KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DARZALEX 1800 mg SC enjeksiyonluk çözelti
Steril, Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her 15 mL'lik enjeksiyonluk çözelti flakonu 1800 mg daratumumab içerir (her mL'de 120 mg daratumumab).

Daratumumab, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak memeli hücre dizisinde (Çin Hamsteri Overinden) elde edilen, CD38 antijenini hedef alan bir insan monoklonal IgG1κ antikorudur.

Yardımcı maddeler:
Her 15 mL'lik enjeksiyonluk çözelti flakonu 735,1 mg sorbitol (E420) içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.
Çözelti berrak ila opalesan ve renksiz ila sarı renkte olup, pH'ı 5,6 ve ozmolalitesi 343 ila 395 mOsm/kg'dır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Multipl Miyelom

DARZALEX;

- Otolog kök hücre nakli için uygun olmayan yeni teşhis edilmiş multipl miyelomlu yetişkin hastaların tedavisinde lenalidomid ve deksametazon veya bortezomib, melfalan ve prednizon ile kombine kullanımda,
- Yeni teşhis edilmiş multipl miyelomlu yetişkin hastaların tedavisinde bortezomib, lenalidomid ve deksametazon ile kombine kullanımda,
- Otolog kök hücre nakli için uygun olan yeni teşhis edilmiş multipl miyelomlu yetişkin hastaların tedavisinde bortezomib, talidomid ve deksametazon ile kombine kullanımda,
- Daha önce bir proteazom inhibitörü ve lenalidomid içeren ve lenalidomide direnç göstermiş veya daha önce lenalidomid ve bir proteazom inhibitörü içeren en az 2 seri tedavi almış ve sonrasında veya son tedavide hastalık progresyonu gelişen multipl miyelomlu yetişkin hastaların tedavisinde pomalidomid ve deksametazon ile kombine kullanımda (bkz. bölüm 5.1),

- Daha önce en az 1 seri tedavi almış yanıt alınamayan veya nüks gelişmiş olan yetişkin multipl miyelom hastalarında lenalidomid ve deksametazon veya bortezomib ve deksametazon ile kombine kullanımda,
- Monoterapi olarak, önceki tedavileri bir proteazom inhibitörü ve bir immünomodülatör ajan içeren ve son tedavide hastalık progresyonu sergilemiş olan, relaps veya refrakter multiple miyelom hastalarının tedavisinde endikedir.

AL Amiloidoz
- DARZALEX, yeni teşhis edilmiş sistemik hafif zincir (AL) amiloidozlu yetişkin hastaların tedavisi için siklofosfamid, bortezomib ve deksametazon ile kombinasyon halinde endikedir.

Kullanım Sınırlamaları
DARZALEX, kontrollü klinik çalışmaların dışında kalan NYHA Sınıf IIIB veya Sınıf IV kalp hastalığı veya Mayo Evre IIIB hafif zincir (AL) amiloidozu olan hastalarda endike değildir ve tedavisi için önerilmez.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

DARZALEX subkutan formülasyonu intravenöz veya intramusküler kullanım için değildir ve belirtilen dozlar kullanılarak yalnızca subkutan enjeksiyon yoluyla verilmelidir. Subkutan enjeksiyon sadece karın bölgesinden yapılmalıdır.

DARZALEX, bir sağlık çalışanı tarafından uygulanmalıdır. İlk doz resüsitasyon imkanının bulunduğu bir ortamda uygulanmalıdır.

Hastaya, reçete edilen doğru formülasyon (intravenöz veya subkutan formülasyon) ve dozun verildiğinden emin olmak için flakon etiketlerini kontrol etmek önemlidir.

Daratumumab intravenöz formülasyon almakta olan hastalar için, bir sonraki planlanmış dozda başlayacak şekilde intravenöz daratumumab formülasyonuna alternatif olarak DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti kullanılabilir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Daratumumab kullanımında, infüzyonla ilgili reaksiyon (İİR) riskini azaltmak için, enjeksiyon öncesi ve sonrası ilaçlar uygulanmalıdır. Aşağıda "Tavsiye edilen eşzamanlı ilaçlar" ve Bölüm 4.4'e bakınız.

Doz:
Multipl Miyelom
Monoterapi için ve lenalidomid veya pomalidomid ile kombinasyon tedavisi için dozlama planı (4 haftalık kür rejimi)
Tavsiye edilen DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti dozu 1800 mg olup, aşağıda Tablo 1'de verilen dozlama planına göre yaklaşık 3-5 dakika içinde uygulanır.

Tablo 1: Monoterapi için ve lenalidomid ve deksametazon (Rd), pomalidomid ve deksametazon ile kombinasyon (Pd) tedavisi için DARZALEX dozlama planı (4 haftalık kür dozlama rejimi)

Haftalar	**Plan**
1 - 8. Haftalar	haftada bir (toplam 8 doz)
9 - 24. Haftalar[a]	iki haftada bir (toplam 8 doz)
25. Haftadan itibaren hastalık	dört haftada bir

progresyonuna kadar[b]	

[a]2 haftada bir olarak uygulanan dozlama planının ilk dozu 9. haftada verilir.
[b]4 haftada bir olarak uygulanan dozlama planının ilk dozu 25. haftada verilir.

Deksametazon haftada 40 mg (veya >75 yaş hastalarda 20 mg/hafta azaltılmış doz) uygulanmalıdır.

DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti ile birlikte uygulanan ilaçların dozu ve dozlama planı için Bölüm 5.1'e ve ilgili Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Bortezomib, melfalan ve prednizon ile kombinasyon tedavisi için dozlama planı (6 haftalık kür rejimleri)
Tavsiye edilen DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti dozu 1800 mg olup, aşağıda Tablo 2'de verilen dozlama planına göre yaklaşık 3-5 dakika içinde uygulanır.

Tablo 2: Bortezomib, melfalan ve prednizon ile kombinasyon tedavisi için DARZALEX dozlama planı ([VMP]; 6 haftalık kür dozlama rejimi)

Haftalar	**Plan**
1 - 6. Haftalar	haftada bir (toplam 6 doz)
7 - 54. Haftalar[a]	üç haftada bir (toplam 16 doz)
55. Haftadan itibaren hastalık progresyonuna kadar[b]	dört haftada bir

[a]3 haftada bir olarak uygulanan dozlama planının ilk dozu 7. haftada verilir.
[b]4 haftada bir olarak uygulanan dozlama planının ilk dozu 55. haftada verilir.

Bortezomib, ilk 6 haftalık kür için haftada iki kez 1, 2, 4 ve 5. haftalarda, ardından 6 haftalık 8 kür boyunca haftada **bir kez** 1, 2, 4 ve 5. haftalarda verilir. DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti ile uygulandığında VMP dozu ve doz çizelgesi hakkında bilgi için Bölüm 5.1'e bakınız.

Otolog kök hücre nakli (OKHT) için uygun olan yeni tanı alan hastaların tedavisi için bortezomib, talidomid ve deksametazon (4 haftalık kür rejimleri) ile kombinasyon halinde dozlama planı
Tavsiye edilen DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti dozu 1800 mg olup, aşağıda Tablo 3'te verilen dozlama planına göre yaklaşık 3-5 dakika içinde uygulanır.

Tablo 3: Bortezomib, talidomid ve deksametazon ile kombinasyon tedavisi için DARZALEX dozlama planı ([VTd]; 4 haftalık kür dozlama rejimi)

Tedavi fazı	**Haftalar**	**Plan**
İndüksiyon	1 - 8. Haftalar	haftada bir (toplam 8 doz)
	9 - 16. Haftalar[a]	iki haftada bir (toplam 4 doz)
Yüksek doz kemoterapi ve OKHT için ara veriniz.		
Konsolidasyon	1 - 8. Haftalar[b]	iki haftada bir (toplam 4 doz)

[a]2 haftada bir olarak uygulanan dozlama planının ilk dozu 9. haftada verilir.
[b]2 haftada bir olarak uygulanan dozlama planının ilk dozu OKHT'yi takiben tedavinin yeniden başlatılması üzerine 1. haftada verilir.

Deksametazon, kür 1 ve 2'nin 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 ve 23. günlerinde 40 mg ve 1-2. günlerde 40 mg ve kür 3-4'ün sonraki dozlama günlerinde (8, 9, 15, 16. günler) 20 mg uygulanmalıdır. Deksametazon 20 mg, kür 5 ve 6'da 1, 2, 8, 9, 15, 16. günlerde uygulanmalıdır.

DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti ile birlikte uygulanan ilaçların dozu ve dozlama

planı için Bölüm 5.1'e ve ilgili Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Otolog kök hücre nakli (OKHT) için uygun olan yeni tanı alan hastaların tedavisi için bortezomib, lenalidomid ve deksametazon (4 haftalık kür rejimleri) ile kombinasyon halinde dozlama planı

Tavsiye edilen DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti dozu 1800 mg olup, aşağıda Tablo 4'de verilen dozlama planına göre yaklaşık 3-5 dakika içinde uygulanır.

Tablo 4: Bortezomib, lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon tedavisi için DARZALEX dozlama planı ([VRd]; 4 haftalık kür dozlama rejimi)

Tedavi fazı	**Haftalar**	**Plan**
İndüksiyon	1 - 8. Haftalar	haftada bir (toplam 8 doz)
	9 - 16. Haftalar[a]	iki haftada bir (toplam 4 doz)
Yüksek doz kemoterapi ve OKHT için ara veriniz.		
Konsolidasyon	17 - 24. Haftalar[b]	iki haftada bir (toplam 4 doz)
İdame	25. haftadan itibaren hastalığın ilerlemesine kadar[c]	dört haftada bir

[a]2 haftada bir olarak uygulanan dozlama planının ilk dozu 9. haftada verilir.
[b]17. hafta OKHT sonrası iyileşmenin ardından tedaviye yeniden başlandığı haftadır.
[c]DARZALEX, 12 ay boyunca MRD negatifliği sağlanan ve en az 24 ay boyunca idame tedavisi gören hastalarda kesilebilir.

Deksametazon indüksiyon ve konsolidasyon sırasında her 28 günlük döngünün 1-4 ve 9-12 günlerinde 40 mg olarak uygulanmalıdır (kür 1-6).

DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti ile birlikte uygulanan ilaçların dozu ve dozlama planı için Bölüm 5.1'e ve ilgili Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

OKHT için uygun olmayan yeni tanı alan hastaların tedavisi için bortezomib, lenalidomid ve deksametazon (3 haftalık kür rejimleri) ile kombinasyon halinde dozlama planı

Tavsiye edilen DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti dozu 1800 mg olup, aşağıda Tablo 5'de verilen dozlama planına göre yaklaşık 3-5 dakika içinde uygulanır.

Tablo 5: Bortezomib, lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon tedavisi için DARZALEX dozlama planı ([VRd]; 3 haftalık kür dozlama rejimi)

Haftalar	**Plan**
1 - 6. Haftalar	haftada bir (toplam 6 doz)
7 - 24. Haftalar[a]	üç haftada bir (toplam 6 doz)
25. haftadan itibaren hastalığın ilerlemesine kadar[b]	dört haftada bir

[a]3 haftada bir olarak uygulanan dozlama planının ilk dozu 7. haftada verilir.
[b]4 haftada bir olarak uygulanan dozlama planının ilk dozu 25. haftada verilir.

Deksametazon, her 21 günlük döngünün, 1. ve 8. kürünün her bir 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ve 12. günlerinde 20 mg olarak uygulanmalıdır. >75 yaş veya düşük kilolu (BMI<18,5) hastalarda deksametazon 1, 4, 8 ve 11. günlerde 20 mg olarak uygulanabilir. 9. kür ve sonrasında, deksametazon her 28 günlük (4 haftalık) döngünün, 1, 8, 15 ve 22. günlerinde 40 mg dozunda uygulanmalıdır (veya >75 yaş veya BMI<18,5 olan hastalar için 20 mg).

DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti ile birlikte uygulanan ilaçların dozu ve dozlama planı için Bölüm 5.1'e ve ilgili Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Bortezomib ile kombinasyon tedavisi için dozlama planı (3 haftalık kür rejimi)
Tavsiye edilen DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti dozu 1800 mg olup, aşağıda Tablo 6'da verilen dozlama planına göre yaklaşık 3-5 dakika içinde uygulanır:

Tablo 6: Bortezomib ve deksametazon (Vd) ile kombinasyon tedavisi için DARZALEX dozlama planı (3 haftalık kür dozlama rejimi)

Haftalar	**Plan**
1 - 9. Haftalar	haftada bir (toplam 9 doz)
10 - 24. Haftalar[a]	üç haftada bir (toplam 5 doz)
25. Haftadan itibaren hastalık progresyonuna kadar[b]	dört haftada bir

[a]3 haftada bir olarak uygulanan dozlama planının ilk dozu 10. haftada verilir.
[b]4 haftada bir olarak uygulanan dozlama planının ilk dozu 25. haftada verilir.

Deksametazon, ilk 8 bortezomib tedavi kürünün 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ve 12. günlerinde 20 mg veya >75 yaş, düşük kilolu (BMI < 18,5), kötü kontrol edilen diabetes mellitus veya steroid tedavisine önceden toleranssızlıkta uygulanmalıdır.

DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti ile birlikte uygulanan ilaçların dozu ve dozlama planı için Bölüm 5.1'e ve ilgili Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

AL Amiloidoz
Bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon ile kombinasyon tedavisi için dozlama planı (4 haftalık kür rejimleri)
Tavsiye edilen DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti dozu 1800 mg olup, aşağıda Tablo 7'de verilen dozlama planına göre yaklaşık 3-5 dakika içinde uygulanır:

Tablo 7: AL amiloidozda bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon ile kombinasyon tedavisi için DARZALEX dozlama planı ([VCd]; 4 haftalık kür dozlama rejimi)[a]

Haftalar	**Plan**
1. - 8. Haftalar	haftada bir (toplam 8 doz)
9 - 24. Haftalar[b]	iki haftada bir (toplam 8 doz)
25. Haftadan itibaren hastalık progresyonuna kadar[c]	dört haftada bir

[a]Klinik çalışmada, DARZALEX çalışma tedavisinin ilk dozundan itibaren hastalık progresyonu görülene kadar ya da maksimum 24 kür (~2 yıl) boyunca verilmiştir.
[b]2 haftada bir olarak uygulanan dozlama planının ilk dozu 9. haftada verilir.
[c]4 haftada bir olarak uygulanan dozlama planının ilk dozu 25. haftada verilir.

DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti ile birlikte uygulanan ilaçların dozu ve dozlama planı için Bölüm 5.1'e ve ilgili Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Unutulan doz
Planlanmış bir DARZALEX dozunun unutulması halinde, doz mümkün olan en kısa zamanda uygulanmalı ve dozlama planı uygun şekilde ayarlanarak tedavi aralığı korunmalıdır.

Doz modifikasyonları
DARZALEX dozunun azaltılması önerilmez. Hematolojik toksisite durumunda, kan

sayımlarının düzelmesine olanak vermek için dozun ertelenmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4). DARZALEX ile kombinasyon halinde verilen ilaçlar hakkında bilgi için ilgili Kısa Ürün Bilgisine bakınız.
Klinik çalışmalarda, İİR'leri kontrol altına almak için DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözeltinin hızı ya da dozunun değiştirilmesi gerekli olmamıştır.

