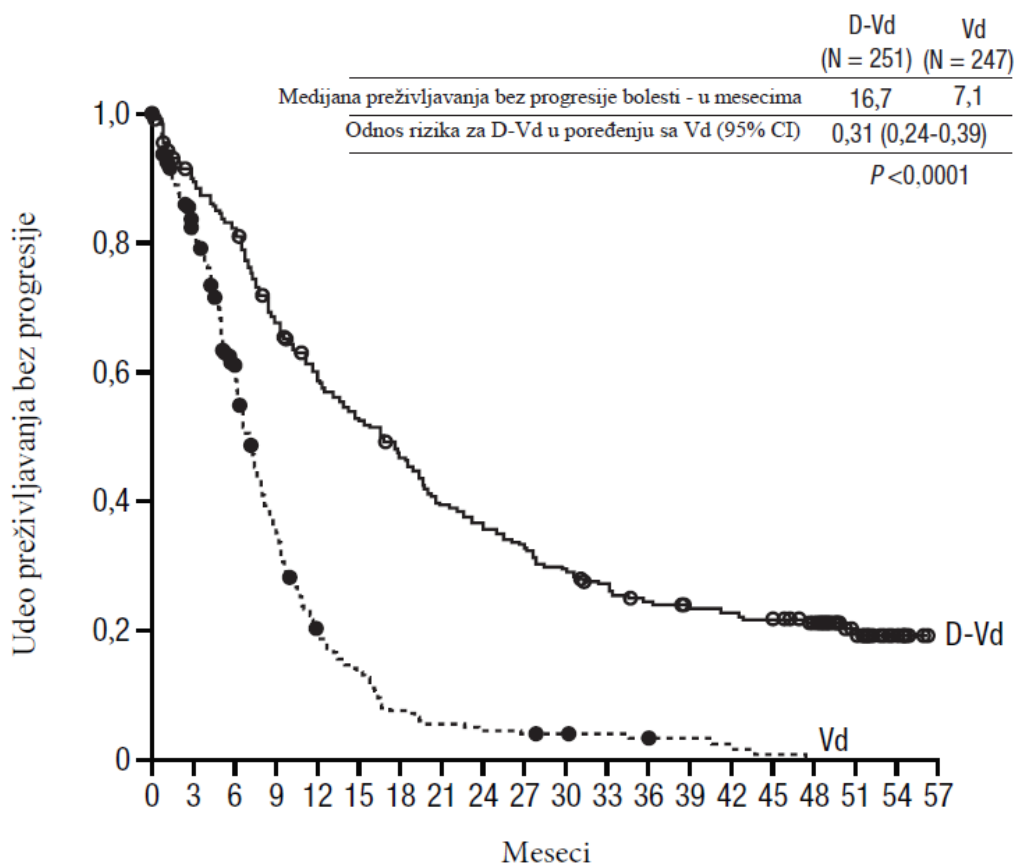
Kombinovana terapija sa bortezomibom

U otvorenoj, randomizovanoj, aktivno kontrolisanoj MMY3004 studiji Faze III, poređena je terapija lekom DARZALEX 16mg/kg u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom (DVd) sa terapijom bortezomibom i deksametazonom (Vd) kod pacijenata sa relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju. Bortezomib je primenjivan supkutanom injekcijom ili intravenskom infuzijom u dozi od 1,3 mg/m² površine tela dva puta nedeljno tokom dve nedelje (Dan 1, 4, 8 i 11) u ponavljanim ciklusima od 21 dan (3-nedelje), tokom ukupno 8 ciklusa. Deksametazon je primenjen oralno u dozi od 20 mg Dana 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 tokom svakog od 8 bortezomib ciklusa (80mg/nedeljno tokom dve od tri nedelje trajanja bortezomib ciklusa) ili u redukovanoj dozi od 20mg/nedeljno kod pacijenata > 75 godina, BMI<18,5, sa slabo kontrolisanim dijabetes melitus-om ili sa prethodnom intolerancijom na terapiju steroidima. U danima kada se primenjivala infuzija leka DARZALEX, doza od 20 mg deksametazona je primenjena kao lek koji se daje pre infuzije, a ostatak je primenjen jedan dan nakon infuzije. Terapija lekom DARZALEX je nastavljena do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Ukupno je randomizovano 498 pacijenata; 251 u DVd grupu i 247 u Vd grupu. Osnovne demografske i karakteriste oboljenja su bile slične između leka DARZALEX i kontrolne grupe. Medijana starosti pacijenata je bila 64 godina (raspon od 30 do 88 godina), a 12% pacijenata je imalo ≥ 75 godina. Šezdesetdevet procenata (69%) pacijenata je prethodno primilo PI (66% je primilo bortezomib), a 76% pacijenata je prethodno primilo IMiD (42% je primilo lenalidomid). Na početku, 32% pacijenata je bilo refraktorno na poslednju liniju terapije. Tridesettri procenta (33%) pacijenata je bilo refraktorno samo na ImiD, a 28% je bilo refraktorno na lenalidomid. Pacijenti koji su bili refraktorni na bortezomib su isključeni iz studije.