Tavsiye edilen eşzamanlı ilaçlar

Enjeksiyon öncesi ilaçlar
İİR riskini azaltmak için tüm hastalara, her DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti uygulamasından 1 ila 3 saat önce enjeksiyon öncesi ilaçlar (oral ya da intravenöz) aşağıdaki gibi uygulanmalıdır:

- Kortikosteroid (uzun etkili veya orta etkili)
  - Monoterapi:
    100 mg metilprednizolon veya eşdeğeri. İkinci enjeksiyondan sonra, kortikosteroid dozu 60 mg metilprednizolon dozuna azaltılabilir.
  - Kombinasyon tedavisi:
    Her DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözeltiden önce 20 mg deksametazon (veya eşdeğeri) uygulanır. Deksametazon arka plan rejimine spesifik kortikosteroid olduğunda, bu deksametazon tedavi dozu DARZALEX uygulama günlerindeki enjeksiyon öncesi uygulanan ilacın yerine geçecektir (bkz. Bölüm 5.1). Enjeksiyon öncesi ilaç olarak deksametazon (veya eşdeğeri) alan hastalar, DARZALEX uygulama günlerinde ilave olarak arka plan rejimine spesifik kortikosteroidler (örn., prednizon) almamalıdır.

- Antipiretik (650 ila 1.000 mg oral parasetamol).
- Antihistaminik (25 ila 50 mg oral veya intravenöz yoldan uygulanan difenhidramin veya eşdeğeri).

Enjeksiyon sonrası ilaçlar
Gecikmiş infüzyonla ilgili reaksiyon riskini azaltmak için aşağıda belirtildiği şekilde enjeksiyon sonrası ilaçlar verilmelidir.

- Monoterapi:
  Tüm enjeksiyonlardan sonraki ilk iki günde oral kortikosteroid (20 mg metilprednizolon veya yerel standartlara uygun eşdeğer dozda bir orta etkili veya uzun etkili kortikosteriod) uygulanmalıdır (enjeksiyondan sonraki gün başlanarak).

- Kombinasyon tedavisi:
  DARZALEX enjeksiyonundan sonraki gün düşük dozda oral metilprednizolon (≤ 20 mg) veya eşdeğerinin verilmesi düşünülmelidir. Ancak, DARZALEX enjeksiyonundan sonraki gün bir arka plan rejimine spesifik kortikosteroid (örn., deksametazon, prednizon) verilmişse, ilave olarak enjeksiyon sonrası ilaç verilmesine gerek olmayabilir (bkz. Bölüm 5.1).

İlk üç enjeksiyondan sonra hastada majör İİR gelişmezse, enjeksiyon sonrası kortikosteroidlerin (arka plan rejimine spesifik kortikosteroidler haricinde) kullanımına son verilebilir.

Ayrıca, kronik obstrüktif akciğer hastalığı öyküsü olan hastalar için kısa ve uzun etkili bronkodilatörler ve inhale kortikosteroidler gibi enjeksiyon sonrası ilaçların kullanımı düşünülmelidir. İlk dört enjeksiyondan sonra hastada majör İİR gelişmezse, hekimin takdirine bağlı olarak bu inhalasyon yoluyla alınan enjeksiyon sonrası ilaçların kullanımına son

verilebilir.

Herpes zoster virüs reaktivasyonu için profilaksi
Herpes zoster virüs reaktivasyonunu önlemek için, anti-viral profilaksi düşünülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda daratumumab ile ilgili çalışmalar yürütülmemiştir. Yapılan popülasyon farmakokinetiği (PK) analizlerine göre, böbrek yetmezliği bulunan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda daratumumab ile ilgili çalışma yürütülmemiştir.
Karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Geriyatrik popülasyon:
Doz ayarlamaları gerekli görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
DARZALEX'in 18 yaşın altındaki çocuklarda etkililiği belirlenmediğinden kullanımı önerilmemektedir. Relaps veya refrakter B-hücreli veya T-hücreli akut lenfoblastik lösemi (ALL) veya lenfoblastik lenfoma (LL) tanılı pediyatrik hastalardaki mevcut veriler bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de belirtilmiştir.

Vücut ağırlığı (>120 kg):
Sabit dozlu (1800 mg) DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti kullanılarak, vücut ağırlığı >120 kg olan sınırlı sayıda hasta incelenmiş ve bu hastalarda etkililik belirlenmemiştir. Şu anda vücut ağırlığına dayalı doz ayarlaması önerilememektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Uygulama şekli:
DARZALEX subkutan formülasyonu intravenöz veya intramusküler kullanım için değildir ve belirtilen dozlar kullanılarak yalnızca subkutan enjeksiyon yoluyla verilmelidir. DARZALEX'i flakondan çekerken uygun teknik kullanılmalıdır. Tıpa parçalanması riskini azaltmak için geniş çaplı veya kör uçlu transfer iğnelerinin kullanımından veya tıpanın birden fazla kez delinmesinden kaçınılmalıdır. Uygulama öncesine yönelik özel tedbirler için Bölüm 6.6'ya bakınız.

İğnenin tıkanmasını önlemek için, hipodermik enjeksiyon iğnesi veya subkutan infüzyon seti enjeksiyondan hemen önce enjektöre takılmalıdır.

15 mL DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözeltiyi göbek deliğinin yaklaşık 7,5 cm sağında veya solunda <u>karnın</u> subkutan dokusunun içine yaklaşık 3-5 dakika süreyle enjekte edin. DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözeltiyi vücudun başka bölgelerine enjekte etmeyin çünkü bu konuda veri bulunmamaktadır.

Enjeksiyon bölgeleri ardışık enjeksiyonlar için değiştirilmelidir.

DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti cildin kızarık, morarmış, hassas, sert ya da skarlı bölgelerine kesinlikle enjekte edilmemelidir.

Hasta acı duyarsa, uygulamayı duraklatın veya uygulama hızını yavaşlatın. Enjeksiyonun yavaşlatılmasıyla acının hafiflememesi durumunda, dozun geri kalanını uygulamak için karnın

diğer tarafında ikinci bir enjeksiyon bölgesi seçilebilir.

DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti tedavisi sırasında, subkutan kullanıma yönelik başka tıbbi ürünler DARZALEX ile aynı bölgeye uygulanmamalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik
Biyolojik tıbbi ürünlerin takibini artırmak için, kullanılan ürünün marka ismi ve seri numarası hasta dosyasına açıkça işlenmelidir.

İnfüzyona bağlı reaksiyonlar
DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti, anafilaktik reaksiyonlar dahil olmak üzere şiddetli ve/veya ciddi infüzyonla ilgili reaksiyonlara (İİR) sebep olabilir. Klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %8,5'inde (134/1573) bir İİR meydana gelmiştir. İİR'lerin çoğunluğu derece 1-2 olup ilk enjeksiyondan sonra meydana gelmiştir. Daha sonraki enjeksiyonlarda meydana gelen İİR'ler hastaların %1'inde görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8).

DARZALEX enjeksiyonundan sonra İİR başlangıcına kadar geçen medyan süre 3,3 saattir (aralık: 0,08-83 saat). İİR'lerin çoğunluğu tedavi gününde meydana gelmiştir. Hastaların %1'inde gecikmiş İİR'ler meydana gelmiştir.

İİR'nin bulgu ve belirtileri burun tıkanıklığı, öksürük, boğaz tahrişi, alerjik rinit, hırıltılı solunum yanı sıra ateş, göğüs ağrısı, kaşıntı, titreme, kusma, bulantı, hipotansiyon ve bulanık görme, gibi belirtileri içerebilir. Bronkospazm, hipoksi, dispne, hipertansiyon, taşikardi ve oküler advers reaksiyonlar (koroid efüzyonu, akut miyopi ve akut açı kapanması glokomu dahil) dahil olmak üzere ciddi reaksiyonlar oluşmuştur (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalara antihistaminik, antipiretik ve kortikosteroidler ile premedikasyon verilmeli ve hastalar özellikle birinci ve ikinci enjeksiyonlar sırasında ve sonrasında İİR'ler ile ilgili olarak izlenmeli ve bilgilendirilmelidir. Eğer bir anafilaktik reaksiyon ya da yaşamı tehdit eden (derece 4) reaksiyon meydana gelirse, uygun acil bakım hemen başlatılmalıdır. DARZALEX tedavisi derhal ve kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3).

Gecikmiş İİR'lerin riskini düşürmek için, tüm hastalara DARZALEX enjeksiyonundan sonra oral kortikosteroid verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı öyküsü olan hastalarda, ortaya çıkabilecek solunum komplikasyonlarını kontrol altına almak için ilave enjeksiyon sonrası ilaçların kullanılması gerekli olabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda enjeksiyon sonrası ilaçların (örn. kısa ve uzun etkili bronkodilatörler ve inhale kortikosteroidler) kullanılması düşünülmelidir. Oküler semptomlar ortaya çıkarsa, DARZALEX infüzyonunu kesilmeli ve DARZALEX'i yeniden başlatmadan önce derhal oftalmolojik değerlendirme istenmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Nötropeni/trombositopeni
DARZALEX, arka plan tedavisi ile indüklenen nötropeni ve trombositopeniyi artırabilir (bkz. Bölüm 4.8).
Tedavi süresince, arka plan tedavilerinin üretici kısa ürün bilgilerine göre tam kan hücresi sayımları periyodik olarak izlenmelidir. Nötropeni hastaları enfeksiyon bulguları açısından

izlenmelidir. Kan hücre sayımlarının iyileşmesine izin vermek için, DARZALEX tedavisinin ertelenmesi gerekebilir. DARZALEX subkutan formülasyon alan düşük vücut ağırlığı olan hastalarda, yüksek nötropeni oranları gözlenmiş ancak yüksek ciddi enfeksiyon oranlarıyla ilişkilendirilmemiştir. DARZALEX'in doz azaltımı önerilmez. Transfüzyon veya büyüme faktörleri ile destekleyici bakım düşünülebilir.

Enfeksiyonlar
DARZALEX, ciddi, yaşamı tehdit eden veya ölümcül enfeksiyonlara neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar, DARZALEX ile tedavisi öncesinde ve sırasında enfeksiyon belirti ve semptomları açısından yakından izlenmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. Tedavi kılavuzlarına uygun olarak profilaktik antimikrobiyallerin, tedavi öncesinde, sırasında veya sonrasında uygulanması değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

İndirekt Antigobulin Testi (İndirekt Coombs Testi) ile etkileşim
Daratumumab, eritrositlerde düşük düzeylerde bulunan CD38'e bağlanır ve indirekt Coombs testinin pozitif çıkmasına neden olabilir. Daratumumaba bağlı indirekt Coombs testi pozitifliği, son daratumumab uygulamasından sonra 6 aya kadar devam edebilir. Eritrositlere bağlanan daratumumabın, hastanın serumundaki minör antijenlere karşı gelişen antikorların saptanmasını maskeleyebileceği dikkate alınmalıdır. Hastanın ABO ve Rh kan grubu tayini bundan etkilenmez.

Daratumumab tedavisine başlamadan önce hastalar taranmalı ve kan grupları belirlenmelidir. Fenotipleme, yerel uygulamaya göre, daratumumab tedavisine başlamadan önce düşünülebilir. Kırmızı kan hücresi genotiplendirmesi daratumumab'dan etkilenmez ve herhangi bir zamanda yapılabilir.

Bir transfüzyon planlanması durumunda, kan transfüzyonu merkezleri indirekt antiglobulin testleriyle olan bu etkileşimden haberdar edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5). Acil bir transfüzyon gerekli olduğunda, yerel kan bankası uygulamaları doğrultusunda çapraz eşleştirilmemiş, ABO/RhD uyumlu eritrositler verilebilir.

Tam yanıtın belirlenmesi ile etkileşim
Daratumumab, endojen M proteininin klinik izlemi için kullanılan serum protein elektroforezi (SPE) ve immünofiksasyon (IFE) analizlerinde tespit edilebilen bir insan IgG kappa monoklonal antikordur (bkz. Bölüm 4.5). Bu etkileşim, IgG kappa miyeloması proteini olan bazı hastalarda tam yanıtın ve hastalık ilerlemesinin belirlenmesini etkileyebilir.

Hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyonu
DARZALEX ile tedavi edilen hastalarda bazı durumlarda ölümcül olan Hepatit B virüsü reaktivasyonu bildirilmiştir. DARZALEX ile tedaviye başlamadan önce tüm hastalarda HBV taraması yapılmalıdır.
Pozitif HBV serolojisi olan hastalar, DARZALEX tedavisi boyunca ve tedavi bitiminden sonraki en az altı ay boyunca HBV reaktivasyonunun klinik ve laboratuvar bulguları açısından izlenmelidir. Hastalar mevcut klinik kılavuzlara göre yönetilmelidir. Klinik olarak belirtildiği gibi hepatit hastalığı uzmanına danışılabilir.
DARZALEX ile tedavi sırasında HBV reaktivasyonu gelişen hastalarda, DARZALEX tedavisini kesin ve uygun tedaviyi uygulayın. HBV reaktivasyonu kontrol edilen hastalarda DARZALEX tedavisinin yeniden başlanması, HBV yönetiminde uzman doktorlar ile tartışılmalıdır.

Vücut ağırlığı (>120 kg)
Vücut ağırlığı >120 kg olan hastalarda DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözeltinin etkililiğinin azalma potansiyeli bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Yardımcı maddeler
Bu ilaç sorbitol (E420) içerir. Kalıtımsal fruktoz intoleransı (HFI) olan hastalara bu ilac verilmemelidir.

Ayrıca bu ilaç, her dozda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder, yani temelde "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Bir IgG1κ monoklonal antikoru olarak, bozulmamış daratumumabın renal atılımının ve karaciğer enziminin aracılık ettiği metabolizmasının temel eliminasyon yollarını temsil etmesi mümkün değildir. Bu nedenle, ilaç metabolize edici enzimlerdeki değişikliklerin daratumumab eliminasyonunu etkilemesi beklenmemektedir. CD38 üzerindeki benzersiz bir epitopa yüksek afinite ve seçiciliği nedeniyle, daratumumabın, ilaç metabolize edici enzimleri değiştirmesi de beklenmemektedir.

Daratumumab intravenöz veya subkutan formülasyonları ile lenalidomid, pomalidomid, talidomid, bortezomib, melfalan, prednizon, karfilzomib, siklofosfamid ve deksametazon kombinasyonları üzerinde gerçekleştirilen klinik farmakokinetik değerlendirmeler, daratumumab ile bu küçük moleküllü ilaçlar arasında klinik olarak anlamlı herhangi bir ilaç-ilaç etkileşimi göstermemiştir.

İndirekt Antigobulin Testi (İndirekt Coombs Testi) ile etkileşim
Daratumumab eritrositler üzerindeki CD38'e bağlanır ve antikor taraması ve çapraz eşleştirme gibi uyumluluk testlerini etkiler (bkz. Bölüm 4.4). Daratumumab etkileşimini azaltma yöntemleri, daratumumab bağlanmasını bozmak için reaktif eritrositlerin ditiyotretol (DTT) ile işleme tabi tutulmasını veya diğer lokal valide edilmiş metotları içermektedir. Kell kan grubu sistemi DTT tedavisine de duyarlı olduğundan, DTT uygulanmış eritrositler kullanarak alloantikorların ekarte edilmesi veya tespit edilmesinin ardından Kell-negatif üniteler sağlanmalıdır. Alternatif olarak fenotipleme veya genotipleme de düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Serum protein elektroforezi ve immünofiksasyon testleri ile etkileşim
Daratumumab, hastalığa ait monoklonal immünoglobulinlerin (M proteini) görüntülenmesinde kullanılan serum protein elektroforezi (SPE) ve immünofiksasyon (IFE) analizlerinde saptanabilir. Bu da, IgG kappa miyelom proteini bulunan hastaların SPE ve IFE test sonuçlarının yanlış pozitif çıkmasına yol açarak, Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterlerine göre değerlendirilen tam yanıtlara ilişkin ilk değerlendirmeyi etkileyebilir. Daratumumab etkileşiminin şüphelenildiği kalıcı çok iyi kısmi yanıt sergileyen hastalarda tam bir cevabın belirlenmesini kolaylaştırmak için, daratumumabı hastanın serumunda kalan endojen M proteininden ayırabilmek için valide bir daratumumab-spesifik IFE analizinin kullanılması düşünülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar, daratumumab tedavisi sırasında ve tedavi sona erdikten sonra 3 ay süreyle etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.
DARZALEX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi
Daratumumab'ın hamile kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir veya sınırlı miktardadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi açısından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). DARZALEX hamilelik sırasında ve doğum kontrolü kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmez.

Laktasyon dönemi
Daratumumabın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Daratumumabın sütle atılımı hayvanlar üzerinde çalışılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da DARZALEX tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve DARZALEX tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Daratumumabın erkekler veya kadınlarda fertilite üzerindeki potansiyel etkilerini belirleyecek veri bulunmamaktadır (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DARZALEX, araç ve makine kullanımı üzerinde etkili değildir veya göz ardı edilebilir ölçüde etkilidir. Ancak, daratumumab kullanan hastalarda yorgunluk bildirilmiştir ve araç veya makine kullanırken bu durumun dikkate alınması gerekmektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti
Monoterapi veya kombinasyon tedavisi olarak uygulandığında daratumumab (intravenöz ya da subkutan formülasyon) ile en sık görülen herhangi bir dereceden advers reaksiyonlar (hastaların ≥%20'si) infüzyon reaksiyonları, yorgunluk, bulantı, diyare, konstipasyon, ateş, öksürük, nötropeni, trombositopeni, anemi, periferik ödem, periferik nöropati, üst solunum yolu enfeksiyonu, kas-iskelet sistemi ağrısı ve COVID-19 olmuştur. Ciddi advers reaksiyonlar pnömoni, bronşit, üst solunum yolu enfeksiyonu, sepsis, pulmoner ödem, influenza, ateş, dehidrasyon, diyare, atriyal fibrilasyon ve senkop olarak belirlenmiştir.

DARZALEX subkutan formülasyonun güvenlilik profili, daha düşük İİR oranı hariç olmak

üzere intravenöz formülasyonun güvenlilik profiline benzerlik göstermiştir. Faz 3 MMY3012 çalışmasında, nötropeni, intravenöz daratumumaba kıyasla DARZALEX subkutan formülasyonu için ≥ %5 daha yüksek sıklıkta bildirilen tek advers reaksiyon olmuştur (derece 3 veya 4: %13 karşısında %8).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Tablo 8 daratumumabın DARZALEX subkutan formülasyonu veya intravenöz formülasyonunu alan hastalarda görülen advers reaksiyonları özetlemektedir.

Veriler; 1187 multipl miyelomlu (MM) hastada DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözeltiye (1800 mg) maruziyeti yansıtmaktadır. Veriler; monoterapi olarak DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti verilen faz 3 aktif kontrollü çalışmadan (MMY3012) 260 hastayı, pomalidomid ve deksametazon ile kombine kullanımda DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti (D-Pd) verilen faz 3 aktif kontrollü çalışmadan (MMY3013) 149 hastayı, bortezomib, lenalidomid ve deksametazon ile kombine kullanımda DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti (D-VRd) verilen faz 3 aktif kontrollü çalışmadan (MMY3014) 351 hastayı ve bortezomib, lenalidomid ve deksametazon ile kombine kullanımda DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti (D-VRd) verilen faz 3 aktif kontrollü çalışmadan (MMY3019) naklin ilk tedavi olarak planlanmadığı veya nakle uygun olmayan 197 yeni tanı almış multipl miyelomlu hastayı içermektedir. Ayrıca veriler, hastalara DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözeltinin monoterapi olarak (N=31, MMY1004 ve MMY1008) verildiği üç açık etiketli klinik çalışmayı ve DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözeltinin bortezomib, melfalan ve prednizon (D-VMP, n=67), lenalidomid ve deksametazon (D-Rd, n=65) ya da bortezomib, lenalidomid ve deksametazon (D-VRd, n=67) ile kombine olarak verildiği MMY2040 çalışmasını yansıtmaktadır. Ayrıca veriler, DARZALEX subkutan formülasyonun bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon (D-VCd) ile kombine olarak uygulandığı faz 3 aktif kontrollü çalışmada (AMY3001) yer alan 193 yeni tanı AL amiloidoz hastasındaki maruziyeti yansıtmaktadır.

Güvenlilik verileri, arka plan rejimleriyle kombine olarak intravenöz daratumumab uygulanan 1910 hasta ve monoterapi olarak intravenöz daratumumab uygulanan 414 hastayı kapsayan 2324 hastada intravenöz daratumumab (16 mg/kg) maruziyetini de yansıtmaktadır. Pazarlama sonrası advers reaksiyonlar da dahil edilmiştir.

Sıklıklar; çok yaygın (≥ 1/10), yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000) ve çok seyrek (< 1/10.000) şeklinde tanımlanmıştır.

Tablo 8: İntravenöz daratumumab veya subkutan daratumumab ile tedavi edilen multipl miyelom ve AL amiloidoz hastalarında görülen advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	**Advers reaksiyon**	**Sıklık**	**İnsidans (%)**	
			Herhangi bir derece	**Derece 3-4**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Üst solunum yolu enfeksiyonu[a]	Çok yaygın	46	3
	COVID-19[a, g]		23	6
	Pnömoni[a]		19	11
	Bronşit[a]		14	1
	İdrar yolu enfeksiyonu	Yaygın	7	1
	Sepsis[a]		4	4
	Sitomegalovirüs	Yaygın olmayan	<1	<1[#]

	enfeksiyonu[a]			
	Hepatit B Virüs reaktivasyonu[a]		<1	<1
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Nötropeni[a]	Çok Yaygın	42	36
	Trombositopeni[a]		30	18
	Anemi[a]		26	11
	Lenfopeni[a]		12	10
	Lökopeni[a]		11	6
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipogamaglobulinemi[a]	Yaygın	3	<1[#]
	Anafilaktik reaksiyon[b]	Seyrek	-	-
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipokalemi[a]	Çok yaygın	10	3
	İştah kaybı		10	<1
	Hiperglisemi	Yaygın	6	3
	Hipokalsemi		6	1
	Dehidrasyon		2	1[#]
Psikiyatrik hastalıklar	Uykusuzluk	Çok yaygın	17	1[#]
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik nöropati	Çok yaygın	31	4
	Baş ağrısı		11	<1[#]
	Baş dönmesi	Yaygın	9	<1[#]
	Parestezi		9	<1
	Senkop		3	2[#]
Kardiyak hastalıklar	Atriyal fibrilasyon	Yaygın	4	1
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon[a]	Yaygın	9	4
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Öksürük[a]	Çok yaygın	22	<1[#]
	Dispne[a]		18	2
	Pulmoner ödem[a]	Yaygın	1	<1
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare	Çok yaygın	33	5
	Konstipasyon		28	1
	Bulantı		22	1[#]
	Karın ağrısı[a]		14	1
	Kusma		13	1[#]
	Pankreatit[a]	Yaygın	1	<1
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Döküntü	Çok yaygın	12	1[#]
	Kaşıntı	Yaygın	6	<1[#]
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları	Kas-iskelet sistemi ağrısı[a,h]	Çok yaygın	35	3
	Artralji		14	1
	Kas spazmları		12	<1[#]
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yorgunluk	Çok yaygın	24	4
	Periferik ödem[a]		24	1
	Ateş		22	1
	Asteni		19	2
	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları[d,e]		10	0
	Üşüme	Yaygın	8	<1[#]

Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre bağlı komplikasyonlar	İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar[c]			
	Daratumumab intravenöz[f]	Çok Yaygın	39	5
	Daratumumab subkutan[e]	Yaygın	9	1

[#]Derece 4 yok.
[a]Terim gruplandırmasını belirtir.
[b]Pazarlama sonrası advers reaksiyonlara göre.
[c]İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar, araştırmacı tarafından daratumumab infüzyonu/enjeksiyonu ile ilişkili olduğu belirlenen terimleri içerir.
[d]Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, araştırmacı tarafından daratumumab enjeksiyonu ile ilişkili olduğu belirlenen terimleri içerir.
[e]Sıklık yalnızca daratumumab subkutan çalışmalarına dayanır (N=1573).
[f]Sıklık yalnızca daratumumab intravenöz çalışmalarına dayanır (N=2324).
[g]İnsidans, MMY3003, MMY3006, MMY3008 ve MMY3013 çalışmalarından (COVID-19 pandemisinin başlangıcı) 01 Şubat 2020'de veya sonrasında en az bir doz çalışma tedavisi alan hastaların ve MMY3014, MMY3019 ve SMM3001 çalışmasındaki daratumumab ile tedavi edilen tüm hastaların (N=1177) bir alt grubuna dayanmaktadır.
[h]Kas-iskelet sistemi ağrısı; sırt ağrısını, yan ağrısını, kasık ağrısını, kas-iskelet sistemi kaynaklı göğüs ağrısını, kas-iskelet ağrısını, kas-iskelet sertliğini, miyaljiyi, boyun ağrısını, kardiyak olmayan göğüs ağrısını ve ekstremitelerde ağrıyı içerir.
Not: Daratumumab intravenöz veya daratumumab subkutan formülasyon ile tedavi edilen 3897 multipl miyelomlu ve AL amiloidoz hasta temel alınmıştır.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar (İİR'ler)
Klinik çalışmalarda (monoterapi ve kombinasyon tedavileri; N =1573), DARZALEX subkutan formülasyonu ile herhangi bir dereceden İİR'lerin insidansı ilk DARZALEX enjeksiyonu (1800 mg, 1. hafta) ile %7,5, 2. hafta enjeksiyonu ile %0,5 ve sonraki enjeksiyonlar ile %1,3 olmuştur. Derece 3 ve 4 İİR'ler, hastaların sırasıyla %0,8'inde ve %0,1'de görülmüştür.

İİR'nin bulgu ve belirtileri burun tıkanıklığı, öksürük, boğaz tahrişi, alerjik rinit, hırıltılı solunum yanı sıra ateş, göğüs ağrısı, kaşıntı, titreme, kusma, bulantı, bulanık görme ve hipotansiyon gibi belirtileri içerebilir. Bronkospazm, hipoksi, dispne, hipertansiyon ve taşikardi ve oküler advers reaksiyonlar (koroid efüzyonu, akut miyopi ve akut açı kapanması glokomu dahil) dahil olmak üzere ciddi reaksiyonlar oluşmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

DARZALEX subkutan formülasyon ile yapılan klinik çalışmalarda (N=1573), herhangi bir derece enjeksiyon bölgesi reaksiyonu insidansı %10,2 olmuştur. Derece 3 ya da 4 enjeksiyon bölgesi reaksiyonları görülmemiştir. En yaygın (>%1) enjeksiyon bölgesi reaksiyonu eritem ve döküntü olmuştur.

Enfeksiyonlar

Monoterapi olarak daratumumab uygulanan hastalarda, genel enfeksiyon insidansı DARZALEX subkutan formülasyon (%52,9) ile intravenöz daratumumab grupları (%50,0) arasında benzerlik göstermiştir. Derece 3 veya 4 enfeksiyonlar da DARZALEX subkutan formülasyon (%11,7) ile intravenöz daratumumab (%14,3) arasında benzer sıklıklarda meydana

gelmiştir. Çoğu enfeksiyon kontrol altına alınabilmiş ve nadiren tedavinin sonlandırılmasına yol açmıştır. Çalışmalarda en yaygın olarak bildirilen derece 3 veya 4 enfeksiyon pnömoni olmuştur. Çalışmalarda en yaygın olarak bildirilen derece 3 veya 4 enfeksiyon pnömoni olmuştur. Aktif kontrollü çalışmalarda, hastaların %1 ila %4'ünün tedavisi enfeksiyon nedeniyle sonlandırılmıştır. Fatal enfeksiyonların primer nedeni pnömoni ve sepsisdir.

İntravenöz daratumumab kombinasyon tedavisi uygulanan hastalarda, aşağıdaki enfeksiyonlar bildirilmiştir:

Derece 3 veya 4 enfeksiyonlar:
Relaps/refrakter hasta çalışmalarında: DVd: %21; Vd: %19; DRd: %28; Rd: %23; DPd: %28
Yeni tanılı hasta çalışmalarında: D-VMP: %23, VMP: %15; DRd: %32, Rd: %23; DVTd: %22, VTd: %20.
Derece 5 (fatal) enfeksiyonlar:
Relaps/refrakter hasta çalışmalarında: DVd: %1; Vd: %2; DRd: %2; Rd: %1; DPd: %2
Yeni tanılı hasta çalışmalarında: D-VMP: %1, VMP: %1; DRd: %2, Rd: %2; DVTd: %0, VTd: %0.

DARZALEX subkutan formülasyon ile kombinasyon tedavisi alan multipl miyelomlu hastalarda aşağıdakiler bildirilmiştir:
Derece 3 veya 4 enfeksiyonlar: DPd: %28, Pd: %23; D-VRd (nakle uygun): %35, VRd (nakle uygun): %27; D-VRd (nakle uygun olmayan): %40, VRd (nakle uygun olmayan): %32
Derece 5 (fatal) enfeksiyonlar: DPd: %5, Pd: %3; D-VRd (nakle uygun): %2, VRd (nakle uygun): %3; D-VRd (nakle uygun olmayan): %8, VRd (nakle uygun olmayan): %6
Açıklama: D=daratumumab; Vd=bortezomib-deksametazon; Rd=lenalidomid-deksametazon; Pd=pomalidomid-deksametazon, VMP=bortezomib-melfalan-prednizon; VTd=bortezomib-talidomid-deksametazon; VRd=bortezomib-lenalidomid-deksametazon.

DARZALEX subkutan formülasyon kombinasyon tedavisi uygulanan AL amiloidoz hastalarında, enfeksiyon insidansı aşağıdaki gibi olmuştur:
Derece 3 veya 4: D-VCd: %17, VCd: %10
Derece 5: D-VCd: %1, VCd: %1
Açıklama: D=daratumumab; VCd=bortezomib-siklofosfamid-deksametazon

Hemoliz
Teorik olarak hemoliz riski bulunmaktadır. Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası güvenlilik verilerinde bu güvenlilik bulgusu sürekli olarak takip edilecektir.

Kardiyak hastalıklar ve AL amiloidoz ilişkili kardiyomiyopati
AMY3001 çalışmasındaki hastaların çoğunluğunda başlangıçta AL amiloidoz ilişkili kardiyomiyopati mevcuttu (D-VCd %72'ye karşı VCd %71). Derece 3 veya 4 kardiyak hastalıklar, VCd alan hastaların %10'una kıyasla D-VCd alan hastaların %11'inde; ciddi kardiyak hastalıklar ise D-VCd alan hastaların %16'sında ve VCd alan hastaların %13'ünde meydana gelmiştir. Hastaların ≥%2'sinde meydana gelen ciddi kalp hastalıkları kalp yetmezliği (D-VCd %6,2'ye karşı VCd %4,3), kardiyak arrest (D-VCd 3.6% vs. VCd 1.6%) ve atriyal fibrilasyonu (D-VCd %2,1'e karşı VCd %1,1) içermiştir. Ciddi ya da ölümcül kardiyak hastalık deneyimleyen tüm D-VCd kolu hastalarında başlangıçta AL amiloidoz ilişkili kardiyomiyopati mevcuttu. D-VCd kolunun VCd koluna kıyasla daha uzun medyan tedavi süresi (9,6 aya karşı 5,3 ay), iki tedavi grubu arasında kardiyak hastalıkların sıklığı karşılaştırılırken dikkate alınmalıdır. Genel derece 3 veya 4 kardiyak hastalıklar (1,2 ve 2,3), kalp yetmezliği (0,5 ve

0,6), kardiyak arrest (0,1 ve 0,0) ve atriyal fibrilasyonun (0,2 ve 0,1) maruziyete göre düzeltilmiş insidans oranları (risk altındaki 100 hasta ayı başına olay yaşayan hastaların sayısı), D-VCd kolu ile VCd arasında benzer olmuştur.