Sa medijanom praćenja od 7,4 meseci, primarna analiza PFS u studiji MMY3004 je pokazala poboljšanje u DVd grupi u poređenju sa Vd grupom; medijana PFS nije dostignuta u DVd grupi, a u Vd grupi je iznosila 7,2 meseca (HR [95% CI]:0,39 [0,28; 0,53]; p-vrednost <0,0001). Rezultati ažurirane analize preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) nakon medijane praćenja od 50 meseci su nastavili da pokazuju poboljšanje u PFS kod pacijenata u DVd grupi u poređenju sa Vd grupom. Medijana PFS je iznosila 16,7 meseci u DVd grupi i 7,1 meseci u Vd grupi (HR [95% CI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p vrednost<0,0001), što predstavlja 59%-tno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti kod pacijenata lečenih DVd u poređenju sa Vd (pogledati sliku 5).

Slika 5: Kaplan-Merier kriva Preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) u Studiji MMY3004



Broj u riziku

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

Dodatni rezultati efikasnosti iz Studije MMY3004 su prikazani u Tabeli 12 ispod.

Tabela 12: Dodatni rezultati efikasnosti iz Studije MMY3004

Broj pacijenata sa merljivim odgovorom	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Ukupan odgovor (sCR + CR + VGPR + PR) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-vrednost ^a	< 0,0001	
Striktan kompletni odgovor (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Kompletni odgovor (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Veoma dobar parcijalni odgovor (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Parcijalni odgovor (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Medijana vremena za odgovor [u mesecima (opseg)]	0,9 (0,8, 1,4)	1,6 (1,5, 2,1)
Medijana trajanja odgovora [u mesecima (95% CI)]	NE (11,5, NP)	7,9 (6,7, 11,3)
MRD negativna stopa (95% CI) ^b	8,8% (5,6%; 13,0%)	1,2% (0,3%, 3,5%)
Odnos kvote sa 95% CI ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
P-vrednost ^d	0,0001	

DVd= daratumumab-bortezomib-deksametazon; Vd=bortezomib-deksametazon;
MRD=minimalno rezidualno oboljenje;

CI = interval pouzdanosti; NE= ne može se proceniti (*not estimable*);

^a p- vrednost dobijena iz Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Squared testa

^b na osnovu *Intent-to-treat* populacije i praga od 10^{-4}

^c korišćena je Mantel-Haenszel procena uobičajenih Odd odnosa. Odd odnos >1
pokazuje prednost za DVd

^d p-vrednost iz Fisher-ovog testa tačnosti.

Medijana OS nije dostignuta ni za jednu ispitivanu grupu. Sa ukupnom medijanom praćenja od 7,4 meseca (95% CI: 0,0, 14,9), hazard ratio za OS bio je 0,77 (95% CI: 0,47, 1,26; p=0,2975).

Elektrofiziologija srca

Budući da je daratumumab veliki protein, verovatnoća za direktne interakcije sa jonskim kanalima je mala. Dejstvo daratumumaba na QTc interval procenjivan je u jednom ispitivanju otvorenog tipa na 83 pacijenta (studija GEN501) sa relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom posle infuzije daratumumaba (4 do 24 mg/kg). Linearne mešovite analize PK-PD nisu ukazale na veći porast srednjeg QTcF intervala (t.j., više od 20ms) pri maksimalnoj koncentraciji (C_{max}) daratumumaba.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka DARZALEX u svim podgrupama pedijatrijske populacije za multipli mijelom (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika daratumumaba po intravenskoj primeni daratumumaba u monoterapiji procenjivana je kod pacijenata sa relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom u dozama od 0,1 mg/kg do 24 mg/kg.