Medyan 11,4 aylık takip süresiyle, AMY3001 çalışmasındaki genel ölüm olayları (D-VCd %14'e karşı VCd %15) her iki tedavi kolunda da primer olarak AL amiloidoz ilişkili kardiyomiyopati kaynaklı olmuştur.

Diğer özel popülasyonlar
Otolog kök hücre nakline uygun olmayan yeni tanı konmuş multipl miyelom hastalarında D-VMP tedavisinin VMP tedavisiyle karşılaştırıldığı faz 3 MMY3007 çalışmasında, ECOG performans skoru 2 olan alt grup hastaların güvenlilik analizi (D-VMP: n=89, VMP: n=84), genel popülasyon ile tutarlıydı (bkz. bölüm 5.1).

Yaşlı hastalar
Önerilen dozda daratumumab (n=1615 subkutan; n=2938 intravenöz) alan 4553 hastanın %38'i 65 yaş ila 75 yaş altı grupta ve %15'i 75 yaş ve üzeri yaş grubunda idi. Yaşa göre etkililik açısından genel farklılıklar gözlenmemiştir. Ciddi advers reaksiyonların insidansı, yaşlı hastalarda daha genç hastalara kıyasla daha yüksek olmuştur. Relaps ve refrakter multipl miyelom hastaları (n=1976) arasında, yaşlılarda (≥65 yaş) daha sık meydana gelen en yaygın ciddi advers reaksiyonlar pnömoni ve sepsistir. Otolog kök hücre nakli için uygun olmayan yeni tanı multipl miyelom hastaları (n=777) arasında, yaşlılarda (≥75 yaş) daha sık meydana gelen en yaygın ciddi advers reaksiyon pnömonidir. Otolog kök hücre nakli için uygun olan yeni tanılı multipl miyelom hastaları (n=351) arasında, yaşlılarda (≥ 65 yaş) daha sık meydana gelen en yaygın ciddi advers reaksiyon pnömonidir. Otolog kök hücre naklinin ilk tedavi olarak planlanmadığı veya nakle uygun olmaya yeni tanıtılı multipl miyelom hastaları (n=197) arasında, yaşlılarda (≥ 65 yaş) daha sık meydana gelen en yaygın ciddi advers reaksiyon pnömonidir. Yeni tanı AL amiloidoz hastaları (n=193) arasında, yaşlılarda (≥65 yaş) daha sık meydana gelen en yaygın ciddi advers reaksiyon pnömonidir.

Pediyatrik Popülasyon
Pediyatrik hastalardaki güvenlik değerlendirmesi, relaps veya refrakter B-hücreli veya T-hücreli akut lenfoblastik lösemi (ALL) veya lenfoblastik lenfoma (LL) tanılı pediyatrik ve genç yetişkin hastalarda (1-30 yaş arası) DARZALEX'in güvenliğini ve etkililiğini değerlendirmek üzere yapılan bir faz II çalışması olan ALL2005'ten elde edilen sınırlı güvenlik verilerine dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.1). Bu çalışmada yeni bir güvenlik sinyali gözlenmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı

Semptomlar ve bulgular
Klinik çalışmalarda doz aşımı deneyimi yaşanmamıştır.

Tedavi
Daratumumab doz aşımı için bilinen spesifik bir antidot mevcut değildir. Doz aşımı durumunda,

hasta advers olayların bulgu ve belirtileri bakımından izlenmeli ve uygun semptomatik tedaviye hemen başlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar ve antikor ilaç konjugatları, CD38 (Clusters of Differentiation 38) inhibitörleri
ATC kodu: L01FC01

DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti, rekombinant insan hyaluronidaz (rHuPH20) içermektedir. rHuPH20, etkisini geçici ve lokal olarak göstererek, subkutan alanın hücre dışı matriksinde doğal olarak oluşan bir glikoaminoglikan olan hyaluronanı (HA), HA'yı oluşturan iki şeker (N-asetilglukozamin ve glukuronik asit) arasındaki bağı kesmek suretiyle parçalar. rHuPH20'nin derideki yarılanma ömrü 30 dakikadan azdır. Deri altı dokusundaki hyaluronan düzeyleri, hyaluronanın hızlı biyosentezi sebebiyle 24 ila 48 saat içinde normale döner.

Etki mekanizması
Daratumumab, multipl miyelom ve AL amiloidozdaki klonal plazma hücreleri dahil çeşitli hematolojik malignitelerde hücrelerin yüzeyinde ve ayrıca diğer hücre tipleri ve dokuların yüzeylerinde eksprese edilen CD38 proteinine bağlanan bir IgG1κ insan monoklonal antikorudur (mAb). CD38 proteini, reseptör aracılı adezyon, sinyal iletimi ve enzim aktivitesi gibi birden çok fonksiyona sahiptir.

Daratumumabın, CD38 eksprese eden tümör hücrelerinin *in vivo* büyümesini etkili bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. *In vitro* çalışmalara göre, daratumumab birden fazla etki fonksiyonu sayesinde, bağışıklık aracılı tümör hücrelerinin ölümüne neden olabilmektedir. Bu çalışmalar, daratumumabın CD38 eksprese eden malignitelerde komplemana bağlı sitotoksisite, antikora bağlı hücre aracılı sitotoksisite ve antikora bağlı hücresel fagositoz aracılığıyla tümör hücre lizisini başlatabileceğini ortaya koymaktadır. Daratumumabın aracılık ettiği hücre lizisi; miyeloid kökenli baskılayıcı hücrelerden oluşan bir alt kümeyi (CD38+MDSCs), düzenleyici T hücrelerini (CD38+Tregs) ve B hücrelerini (CD38+Bregs) azaltmaktadır. T hücrelerinin (CD3+, CD4+ ve CD8+) de, gelişim aşaması ve aktivasyon düzeyine bağlı olarak CD38 eksprese ettiği bilinmektedir. Daratumumab tedavisi ile periferik tam kan ve kemik iliğinde CD4+ ve CD8+ T hücre mutlak sayımlarında ve lenfosit yüzdelerinde anlamlı artışlar gözlenmiştir. Ayrıca, T hücre reseptörü DNA sekanslamasında T hücre klonalitesinin daratumumab tedavisi ile arttığı doğrulanmış ve bağışıklık düzenleyici etkilerin klinik yanıta katkı sağlayabileceği gösterilmiştir.

Daratumumab, *in vitro* ortamda Fc aracılı çapraz bağlanmadan sonra apoptozu başlatmıştır. Ayrıca daratumumab CD38 enzim aktivitesini modüle ederek, siklaz enzim aktivitesini inhibe ve hidrolaz aktivitesini stimüle etmiştir. Bu *in vitro* etkilerin klinik koşullarda anlamlılığı ve tümör gelişimi üzerindeki yansımaları tam olarak anlaşılmamıştır.

Farmakodinamik etkileri
Doğal Öldürücü (Natural Killer - NK) hücre ve T hücre sayımı

NK hücrelerinin yüksek düzeylerde CD38 eksprese ettiği bilinmektedir ve bu hücreler daratumumab aracılı hücre lizisine duyarlıdır. Daratumumab tedavisi ile periferik tam kan ve kemik iliğinde toplam NK hücreler (CD16+CD56+) ve aktive ($CD16+CD56^{dim}$) NK hücrelerin mutlak sayımları ve yüzdelerinde azalma gözlenmiştir. Bununla birlikte, NK hücrelerin başlangıç düzeyleri klinik yanıt ile bir ilişki sergilememiştir.

İmmünojenisite
Klinik çalışmalarda subkutan daratumumab monoterapisi ve kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen multipl miyelom ve AL amiloidoz hastalarında, hastaların %1'inden azı tedaviyle ortaya çıkan anti-daratumumab antikorları geliştirmiştir ve 8 hastanın nötralize edici antikor testleri pozitif çıkmıştır.

DARZALEX subkutan formülasyon monoterapisi ya da kombinasyon tedavisi alan multipl miyelom ve AL amiloidoz hastalarında tedaviyle ortaya çıkan anti-rHuPH20 antikorların insidansı %8,9 olmuştur (133/1491). Anti-rHuPH20 antikorların daratumumab maruziyetlerini etkilediği görülmemiştir ve 1 hastanın nötralize edici antikor testleri pozitif çıkmıştır. DARZALEX subkutan formülasyon tedavisinden sonra anti-daratumumab veya anti-rHuPH20 antikor gelişiminin klinik ilgisi bilinmemektedir.

DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti (subkutan formülasyon) ile klinik deneyimler
Monoterapi – relaps/refrakter multipl miyelom
Açık etiketli, randomize, faz 3 eşit etkililik çalışması olan MMY3012 çalışmasında, bir proteazom inhibitörü ve bir immünomodülatör ajan da dahil daha önce en az üç basamak tedavi almış olan ya da bir proteazom inhibitörüne (PI) ve bir immünomodülatör ajana (IMiD) çift refrakter olan relaps veya refrakter multipl miyelomlu hastalarda DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti (1800 mg) ile intravenöz (16 mg/kg) daratumumab tedavilerinin etkililik ve güvenliliği karşılaştırılmıştır. Tedavi kabul edilemez toksisite veya hastalık progresyonu görülünceye kadar devam etmiştir.

Toplam 522 hasta randomize edilmiştir: 263'ü DARZALEX subkutan formülasyon koluna, 259'u ise intravenöz daratumumab koluna. Başlangıçtaki demografik ve hastalık özellikleri iki tedavi grubu arasında benzerdi. Medyan hasta yaşı 67'ydi (aralık: 33-92), hastaların %55'i erkek ve %78'si beyaz ırktandı. Medyan hasta kilosu 73'tü (aralık: 29–138 kg). Hastalara, daha önce medyan 4 basamak tedavi uygulanmıştı. Hastaların toplam %51'ine daha önce otolog kök hücre nakli (OKHN) uygulanmış; hastaların %100'ü daha önce PI(ler) ve IMiD(ler) ile tedavi edilmiş ve hastaların çoğu PI ve IMiD içeren önceki sistemik tedaviye refrakterdi (%49).

Çalışma, IMWG yanıt kriterlerine (tablo 9) göre genel yanıt oranı (ORR) ve 3. kür 1. günde doz öncesi maksimum C_{dip} değeri olan ortak birincil sonlanım noktalarını karşılamıştır (bkz. Bölüm 5.2).

Tablo 9: MMY3012 çalışmasının önemli sonuçları

	Subkutan daratumumab (N=263)	**İntravenöz daratumumab (N=259)**
Birincil sonlanım noktası		
Genel yanıt (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)[a]	108 (%41,1)	96 (%37,1)
%95 GA (%)	(%35,1, %47,3)	(%31,2, %43,3)
Yanıt oranları (%95 GA)[b]		1,11 (0,89, 1,37)
CR veya daha iyi yanıt, n (%)	5 (%1,9)	7 (%2,7)
Çok iyi kısmi yanıt (VGPR)	45 (%17,1)	37 (%14,3)
Kısmi yanıt (PR)	58 (%22,1)	52 (%20,1)
İkincil sonlanım noktası		
İnfüzyonla ilişkili reaksiyon, n (%)[c]	33 (%12,7)	89 (%34,5)
Progresyonsuz sağkalım, ay		
Medyan (%95 GA)	5,59 (4,67, 7,56)	6,08 (4,67, 8,31)
Risk oranı (%95 GA)		0,99 (0,78, 1,26)

[a]Tedaviye niyet popülasyonuna dayalı.
[b]Eşit etkililik hipotezi için Farrington-Manning testi ile hesaplanan p değeri <0,0001.
[c]Güvenlilik popülasyonuna dayanır. Cochran Mantel-Haenszel Ki-Kare testi ile hesaplanan p değeri <0,0001.

Ortalama 29,3 aylık takipten sonra, medyan OS, DARZALEX subkutan formülasyon kolunda 28,2 ay (%95 GA: 22.8, NE) ve intravenöz daratumumab kolunda 25,6 aydı (%95 GA: 22.1, NE).

Düşük vücut ağırlığı olan hastaları da kapsayan güvenlilik ve tolerabilite sonuçları, DARZALEX subkutan formülasyon ve intravenöz daratumumab için bilinen güvenlilik profili ile tutarlılık göstermiştir.

Hastanın tedaviden memnuniyetini değerlendiren bir hasta tarafından bildirilen sonuç anketi olan değiştirilmiş CTSQ'nun sonuçları, DARZALEX subkutan formülasyon uygulanan hastaların intravenöz daratumumab alan hastalara kıyasla tedavilerinden daha memnun olduğunu göstermiştir. Ancak, açık etiketli çalışmalar yanlılığa açıktır.

Multipl miyelomda kombinasyon tedavileri

Otolog kök hücre nakline (OKHT) uygun, yeni tanılı multipl miyelom hastalarında bortezomib, lenalidomid ve deksametazon (VRd) ile kombinasyon tedavisi

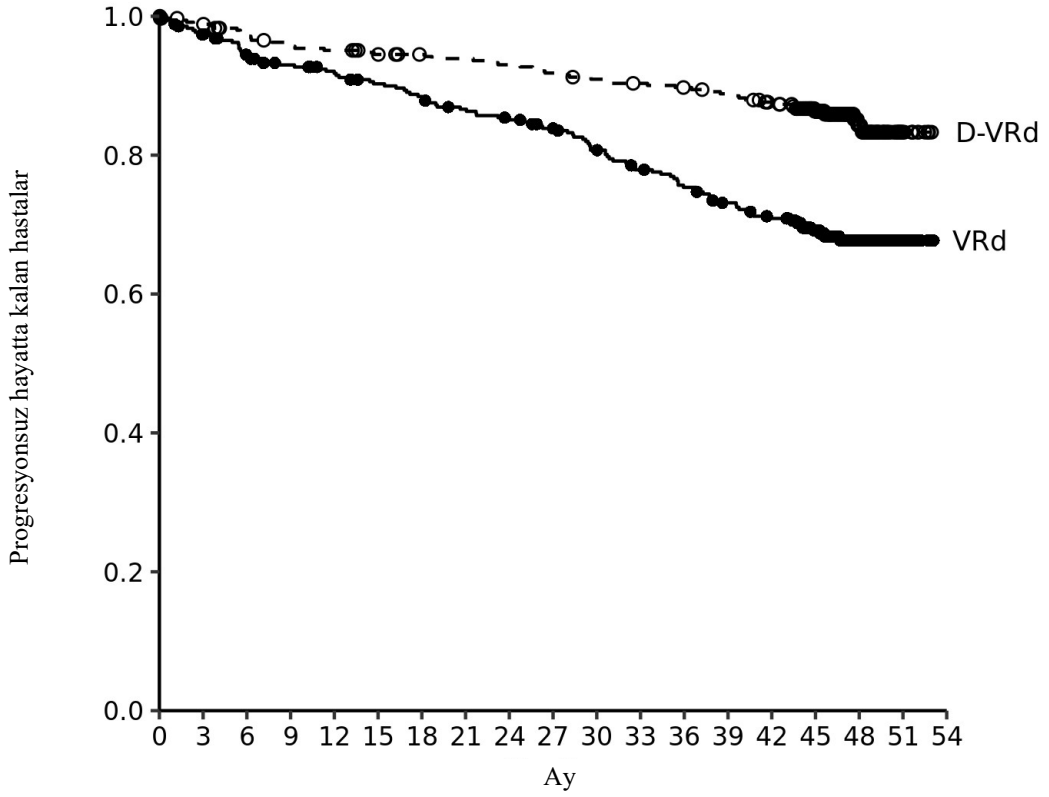
MMY3014 çalışması, yeni tanılı multipl miyelomlu hastalarında, otolog kök hücre nakli (OKHT) için uygun, 70 yaş ve daha genç hastalarla yapılan, bortezomib, lenalidomid ve deksametazon (D-VRd) ile kombinasyon halinde DARZALEX subkutan formülasyonu (1800 mg) ile indüksiyon ve konsolidasyon tedavisini ve ardından lenalidomid ile kombinasyon halinde DARZALEX ile idame tedavisini karşılaştıran açık etiketli, randomize, aktif kontrollü bir faz III çalışmadır. Tedavi, belgelenmiş hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisiteye kadar devam etmektedir. Tedaviden önce acil olarak kısa süreli kortikosteroid tedavisine (maksimum 4 gün süreyle günde 40 mg deksametazon eşdeğeri) izin verilmiştir. Hastalara 1-2. kür için haftada bir kez (1, 8, 15 ve 22. günler) deri altından uygulanan DARZALEX subkutan formülasyon (1800 mg) ve ardından 3-6. kür için iki haftada bir (1. ve 15. günler) uygulanmıştır. İdame için (7+ kür), hastalara her dört haftada bir DARZALEX subkutan formülasyonu (1800 mg) verilmiştir. 12 ay boyunca devam eden MRD negatifliğine ulaşan ve en az 24 ay boyunca idame tedavisi gören hastalar, DARZALEX subkutan formülasyonu (1800 mg) ile tedaviyi bırakmıştır. Bortezomib, tekrarlanan 28 günlük (4 hafta) kürlerin 1-6.'sında iki hafta boyunca (1, 4, 8 ve 11. günler) haftada iki kez 1,3 mg/m^2 vücut yüzey alanı dozunda deri altı (SC) enjeksiyonla uygulanmıştır. Lenalidomid, 1-6. kürler sırasında 1-21. günlerde, günde 25 mg oral yoldan uygulanmıştır. İdame için (7+ kür), hastalar belgelenen hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisiteye kadar her kürün 1-28. günlerinde (sürekli olarak) günde 10 mg lenalidomid almıştır. Deksametazon (oral veya intravenöz), 1-6. kürlerin 1-4. ve 9-12. günlerinde 40 mg dozunda uygulanmıştır. DARZALEX subkutan formülasyonunun (1800 mg) enjeksiyonunun yapıldığı günlerde deksametazon dozu, enjeksiyon öncesi tıbbi ürün olarak oral veya intravenöz olarak uygulanmıştır.

Bortezomib, lenalidomid ve deksametazon için doz ayarlamaları kısa ürün bilgisi reçeteleme bilgilerine göre yapılmıştır.Toplam 709 hasta randomize edilmiştir: 355'i D-VRd kolu ve 354'ü VRd kolu. Temel demografik ve hastalık özellikleri iki tedavi grubu arasında benzerdir. Medyan yaş 60'tır (aralık: 31 ila 70 yıl). Çoğunluk erkektir (%59), %64'ünün ECOG performans puanı 0, %31'inin ECOG performans puanı 1 ve %5'inin ECOG performans puanı 2'dir. Ayrıca %51'inde ISS evre I, %34'ünde ISS evre II, %15'inde ISS evre III hastalık, %75'inde standart sitogenetik risk, %22'sinde yüksek sitogenetik risk vardır (del17p, t[4;14], t) [14;16]) ve

%3'ünde belirsiz sitogenetik risk vardır.

Ortalama 47,5 aylık takip süresiyle, MMY3014 çalışmasında PFS'nin birincil analizi, VRd koluyla karşılaştırıldığında D-VRd kolunda PFS'de iyileşme olduğunu göstermiştir (HR=0,42; %95 GA: 0,3, 0,59; p<0,0001). Medyan PFS'ye her iki kolda da ulaşılamamıştır.

Şekil 1: MMY3014 çalışmasında Kaplan-Meier PFS eğrisi



Risk taşıyan hasta

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

MMY3014 çalışmasının ilave etkililik sonuçları tablo 10'da sunulmaktadır.

Tablo 10: MMY3014[a] çalışmasının etkililik sonuçları

	D-VRd (n=355)	**VRd (n=354)**	**Olasılık oranı (%95 GA)[d]**
Genel yanıt (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)[a]	343 (%96,6)	332 (%93,8)	
Kesin tam yanıt (sCR)	246 (%69,3)	158 (%44,6)	
Tam yanıt (CR)	66 (%18,6)	90 (%25,4)	
Çok iyi kısmi yanıt (VGPR)	26 (%7,3)	68 (%19,2)	

Kısmi yanıt (PR)	5 (%1,4)	16 (%4,5)	
CR veya daha iyi yanıt (sCR + CR)	312 (%87,9)	248 (%70,1)	3,13 (2,11, 4,65)
%90 GA (%)	(%84, %91,1)	(%65, %74,8)	
P-değeri[b]			< 0,0001
Genel MRD negatiflik oranı[a,c]	267 (%75,2)	168 (%47,5)	3,4 (2,47, 4,69)
%90 GA (%)	(%70,4, %79,6)	(%42,2, %52,8)	
P-değeri[b]			< 0,0001

D-VRd=Daratumumab-bortezomib-lenalidomid-deksametazon; VRd= bortezomib-lenalidomid-deksametazon; MRD=minimal rezidüel hastalık; GA=güven aralığı.
[a]Tedaviye niyet popülasyonuna dayalı
[b]P değeri Cochran Mantel-Haenszel Ki-Kare testi ile hesaplanmıştır.
[c]Hastalar hem MRD negatifliğine (10^{-5} eşiği) hem de CR veya daha iyisine ulaşmıştır.
[d]Tabakalı tablolar için ortak olasılık oranının Mantel-Haenszel tahmini kullanılır.

OKHT ilk tedavi olarak planlanmadığı veya nakle uygun olmaya yeni tanıtılı multipl miyelom hastalarında bortezomib, lenalidomid ve deksametazon (VRd) ile kombinasyon tedavisi

MMY3019 çalışması, OKHT'nin ilk tedavi olarak planlanmadığı ve nakle uygun olmayan yeni tanılı multipl miyelomlu hastalarla yapılan, bortezomib, lenalidomid ve deksametazon (D-VRd) ile kombinasyon halinde DARZALEX subkutan formülasyonu (1800 mg) tedavisi ile bortezomib, lenalidomid ve deksametazon (VRd) ile tedaviyi karşılaştıran açık etiketli, randomize, aktif kontrollü bir faz III çalışmadır. Tedaviden önce acil olarak kısa süreli kortikosteroid tedavisine (maksimum 4 gün süreyle günde 40 mg deksametazon eşdeğeri) izin verilmiştir. Hastalara 1-2. kür için haftada bir kez (1, 8 ve 15. günler) deri altından uygulanan DARZALEX subkutan formülasyon (1800 mg) ve ardından 3-8. kür için üç haftada bir ve 9. kür ve sonrasında belgelenmiş hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisiteye kadar dört haftada bir uygulanmıştır. Bortezomib, tekrarlanan 21 günlük (3 hafta) kürlerin 1-6.'sında (1, 4, 8 ve 11. günler) haftada iki kez 1,3 mg/m^2 vücut yüzey alanı dozunda deri altı (SC) enjeksiyonla uygulanmıştır. Lenalidomid, 1-8. kürler sırasında 1-14. günlerde, günde 25 mg oral yoldan ve 9. kür ve sonrasında 1-21. günlerde uygulanmıştır. Deksametazon, her biri 21 gün süren (3 hafta) 1-8. kürlerin 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ve 12. günlerinde oral olarak 20 mg (veya >75 yaş veya vücut kitle indeksi [BMI] <18,5 olan hastalar için 1, 4, 8. ve 11. günlerde 20 mg) ve her biri 28 gün süren (4 hafta) 9. kür ve sonrasında 1, 8, 15 ve 22. günlerinde oral olarak 40 mg (veya >75 yaş veya BMI <18,5 olan hastalar için haftada bir 20 mg) uygulanmıştır. DARZALEX subkutan formülasyonunun (1800 mg) enjeksiyonunun yapıldığı günlerde deksametazon dozu, enjeksiyon öncesi tıbbi ürün olarak oral veya intravenöz olarak uygulanmıştır. Bortezomib, lenalidomid ve deksametazon için doz ayarlamaları kısa ürün bilgisi reçeteleme bilgilerine göre yapılmıştır.

Toplam 395 hasta randomize edilmiştir: 197'si D-VRd kolu ve 198'i VRd kolu. Temel demografik ve hastalık özellikleri iki tedavi grubu arasında benzerdir. Medyan yaş 70'tir (aralık: 31 ila 80 yıl). %50 erkektir, %39'nun ECOG performans puanı 0, %51'inin ECOG performans puanı 1 ve %9'unun ECOG performans puanı 2'dir. Yaşları 70'in altında olanların %18'i nakle uygun değil, %27'si nakil için ertelenmiştir. Ayrıca %34'ünde ISS evre I, %38'inde ISS evre II, %28'inde ISS evre III hastalık, %75'inde standart sitogenetik risk, %13'ünde yüksek sitogenetik risk vardır (del17p, t[4;14], t) [14;16]) ve %11'ünde belirsiz sitogenetik risk vardır.

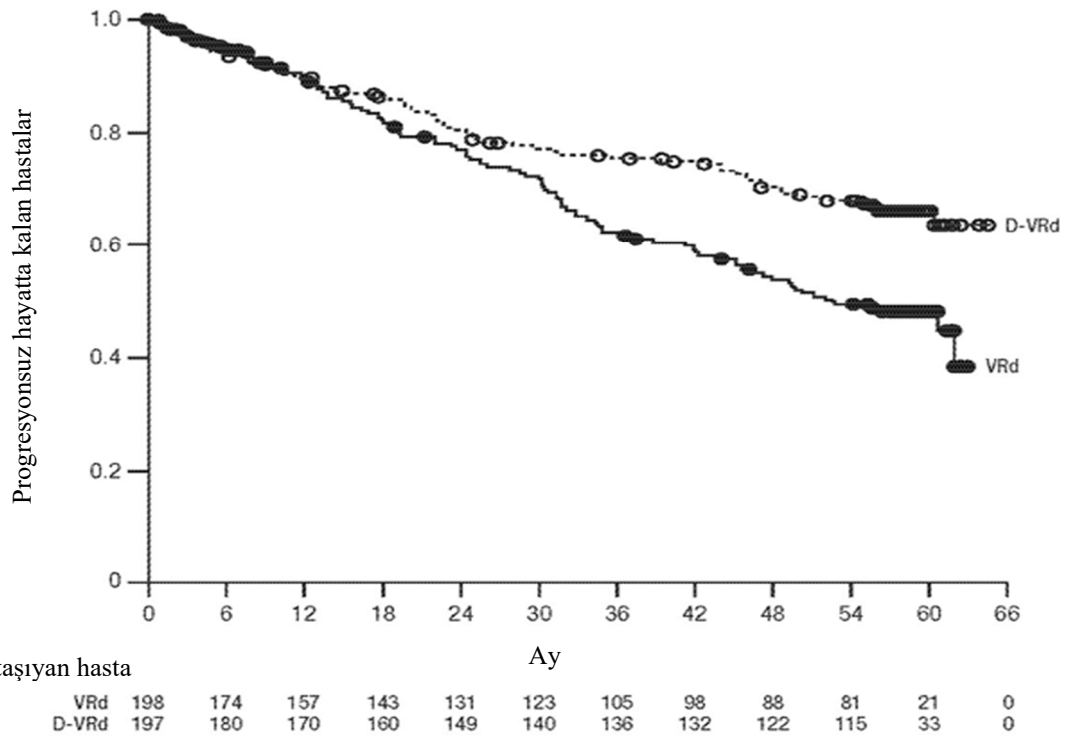
Ortalama 22,3 aylık takip süresiyle, MMY3019 çalışmasında MRD'nin birincil analizi, D-VRd kolundaki tam yanıt (CR) veya daha iyi sonuçlar elde eden hastalar için, VRd koluna kıyasla

genel MRD negatiflik oranında (NGS ile 10^{-5} veya altında) bir iyileşme göstermiştir. Genel MRD negatiflik oranları D-VRd kolunda %53,3 (%95 GA: 46,1, 60,4) ve VRd kolunda %35,4 (%95 GA: 28,7, 42,4) olarak belirlenmiştir (olasılık oranı [D-VRd karşı VRd] 2,07, %95 GA: 1,38, 3,1; p=0,0004).

Birincil MRD analizi sırasında, D-VRd kolunda genel tam yanıt (CR) veya daha iyi oranında bir iyileşme gözlemlenmiştir; bu oran VRd koluna kıyasla daha yüksektir. Genel tam yanıt (CR) veya daha iyi oranları D-VRd kolunda %76,6 (%95 GA: 70,1, 82,4) ve VRd kolunda %59,1 (%95 GA: 51,9, 66) olarak belirlenmiştir (olasılık oranı [D-VRd karşı VRd] 2,31; %95 GA: 1,48, 3,6; p=0.0002).

Ortalama 39 aylık takip süresiyle, MMY3019 çalışmasında PFS'nin birincil analizi, VRd koluyla karşılaştırıldığında D-VRd kolunda PFS'de iyileşme olduğunu göstermiştir (HR=0,61; %95 GA: 0,42, 0, 9; p<0,0104). Medyan PFS'ye her iki kolda da ulaşılamamıştır. Final PFS analizinde daha olgun PFS verileri ile, PFS için tedavi etkisi iyileşmiş olup, tehlike oranı 0,57 (%95 GA: 0,41, 0,79) olarak belirlenmiştir. D-VRd kolunda medyan PFS'e ulaşılmamışken, VRd kolunda medyan PFS 52,6 ay olarak belirlenmiştir.

Şekil 2: MMY3019 çalışmasında Kaplan-Meier PFS eğrisi



Birincil PFS analizi sırasında, D-VRd kolunda tam yanıt (CR) veya daha iyi sonuçlar elde eden hastalar için 1 yıllık sürdürülebilir MRD negatiflik oranında (NGS ile 10^{-5} veya altında) bir iyileşme gözlemlenmiştir; bu oran VRd koluna kıyasla daha yüksektir. Sürdürülebilir MRD negatiflik oranları D-VRd kolunda %42,6 (%95 GA: 35,6, 49,9) ve VRd kolunda %25,3 (%95 GA: 19,4, 31,9) olarak belirlenmiştir (olasılık oranı [D-VRd karşı VRd] 2,18; %95 GA: 1,42, 3,34; p=0,0003).

MMY3019 çalışmasının ilave etkililik sonuçları tablo 11'de sunulmaktadır.