U kohortama koje su primale 1 do 24 mg/kg maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) posle prve doze povećavale su se približno proporcionalno dozi, a volumen distribucije bio je u skladu sa inicijalnom raspodelom u odeljak plazme. Posle poslednje infuzije primljene jednom nedeljno vrednost C_{max} je povećana preko dozno-proporcionalnog nivoa, što je u skladu sa dispozicijom leka zavisnom od vezivanja za ciljno mesto. Povećanja vrednosti PIK bila su veća od dozno-proporcionalnih, a klirens (CL) je opadao s porastom doze. Ova opažanja sugerišu da CD38 može da postane zasićen pri višim dozama, posle čega se uticaj klirensa povezivanja za ciljno mesto svodi na minimum, i klirens daratumumaba se približava linearnom klirensu endogenog IgG1. Klirens opada i sa ponavljanjem doza, što može da bude povezano sa opadanjem tumorskog opterećenja.

Terminalno poluvreme eliminacije raste s povećanjem doze i sa ponavljanjem doziranja. Srednja procenjena vrednost terminalnog poluvremena eliminacije (standardna devijacija [SD]) daratumumaba posle prve doze od 16 mg/kg iznosila je 9 (4,3) dana. Procenjeno terminalno poluvreme eliminacije daratumumaba posle poslednje doze od 16 mg/kg je povećano, ali nema dovoljno podataka za pouzdanu procenu. Na osnovu analize populacione PK, srednja vrednost (SD) poluvremena eliminacije povezana sa nespecifičnom linearnom eliminacijom iznosila je približno 18 (9) dana; ovo je terminalno poluvreme eliminacije koje se može očekivati nakon potpunog zasićenja klirensa posredovanog vezivanjem za ciljno mesto i primene ponovljenih doza daratumumaba.

Na kraju jednonedeljnog doziranja po preporučenoj shemi za monoterapiju sa dozom od 16 mg/kg, srednja vrednost (SD) C_{max} u serumu iznosila je 915 (410,3) mikrograma/mL, što je približno 2,9 puta više nego posle prve infuzije. Srednje (SD) predozne (najniže) koncentracije u serumu na kraju nedeljnog doziranja iznosile su 573 (331,5) mikrograma/mL.

Četiri analize populacione PK su urađene kako bi se opisale PK karakteristike daratumumaba i kako bi se procenio uticaj ko-varijabli na dispoziciju daratumumaba kod pacijenata sa multiplim mijelomom; Analiza 1 (n=223) kod pacijenata koji primaju lek DARZALEX kao monoterapiju dok su Analiza 2 (n=694), Analiza 3 (n=352) i Analiza 4 (n=355) sprovedene kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su primali daratumumab u kombinovanim terapijama. Analiza 2 je uključivala 694 pacijenata (n=326 za lenalidomid-deksametazon; n=246 za bortezomib-deksametazon; n=99 za pomalidomid-deksametazon; n=11 za bortezomib-melfalan-prednizon; i n=12 za bortezomib-talidomid-deksametazon), Analiza 3 je uključivala 352 pacijenata (bortezomib-melfalan-prednizon) a Analiza 4 je uključivala 355 pacijenata (lenalidomid-deksametazon).

Na osnovu analize populacione PK daratumumaba u monoterapiji (Analiza 1), stanje ravnoteže za daratumumab postiže se približno 5 meseci posle svakog perioda doziranja kada se lek daje jednom na 4 nedelje (do 21. infuzije), a srednji (SD) odnos C_{max} u stanju ravnoteže i C_{max} posle prve doze iznosio je 1,6 (0,5). Srednji (SD) centralni volumen distribucije iznosi 56,98 (18,07) mL/kg.

Tri dodatne analize populacione PK (Analiza 2, Analiza 3 i Analiza 4) su urađene kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su primili daratumumab u kombinovanim terapijama. Profili daratumumaba u pogledu odnosa koncentracija-vreme bili su slični i u monoterapiji i u kombinovanoj terapiji. Srednja procenjena vrednost terminalnog poluvremena povezana sa lineranim klirensom u kombinovanoj terapiji je približno 15-23 dana.