Tablo 11: MMY3019[a] çalışmasının final PFS analizi etkililik sonuçları

	D-VRd (n=197)	VRd (n=198)
Genel MRD negatiflik oranı[b]	120 (%60,9)	78 (%39,4)
Olasılık oranı (%95 GA)[c]	2,37 (1,58, 3,55)	
Sürdürülebilir MRD negatiflik oranı[d]	96 (%48,7)	52 (%26,3)
Olasılık oranı (%95 GA)[c]	2,63 (1,73, 4)	
Genel CR veya daha iyi yanıt (sCR + CR)	160 (%81,2)	122 (%61,6)
Olasılık oranı (%95 GA)[c]	2,73 (1,71, 4,34)	
Genel yanıt (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)[a]	191 (%97)	184 (%92,9)
Kesin tam yanıt (sCR)	128 (%65)	88 (%44,4)
Tam yanıt (CR)	32 (%16,2)	34 (%17,2)
Çok iyi kısmi yanıt (VGPR)	23 (%11,7)	50 (%25,3)
Kısmi yanıt (PR)	8 (%4,1)	12 (%6,1)

D-VRd=Daratumumab-bortezomib-lenalidomid-deksametazon; VRd= bortezomib-lenalidomid-deksametazon; MRD=minimal rezidüel hastalık; GA=güven aralığı.
[a]Tedaviye niyet popülasyonuna dayalı, medyan takip süresi 59 aydır.
[b]Hastalar hem MRD negatifliğine (10^{-5} eşiği) hem de CR veya daha iyisine ulaşmıştır.
[c]Tabakalı tablolar için ortak olasılık oranının Mantel-Haenszel tahmini kullanılır. Tabaklı faktörleri şunlardır: ISS evrelemesi (I, II, III), yaş/nakle uygunluğu (<70 yaş uygun değil, veya <70 yaş ve nakil red, veya ≥70 yaş) olarak rastgele belirlenmiştir. Olasılık oranı >1, D-VRd için bir avantajı gösterir.
[d]Sürdürülebilir MRD negatifliği, MRD negatif olarak tanımlanır ve arada en az 1 yıl geçmeden MRD pozitif olmaksızın doğrulanmıştır.

Multipl miyelomda kombinasyon tedavileri

MMY2040, DARZALEX 1800 mg subkutan formülasyonun etkililiğini ve güvenliliğini aşağıdaki kullanımlarda değerlendiren açık etiketli bir çalışmadır:

- Yeni multipl miyelom (MM) tanısı konmuş olan ve nakil için uygun olmayan hastalarda bortezomib, melfalan ve prednizon (D-VMP) ile kombine kullanımda. Bortezomib, ilk 6 haftalık kür için haftada iki kez 1, 2, 4 ve 5. haftalarda (1. kür; 8 doz) ve sonrasında sekiz adet daha 6 haftalık kür için haftada bir kez 1, 2, 4 ve 5. haftalarda (2-9. kürler; 4 doz/kür) 1,3 mg/m^2 vücut yüzey alanı dozunda subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanmıştır. Melfalan 9 mg/m^2 ve prednizon 60 mg/m^2, 9 adet 6 haftalık kürün (1-9. kürler) 1-4. günlerinde oral yoldan uygulanmıştır. DARZALEX subkutan formülasyonu ile tedaviye, hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite görülünceye kadar devam edilmiştir.

- Relaps ve refrakter MM hastalarında lenalidomid ve deksametazon (D-Rd) ile kombine kullanımda. Lenalidomid (tekrarlanan 28 günlük [4 hafta] kürlerin 1-21. günlerinde günde bir kez oral yoldan 25 mg), haftada 40 mg düşük doz deksametazon (veya >75 yaş hastalar ya da BKİ <18,5 olan hastalar için haftada 20 mg'a azaltılmış doz) ile birlikte verilmiştir. DARZALEX subkutan formülasyonu ile tedaviye, hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite görülünceye kadar devam edilmiştir.
- Yeni MM tanısı konmuş ve nakil için uygun olan hastalarda bortezomib, lenalidomid ve deksametazon (D-VRd) ile kombine kullanımda. Bortezomib, haftada iki kez 1 ve 2. haftalarda 1,3 mg/m^2 vücut yüzey alanı dozunda subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanmıştır. Lenalidomid, 1-14. günlerde 25 mg dozda oral yoldan uygulanmıştır; düşük doz deksametazon 3 haftalık kürlerde haftada 40 mg dozda uygulanmıştır. Toplam tedavi süresi 4 kürdür.

Toplam 199 hasta (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67) çalışmaya kaydedilmiştir. Etkililik sonuçları IMWG kriterleri kullanılarak bilgisayar algoritması ile belirlenmiştir. Çalışma, D-VMP ve D-Rd için ORR birincil sonlanım noktasını ve D-VRd için VGPR veya daha iyi yanıt birincil sonlanım noktasını karşılamıştır (bkz. tablo 12).

Tablo 12: MMY2040 çalışmasının etkililik sonuçları

	D-VMP (n=67)	**D-Rd (n=65)**	**D-VRd (n=67)**
Genel yanıt (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)[a]	60 (%89,6)	61 (%93,8)	65 (%97)
%90 GA (%)	(%81,3, %95)	(%86,5, %97,9)	(%90,9, %99,5)
Kesin tam yanıt (sCR)	13 (%19,4)	12 (%18,5)	6 (%9)
Tam yanıt (CR)	19 (%28,4)	13 (%20)	5 (%7,5)
Çok iyi kısmi yanıt (VGPR)	20 (%29,9)	26 (%40)	37 (%55,2)
Kısmi yanıt (PR)	8 (%11,9)	10 (%15,4)	17 (%25,4)
VGPR veya daha iyi yanıt (sCR + CR + VGPR)	52 (%77,6)	51 (%78,5)	48 (%71,6)
%90 GA (%)	(%67,6, %85,7)	(%68,4, %86,5)	(%61,2, %80,6)

D-VMP=Daratumumab-bortezomib-melfalan-prednizon; D-Rd=Daratumumab-lenalidomid-deksametazon; D-VRd=Daratumumab-bortezomib-lenalidomid-deksametazon; Daratumumab=DARAZALEX subkutan formülasyon; GA=güven aralığı.
[a]Tedavi edilen hastalara göre

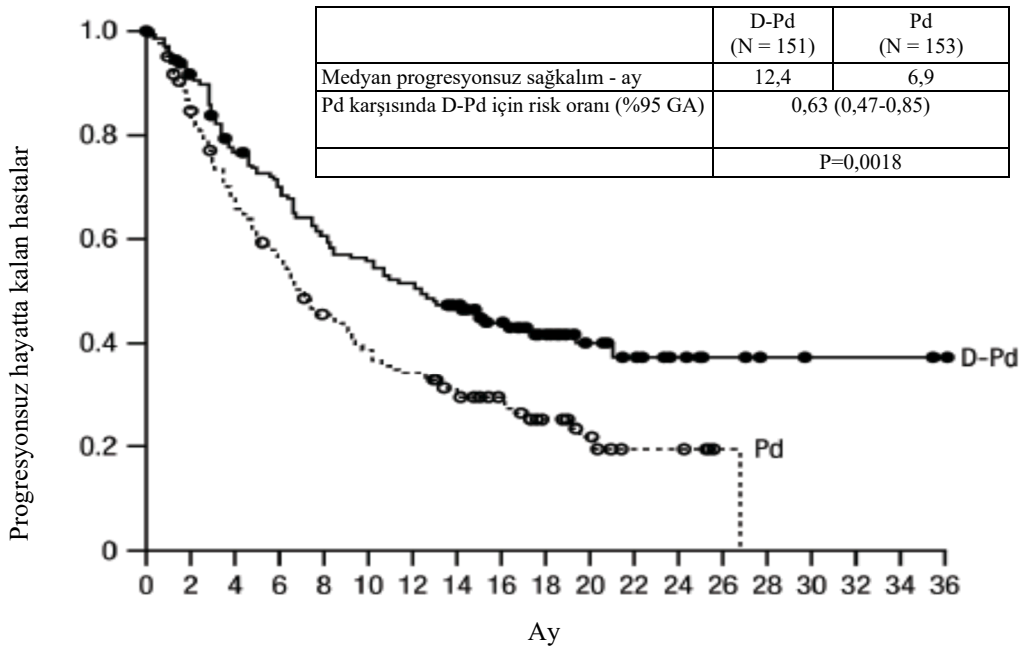
Pomalidomid ve deksametazon (Pd) ile kombinasyon tedavisi
Açık etiketli, randomize, aktif kontrollü bir faz 3 çalışma olan MMY3013 çalışmasında, daha önce lenalidomid ve bir proteaz inhibitörü (PI) ile en az bir basamak tedavi alan multipl miyelomlu hastalarda, pomalidomid ve düşük dozda deksametazon ile kombine edilen DARZALEX subkutan formülasyon ile tedavi (D-Pd), pomalidomid ve düşük dozda deksametazon tedavisi (Pd) ile karşılaştırılmıştır. Pomalidomid (tekrarlanan 28 günlük [4 hafta] kürlerin 1-21. günlerinde günde bir kez oral yoldan 4 mg), haftada 40 mg düşük doz oral veya intravenöz deksametazon (veya >75 yaş hastalar ya da BKİ <18,5 olan hastalar için haftada 20 mg'a azaltılmış doz) ile birlikte verildi. DARZALEX subkutan formülasyonun uygulandığı günlerde, deksametazon dozunun 20 mg'ı uygulama öncesi ilaç olarak, geri kalan kısmı ise uygulamadan sonraki gün verildi. Azaltılmış deksametazon dozu alan hastalar için, 20 mg dozun tamamı DARZALEX subkutan formülasyon uygulama öncesi ilacı olarak verildi. Pomalidomid ve deksametazon için doz ayarları üreticinin reçeteleme bilgilerine uygun olarak gerçekleştirildi. Tedavi her iki kolda hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite

görülünceye kadar devam etti.

Toplam 304 hasta randomize edildi: 151'i D-Pd koluna, 153'ü ise Pd koluna. Son rejimde veya sonrasında belgelenmiş hastalık progresyonu kanıtı olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Önceki tedavi sırasında ≥ derece 3 döküntüsü olan hastalar, pomalidomid Kısa Ürün Bilgisine göre hariç tutulmuştur. Başlangıçtaki demografik ve hastalık özellikleri iki tedavi grubu arasında benzerdi. Medyan hasta yaşı 67 olup (aralık 35 ila 90); hastaların %18'i ≥ 75 yaşında, %53'ü erkek ve %89'u beyaz ırktan hastalardan oluşmuştur. Hastalara daha önce medyan 2 basamak tedavi verilmişti. Tüm hastalar daha önce bir proteazom inhibitörü (PI) ve lenalidomid ile tedavi almış ve hastaların %56'sına kök hücre nakli (OKHN) uygulanmıştır. Hastaların yüzde doksan altısına (%96) daha önce bortezomib tedavisi uygulanmıştır. Hastaların çoğunluğu lenalidomid (%80), bir PI (%48) veya hem immünomodülator hem PI'ne (%42) refrakterdi. Hastaların yüzde onbiri önceden 1 basamak tedavi almıştır; hepsi lenalidomide ve %32,4'ü hem lenalidomide hem de bir PI'ye dirençliydi. Etkililik, Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterlerine dayanarak progresyonsuz sağkalıma (PFS) göre değerlendirildi.

Medyan 16,9 aylık takip süresiyle, MMY3013 çalışmasının birincil PFS analizi, Pd koluna kıyasla D-Pd kolunda istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme göstermiştir; medyan PFS D-Pd kolunda 12,4 ay iken, Pd kolunda medyan PFS 6,9 ay olmuştur (HR [% 95 GA]: 0,63 [0,47, 0,85]; p-değeri = 0,0018), bu da Pd'ye kıyasla D-Pd ile tedavi edilen hastalarda hastalık progresyonu veya ölüm riskinde %37 oranında bir azalmayı yansıtmıştır.

Şekil 3: MMY3013 çalışmasında Kaplan-Meier PFS eğrisi



Risk taşıyan hasta

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

Medyan 39,6 aylık bir takipten sonra OS'nin ek bir planlı takip analizi yapılmıştır. %57 OS olgunluğunda, medyan OS D-Pd kolunda 34,4 ay ve Pd kolunda 23,7 aydır (HR [%95 GA]: 0,82 [0,61, 1,11]).

MMY3013 çalışmasının ilave etkililik sonuçları tablo 13'de sunulmaktadır.

Tablo 13: MMY3013 çalışmasının etkililik sonuçları[a]

	D-Pd (N=151)	**Pd (n=153)**
Genel yanıt (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)[a]	104 (%68,9)	71 (%46,4)
P değeri[b]	<0,0001	
Kesin tam yanıt (sCR)	14 (%9,3)	2 (%1,3)
Tam yanıt (CR)	23 (%15,2)	4 (%2,6)
Çok iyi kısmi yanıt (VGPR)	40 (%26,5)	24 (%15,7)
Kısmi yanıt (PR)	27 (%17,9)	41 (%26,8)
MRD negatiflik oranı[c] n(%)	13 (%8,7)	3 (%2,0)
%95 GA (%)	(%4,7, %14,3)	(%0,4, %5,6)
P değeri[d]	0,0102	

D-Pd=daratumumab-pomalidomid-deksametazon; Pd=pomalidomid-deksametazon; MRD=minimal rezidüel hastalık; GA=güven aralığı

[a]Tedaviye niyet popülasyonuna dayalı

[b]P değeri tabakalandırma faktörleri için düzeltilmiş Cochran Mantel-Haenszel Ki-Kare testi ile hesaplanmıştır

[c]MRD Negatif oranı tedaviye niyet popülasyonuna ve 10^{-5} eşiğine dayanmaktadır

[d]Fisher'in kesin testine göre p değeri.

Yanıt veren hastalarda yanıta kadar geçen medyan süre, D-Pd grubunda 1 ay (aralık: 0,9 ila 9,1 ay) ve Pd grubunda 1,9 ay (aralık: 0,9 ila 17,3 ay) olmuştur. Medyan yanıt süresine D-Pd grubunda ulaşılmazken (aralık: 1 ila 34,9+ ay), Pd grubunda medyan yanıt süresi 15,9 ay (aralık: 1+ ila 24,8 ay) olmuştur.

AL amiloidozlu hastalarda bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon ile kombinasyon tedavisi

Açık etiketli, randomize, aktif kontrollü faz 3 çalışma olan AMY3001 Çalışmasında, yeni tanı AL amiloidozu olan hastalarda bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon ile kombine edilen DARZALEX 1800 mg subkutan formülasyonu (D-VCd), tek başına bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon (VCd) tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Randomizasyon, AL amiloidoz Kardiyak Evreleme Sistemi, AL amiloidoz hastaları için tipik olarak otolog kök hücre nakli (OKHN)

öneren ülkeler ve böbrek fonksiyonuna göre tabakalandırılmıştır.

Çalışma AMY3001'e kayıtlı tüm hastalarda, en az bir etkilenmiş organ, ölçülebilir hematolojik hastalık, kardiyak evre I-IIIA (Mayo 2004 kardiyak evresinin Avrupa Modifikasyonuna göre) ve NYHA sınıf I-IIIA ile yeni teşhis edilmiş AL amiloidozu vardı. NYHA sınıf IIIB ve IV olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Bortezomib (SC; 1,3 mg/m^2 vücut yüzey alanı), siklofosfamid (oral veya IV; 300 mg/m^2 vücut yüzey alanı; maksimum doz 500 mg) ve deksametazon (oral veya IV; 40 mg ya da >70 yaşında olan veya vücut kitle indeksi [BMI] <18,5 olan veya hipervolemisi, yetersiz kontrollü diyabeti ya da steroid tedavisine intolerans geçmişi olan hastalar için azaltılmış 20 mg doz) tekrarlanan 28 günlük [4 hafta] kürlerin 1, 8, 15 ve 22. günlerinde haftalık olarak uygulanmıştır. DARZALEX dozlama günlerinde, deksametazon dozunun 20 mg'ı enjeksiyon öncesi ilaç olarak, geri kalan kısmı ise DARZALEX uygulamasından sonraki gün verilmiştir. Bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon her iki tedavi kolunda altı adet 28 günlük [4 hafta] kürde uygulanırken; DARZALEX tedavisine hastalık progresyonuna veya müteakip tedavi başlangıcına kadar ya da ilk çalışma tedavisi dozundan itibaren maksimum 24 kür (~2 yıl) verilmiştir. Bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon için doz ayarları üreticinin reçeteleme bilgilerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Toplam 388 hasta randomize edilmiştir: 195'i D-VCd koluna, 193'ü ise VCd koluna. Başlangıçtaki demografik ve hastalık özellikleri iki tedavi grubu arasında benzerdi. Hastaların çoğunluğunda (%79) lambda serbest hafif zincir hastalığı mevcuttu. Medyan hasta yaşı 64'tü (aralık: 34 ila 87); %47'si ≥65 yaşında; %58'i erkek; %76'sı beyaz ırktan, %17'si Asyalı ve %3'ü Afrikalı Amerikalıydı; %23'ünde AL amiloidoz Klinik Kardiyak evre I, %40'ında evre II, %35'inde evre IIIA ve %2'sinde evre IIIB hastalık mevcuttu. Tutulan organların medyan sayısı 2'ydi (aralık: 1-6) ve hastaların %66'ında 2 veya daha fazla tutulan organ vardı. Hayati organ tutulumu aşağıdaki gibiydi: %71 kalp, %59 böbrek ve %8 karaciğer. Derece 2 duyusal veya derece 1 ağrılı periferik nöropatisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Birincil etkililik sonlanım noktası, Uluslararası Konsensüs Kriterlerine göre Bağımsız İnceleme Komitesi tarafından belirlenen hematolojik tam yanıt (HemCR) oranıydı. AMY3001 çalışmasında, VCd koluna kıyasla D-VCd kolunda HemCR iyileşmesi gösterilmiştir. Etkililik sonuçları tablo 14'de özetlenmiştir.

Tablo 14: AMY3001 çalışmasının etkililik sonuçları[a]

	D-VCd (n=195)	**VCd (n=193)**	**P değeri**
Hematolojik tam yanıt (HemCR), n (%)	104 (%53,3)	35 (%18,1)	<0,0001[b]
Çok iyi kısmi yanıt (VGPR), n (%)	49 (%25,1)	60 (%31,1)	
Kısmi yanıt (PR), n (%)	26 (%13,3)	53 (%27,5)	
Hematolojik VGPR veya daha iyi yanıt (HemCR + VGPR), n (%)	153 (%78,5)	95 (%49,2)	<0,0001[b]
Majör organ bozukluğu progresyonsuz sağkalım (MOD-PFS), %95 GA ile risk oranı[c]	0,58 (0,36, 0,93)		0,0211[d]

D-VCd=daratumumab-bortezomib-siklofosfamid-deksametazon; VCd=bortezomib-siklofosfamid-deksametazon; GA=güven aralığı

[a]Tedaviye niyet popülasyonuna dayalı, 11,4 aylık medyan takip sonrasında planlanan analizden elde edilen tüm sonuçlar.

[b]P değeri Cochran Mantel-Haenszel Ki-Kare testi ile hesaplanmıştır.

[c]MOD-PFS; hematolojik progresyon, majör organ (kalp veya böbrek) bozukluğu ya da ölüm olarak tanımlanmıştır.

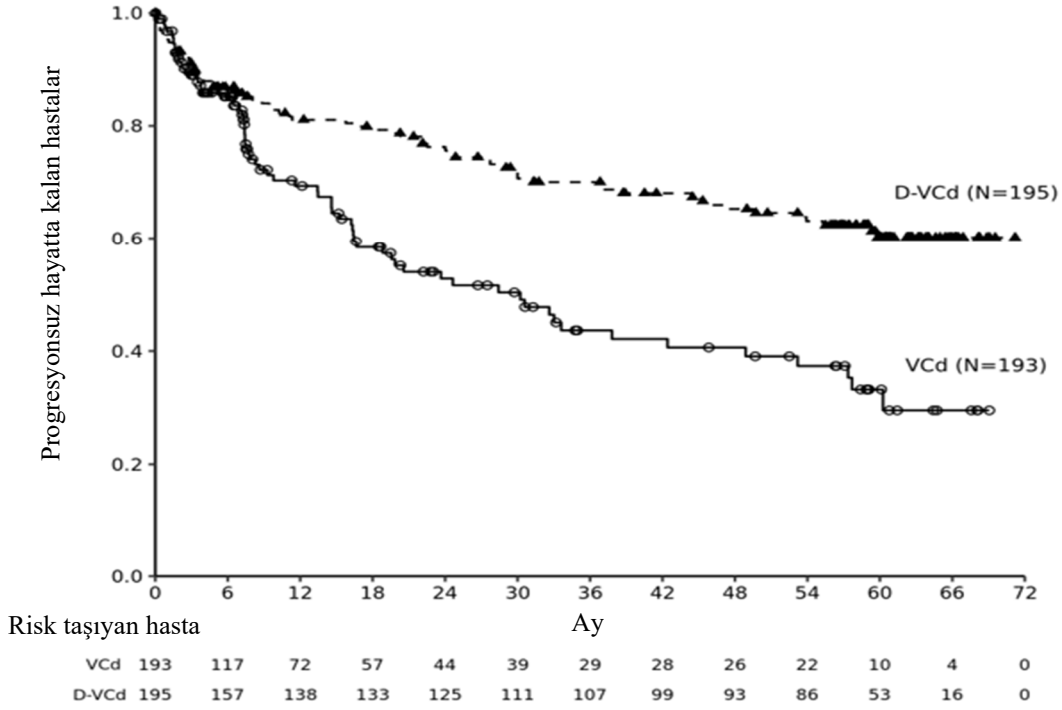
[d]Nominal p değeri ters olasılık sansürleme ağırlıklı log-rank testi ile hesaplanmıştır.

11,4 aylık medyan takip ile yanıt veren hastalarda HemCR'ye kadar geçen medyan süre, D-VCd grubunda 60 gün (aralık: 8 ila 299 gün) ve VCd grubunda 85 gün (aralık: 14 ila 340 gün) olmuştur. VGPR veya daha iyi yanıta kadar geçen medyan süre D-VCd grubunda 17 gün (aralık: 5 ila 336 gün) ve VCd grubunda 25 gün (aralık: 8 ila 171 gün) olmuştur. İki tedavi kolunda da medyan HemCR süresine ulaşılmamıştır.

61,4 aylık medyan takip sonrası, genel HemCR oranları D-VCd grubunda %59,5 (%95 GA: 52,2, 66,4) ve VCd grubunda %19,2 (%95 GA: 13,9, 25,4) olmuştur (olasılık oranı [D-VCd'ye karşı VCd] 6,03, %95 GA: 3,8, 9,58).

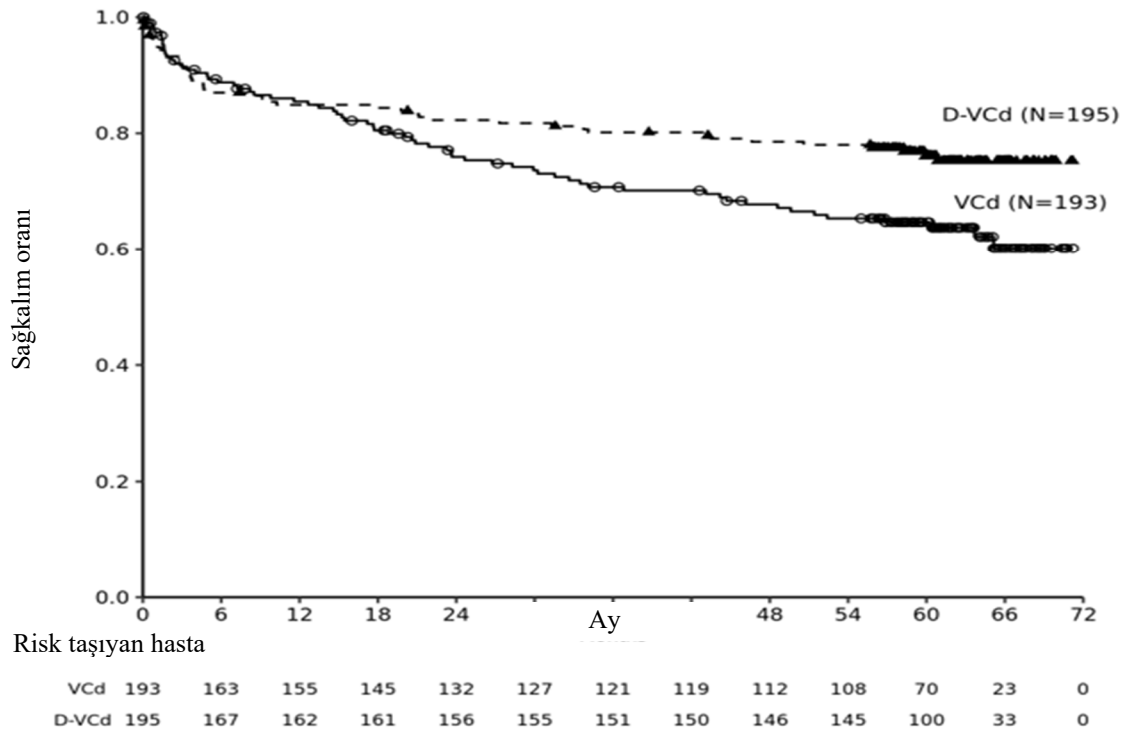
61,4 aylık medyan takip sonrasında yapılan MOD-PFS analizi sonuçları, D-VCd grubundaki hastalarda VCd grubuna göre MOD-PFS'de iyileşme olduğu görülmüştür. MOD-PFS için risk oranı (HR) 0,44 (%95 GA: 0,31, 0,63) ve p değeri <0,0001'dir. D-VCd kolunda medyan MOD-PFS'ye ulaşılamamıştır ve VCd kolunda 30,2 aydır. Kaplan-Meier tahmini 60 aylık MOD-PFS oranı D-VCd kolunda %60 (%95 GA: 52, 67) ve VCd kolunda %33'dür (%95 GA: 23, 44).

Şekil 4: AMY3001 çalışmasında Kaplan-Meier MOD-PFS eğrisi



61,4 aylık medyan takipten sonra, toplam 112 ölüm gözlemlenmiştir [n=46 (%23,6) D-VCd karşı n=66 (%34,2) VCd grubu]. Her iki kol için de medyan OS'ye ulaşılamamıştır; ancak, OS için HR 0,62 (%95 GA: 0,42, 0,9) ve p değeri 0,0121'dir. D-VCd kolunda 60 aylık OS oranı %76 (%95 GA: 69, 82) iken VCd kolunda %65'dir (%95 GA: 57, 71).

Şekil 5: AMY3001 çalışmasında Kaplan-Meier OS eğrisi



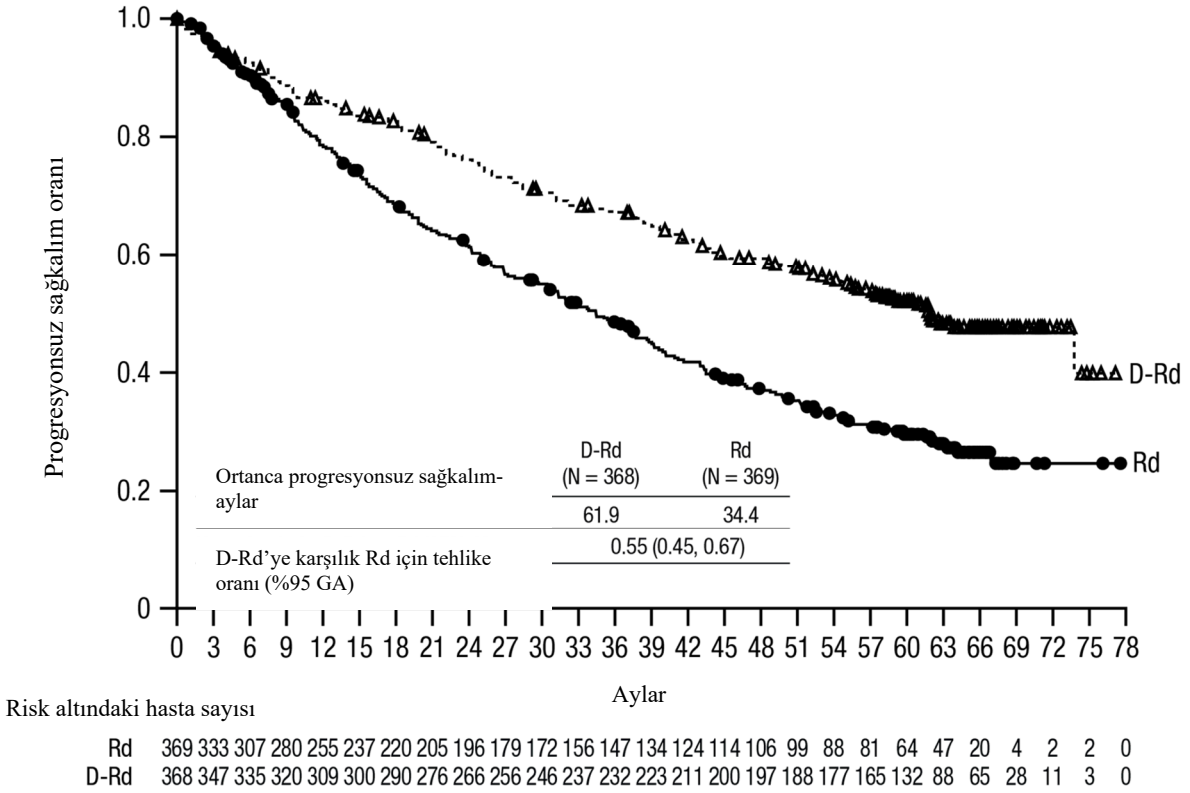
Daratumumab infüzyonluk çözelti için konsantre (intravenöz formülasyon) ile klinik deneyim

Yeni tanı multipl miyelom
Otolog kök hücre nakli için uygun olmayan hastalarda lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon tedavisi
Açık etiketli, randomize, aktif kontrollü bir faz 3 çalışma olan MMY3008 çalışmasında, yeni tanı multipl miyelomu olan hastalarda lenalidomid ve düşük doz deksametazon ile kombine edilen intravenöz daratumumab 16 mg/kg (DRd), lenalidomid ve düşük doz deksametazon tedavisi (Rd) ile karşılaştırılmıştır. Lenalidomid (tekrarlanan 28 günlük [4 hafta] kürlerin 1-21. günlerinde günde bir kez oral yoldan alınan 25 mg) ile birlikte haftada 40 mg düşük doz oral ya da intravenöz deksametazon (veya >75 yaş hastalar ya da beden kitle indeksi [BKİ] <18,5 olan hastalar için haftada 20 mg'a azaltılmış doz) verilmiştir. İntravenöz daratumumab infüzyonunun uygulandığı günlerde, deksametazon dozu infüzyon öncesi ilaç olarak verilmiştir. Lenalidomid ve deksametazon için doz ayarları üreticinin reçeteleme bilgilerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Tedavi her iki kolda hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite görülünceye kadar devam etmiştir.

Toplam 737 hasta randomize edilmiştir: 368'i DRd koluna, 369'u ise Rd koluna. Başlangıçtaki demografik ve hastalık özellikleri iki tedavi grubu arasında benzerdi. Medyan yaş 73'di (aralık: 45-90) ve hastaların %44'ü ≥75 yaşındaydı. Hastaların çoğunluğu beyaz (%92); erkek (%52); %34'ünün Doğu Ortak Onkoloji Grubu (ECOG) performans skoru 0; %49,5'inin ECOG performans skoru 1 ve %17'sinin ECOG performans skoru ≥2 idi. Hastaların %27'sinde Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) evre I, %43'ünde ISS evre II ve %29'unda ISS evre III hastalık mevcuttu. Etkililik, Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterlerine dayanarak progresyonsuz sağkalıma (PFS) ve genel sağkalıma (OS) göre değerlendirilmiştir.