Na osnovu četiri analize populacione PK (Analize 1-4) telesna masa je prepoznata kao statistički značajna ko-varijabla za klirens daratumumaba. Prema tome, doziranje na osnovu telesne mase predstavlja odgovarajuću strategiju doziranja za pacijente sa multiplim mijelomom.

Simulacija farmakokinetike daratumumaba je sprovedena za sve preporučene šeme doziranja kod 1309 pacijenata sa multiplim mijelomom. Rezultati simulacije su potvrdili da podeljeno i pojedinačno doziranje prve doze pokazuju sličnu farmakokinetiku, osim farmakokinetičkog profila tokom prvog dana terapije.

Posebne populacije

Starost i pol

Na osnovu četiri pojedinačne analize populacione PK (analize 1-4) kod pacijenata koji su primali daratumumab u monoterapiji ili različite kombinovane terapije (Analize 1-4), starost (raspon 31-93 godina) nije imala klinički značajnog uticaja na PK daratumumaba, a izloženost daratumumabu bila je slična kod mlađih (starost < 65 godina, n = 518) i starijih (starosti ≥ 65 do <75 godina n=761; starosti ≥ 75 godina, n=334) pacijenata.

Pol nije uticao na izloženost daratumumabu u klinički relevantnoj meri u populacionim PK analizama.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu sprovedena formalna ispitivanja daratumumaba kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije. Obavljene su četiri pojedinačne analize populacione PK na osnovu podataka o prethodnoj funkciji bubrega kod pacijenata koji su primali daratumumab u monoterapiji, ili različite kombinovane terapije (Analize 1-4), i uključivale su ukupno 441 pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina [CRCL] ≥ 90 mL/min), 621 sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (CRCL <90 i ≥ 60 mL/min), 523 sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (CRCL <60 i ≥ 30 mL/min), i 27 sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili terminalnim oboljenjem bubrega (CRCL <30 mL/min). Nisu zabeležene nikakve klinički značajne razlike u izloženosti daratumumabu između pacijenata koji su imali oštećenje bubrežne funkcije i onih čija je bubrežna funkcija bila normalna.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu sprovedena formalna ispitivanja daratumumaba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Malo je verovatno da će promene u funkciji jetre imati bilo kakvog uticaja na eliminaciju daratumumaba budući da se molekuli IgG1 kao što je daratumumab ne metabolišu hepatičkim putevima.

Obavljene su četiri pojedinačne analize populacione PK kod pacijenata koji su primali daratumumab u monoterapiji, ili različite kombinovane terapije (Analize 1-4), i uključivale su ukupno 1404 pacijenata sa normalnom funkcijom jetre (ukupni bilirubin [UB] i aspartat aminotransferaza [AST] ≤ gornja granica normale [GGN]), 189 pacijenata sa blagim oštećenjem jetre (UB 1,0 x do 1,5 x GGN ili AST > GGN) i 8 pacijenata sa umerenim (UB > 1,5 x do 3 x GGN; n=7) ili teškim (UB > 3 x GGN, n=1) oštećenjem funkcije jetre. Nisu primećene klinički značajne razlike u izloženosti daratumumabu između pacijenata sa oštećenjem jetre i onih sa normalnom funkcijom jetre.

Rasa

Na osnovu četiri pojedinačne analize populacione PK kod pacijenata koji su primali ili daratumumab u monoterapiji, ili različite kombinovane terapije (Analize 1-4), izloženost daratumumabu je bila slična između ispitanika bele rase (n=1371) i ispitanika koji nisu bele rase (n=242).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksikološki podaci dobijeni su iz ispitivanja sa daratumumabom kod šimpanzi i sa surogatom anti-CD38 antitela kod cinomolgus majmuna. Nisu sprovedena nikakva ispitivanja hronične toksičnosti.

Karcinogenost i mutagenost

Nisu sprovedena nikakva ispitivanja na životinjama da bi se utvrdio karcinogeni potencijal daratumumaba.

Reproduktivna toksikologija

Nisu sprovedena nikakva ispitivanja na životinjama da bi se procenilo potencijalno dejstvo daratumumaba na reprodukciju ili razvoj.

Plodnost

Nisu sprovedena nikakva ispitivanja na životinjama da bi se procenilo potencijalno dejstvo na plodnost muškaraca ili žena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sirćetna kiselina, glacijalna
Manitol (E421)
Polisorbat 20
Natrijum-acetat, trihidrat
Natrijum-hlorid
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim onih koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Neotvorene bočice

2 godine.

Nakon razblaživanja

Sa mikrobiološke tačke gledišta, osim u slučaju da metoda otvaranja/razblaživanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, ovaj lek treba iskoristiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, korisnik je odgovoran i za vreme, i za uslove čuvanja razblaženog leka koji ne sme da bude duže od 24 sata u frižideru (2°C - 8°C) zaštićen od svetlosti, a zatim 15 časova (uključujući i vreme primene infuzije) na sobnoj temperaturi (15°C - 25°C) i pri sobnom osvetljenju.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

DARZALEX, 20mg/mL, 1 x 5mL

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je bočica od providnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I, zatvorena gumenim čepom od brombutil gume, aluminijumskom pertlom i flip-off zatvaračem.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

DARZALEX, 20mg/mL, 1 x 20mL

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je bočica od providnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I, zatvorena gumenim čepom od brombutil gume, aluminijumskom pertlom i flip-off zatvaračem.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Ovaj lek služi samo za jednokratnu upotrebu.

Pripremiti rastvor za infuziju primenom aseptične tehnike na sledeći način:

- Izračunati dozu (mg), ukupnu zapreminu (mL) potrebnog rastvora leka DARZALEX i potrebnii broj bočica leka DARZALEX na osnovu telesne mase pacijenta.
- Proveriti da li je rastvor leka DARZALEX bezbojan do žut. Ne sme se koristiti u slučaju pojave vidljivih čestica, prebojenosti ili prisustva čestica nepoznatog porekla.
- Korišćenjem aseptične tehnike, izvući zapreminu rastvora 0,9% natrijum-hlorida iz infuzione kese/kontejnera koja je jednaka potrebnoj zapremini rastvora leka DARZALEX.
- Izvucite neophodnu količinu rastvora leka DARZALEX i razblažite je do odgovarajuće zapremine tako što ćete je dodati u infuzionu kesu/kontejner sa sadržajem 0,9% natrijum-hlorida (videti odeljak 4.2). Ove infuzione kese/kontejneri moraju da budu napravljene od polivinilhlorida (PVC), polipropilena (PP), polietilena (PE) ili poliolefinse smeše (PP+PE). Razblažiti pod primerenim aseptičnim uslovima. Svu neiskorišćenu količinu leka u bočici baciti.
- Blago okrenuti infuzonu kesu/kontejner da se rastvor izmeša. Ne sme se mućkati.
- Pre davanja leka, pregledajte parenteralne lekove da uočite eventualno prisustvo čestica i prebojenosti. U razblaženom rastvoru se mogu pojaviti veoma male, prozirne do bele belančevinaste čestice, budući da je daratumumab protein. Ne sme se koristiti ako se pojave vidljivo neprovidne čestice, prebojenost ili čestice nepoznatog porekla.
- Budući da lek DARZALEX ne sadrži konzervans, razblažene rastvore treba dati u roku od 15 časova (uključujući i trajanje same infuzije) na sobnoj temperaturi (15°C - 25°C) i pri sobnom osvetljenju.
- Ako se ne upotrebi odmah, razblaženi rastvor može da se čuva pre primene do 24 časa u frižideru (2°C - 8°C) i zaštićen od svetla. Ne sme se zamrzavati.
- Razblaženi rastvor primenite u obliku intravenske infuzije koristeći infuzioni set koji ima regulator protoka i ugrađeni sterilni, apirogeni, filter od polietersulfona (PES) koji se slabo vezuje za belančevine (veličina pore 0,22 ili 0,2 mikrometara). Moraju se koristiti infuzioni setovi od poliuretana (PU), polibutadiena (PBD), PVC, PP ili PE.
- Infuzija leka DARZALEX se ne sme mešati u istoj intravenskoj liniji sa drugim lekovima.

- Neiskorišćena količina infuzionog rastvora se ne sme čuvati za ponovnu upotrebu. Sva neiskorišćena količina leka ili otpadni materijal moraju se ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD,
Omladinskih brigada 88B, Beograd- Novi Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

DARZALEX, 20mg/mL, 1 x 5mL: 515-01-04877-16-001
DARZALEX, 20mg/mL, 1 x 20mL: 515-01-04878-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

DARZALEX, 20mg/mL, 1 x 5mL: 02.11.2017.
DARZALEX, 20mg/mL, 1 x 20mL: 02.11.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar 2021.