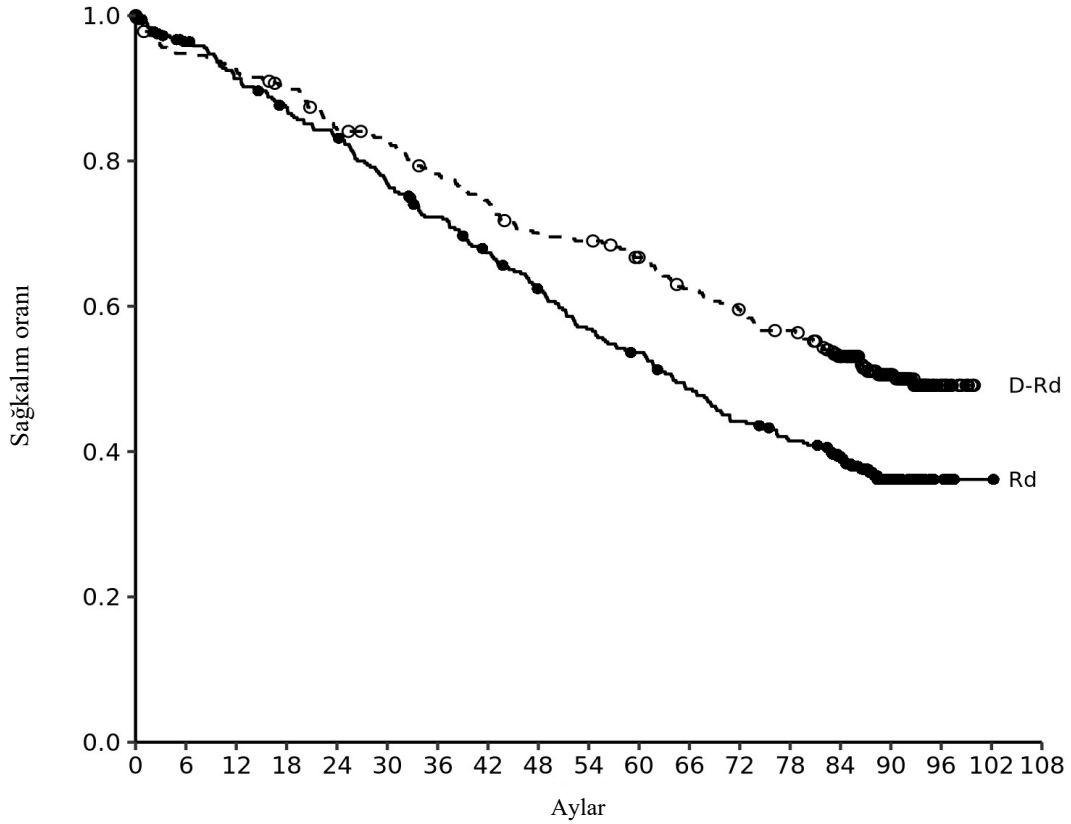
MMY3008 Çalışması, Rd koluna kıyasla DRd kolunda progresyonsuz sağkalım (PFS) düzelmesi göstermiştir; medyan PFS'ye DRd kolunda ulaşılmazken, Rd kolunda medyan PFS 31,9 ay olmuştur (HR=0,56; %95 GA: 0,43, 0,73; p<0,0001), bu da DRd ile tedavi edilen hastalarda hastalık progresyonu veya ölüm riskinde %44 oranında bir azalmayı yansıtmıştır. Orijinal klinik kesme tarihinden yaklaşık 9 ay sonra güncellenmiş bir PFS analizinin sonuçları, Rd koluna kıyasla DRd kolundaki hastalar için PFS düzelmesi göstermeye devam etmiştir. Medyan PFS'ye DRd kolunda ulaşılmazken, Rd kolunda medyan PFS 33,8 ay olmuştur (HR=0,56; %95 GA: 0,44, 0,71; p<0,0001).

Şekil 6: MMY3008 çalışmasında Kaplan-Meier PFS eğrisi



56 aylık medyan takip ile DRd, Rd koluna göre bir OS avantajı göstermiştir (HR=0,68; %95 GA: 0,53, 0,86; p=0,0013). Ortalama 89 aylık bir sürenin ardından güncellenmiş bir OS analizinin sonuçları, Rd koluna kıyasla DRd kolundaki hastalar için OS'de bir iyileşme göstermeye devam etmiştir. Medyan OS DRd kolunda 90,3 ay ve Rd kolunda 64,1 aydır (HR=0,67; %95 GA: 0,55, 0,82).

Şekil 7: MMY3008 çalışmasında Kaplan-Meier OS eğrisi



MMY3008 çalışmasının ilave etkililik sonuçları aşağıda tablo 15'de sunulmuştur.

Tablo 15: MMY3008 çalışmasının ilave etkililik sonuçları[a]

	DRd (n=368)	**Rd (n=369)**
Genel yanıt (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)[a]	342 (%92,9)	300 (%81,3)
p değeri[b]	<0,0001	
Kesin tam yanıt (sCR)	112 (%30,4)	46 (%12,5)
Tam yanıt (CR)	63 (%17,1)	46 (%12,5)
Çok iyi kısmi yanıt (VGPR)	117 (%31,8)	104 (%28,2)
Kısmi yanıt (PR)	50 (%13,6)	104 (%28,2)
CR veya daha iyi yanıt (sCR+CR)	175 (%47,6)	92 (%24,9)
p değeri[b]	<0,0001	
VGPR veya daha iyi yanıt (sCR + CR + VGPR)	292 (%79,3)	196 (%53,1)
p değeri[b]	<0,0001	
MRD negatiflik oranı[a,c] n(%)	89 (%24,2)	27 (%7,3)
%95 GA (%)	(%19,9, %28,9)	(%4,9, %10,5)
%95 GA ile birlikte olasılık oranı[d]	4,04 (2,55, 6,39)	

p-değeri[e]	<0,0001

DRd=daratumumab-lenalidomid-deksametazon; Rd=lenalidomid-deksametazon;
MRD=minimal rezidüel hastalık; GA=güven aralığı
[a]Tedaviye niyet popülasyonuna dayalı
[b]p-değeri Cochran Mantel-Haenszel Ki-Kare testi ile hesaplanmıştır.
[c]10^{-5} eşiğine dayalı
[d]Tabakalandırılmamış tablolar için Mantel-Haenszel olasılık oranı tahmini kullanılmıştır. Değeri > 1 olan bir olasılık oranı DRd lehine avantaja işaret eder.
[e]Fisher'in kesin testine göre p değeri.

Yanıt veren hastalarda yanıta kadar geçen medyan süre, D-VMP grubunda 1,05 ay (aralık: 0,2 ila 12,1 ay) ve Rd grubunda 1,05 ay (aralık: 0,3 ila 15,3 ay) olmuştur. Medyan yanıt süresine DRd grubunda ulaşılmazken, Rd grubunda medyan yanıt süresi 34,7 ay (%95 GA: 30,8, tahmin edilemez) olmuştur.

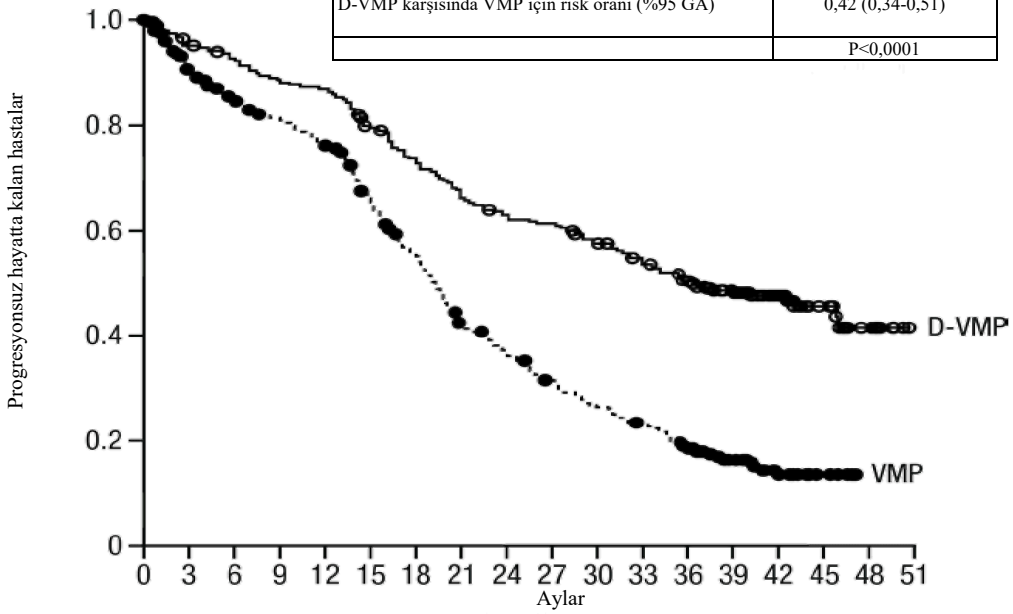
Otolog kök hücre nakli için uygun olmayan hastalarda bortezomib, melfalan ve prednizon (VMP) ile kombinasyon tedavisi
Açık etiketli, randomize, aktif kontrollü bir faz 3 çalışma olan MMY3007 çalışmasında, yeni tanı multipl miyelomu olan hastalarda bortezomib, melfalan ve prednizon ile kombine edilen intravenöz daratumumab 16 mg/kg tedavisi (D-VMP), VMP tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Bortezomib, ilk 6 haftalık kür için haftada iki kez 1, 2, 4 ve 5. haftalarda (1. kür; 8 doz) ve sonrasında sekiz adet daha 6 haftalık kür için haftada bir kez 1, 2, 4 ve 5. haftalarda (2-9. kürler; 4 doz/kür) 1,3 mg/m^2 vücut yüzey alanı dozunda subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanmıştır. Melfalan 9 mg/m^2 ve prednizon 60 mg/m^2, 9 adet 6 haftalık kürün (1-9. kürler) 1-4. günlerinde oral yoldan uygulanmıştır. İntravenöz daratumumab tedavisine, hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite görülünceye kadar devam edilmiştir.

Toplam 706 hasta randomize edilmiştir: 350'Si D-VMP koluna, 356'sı ise VMP koluna. Başlangıçtaki demografik ve hastalık özellikleri iki tedavi grubu arasında benzerdi. Medyan yaş 71'di (aralık: 40-93) ve hastaların %30'u ≥75 yaşındaydı. Hastaların çoğunluğu beyaz (%85); kadın (%54); %25'inin ECOG performans skoru 0; %50'sinin ECOG performans skoru 1 ve %25'inin ECOG performans skoru 2 idi. Hastaların sırasıyla %64, %22 ve %10'unda IgG/IgA/Hafif zincir miyelomu; %19'unda ISS evre I, %42'sinde ISS evre II, %38'inde ISS evre III hastalık ve %84'ünde standart risk sitogenetik mevcuttu. Etkililik, IMWG kriterlerine dayanarak PFS'ye ve genel sağkalıma (OS) göre değerlendirilmiştir.

Medyan 16,5 aylık takip süresiyle, MMY3007 Çalışmasının birincil PFS analizi, VMP koluna kıyasla D-VMP kolunda bir iyileşme göstermiştir; medyan PFS'ye D-VMP kolunda ulaşılmazken, VMP kolunda medyan PFS 18,1 ay olmuştur (HR=0,5; %95 GA: 0,38, 0,65; p<0,0001). Medyan 40 aylık takipten sonra güncellenmiş bir PFS analizinin sonuçları, VMP koluna kıyasla D-VMP kolundaki hastalar için PFS düzelmesi göstermeye devam etmiştir. Medyan PFS, D-VMP kolunda 36,4 ay, VMP kolunda 19,3 ay olmuştur (HR=0,42; %95 GA: 0,34, 0,51; p<0,0001), bu da D-VMP ile tedavi edilen hastalarda hastalık progresyonu veya ölüm riskinde %58 oranında bir azalmayı yansıtmıştır.

Şekil 8: MMY3007 çalışmasında Kaplan-Meier PFS eğrisi

	D-VMP (N = 350)	VMP (N = 356)
Medyan progresyonsuz sağkalım – ay	36,4	19,3
D-VMP karşısında VMP için risk oranı (%95 GA)	0,42 (0,34-0,51)	
	P<0,0001	

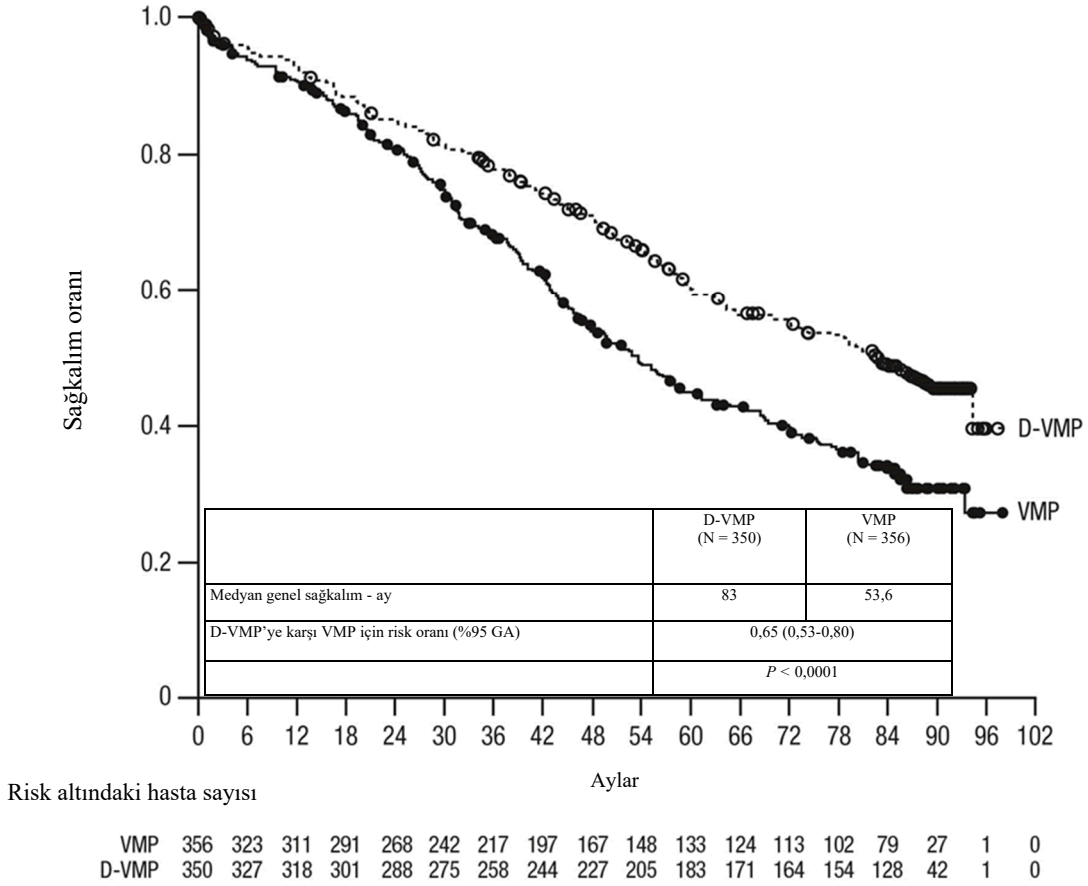


Risk altındaki hasta sayısı

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

Medyan 40 aylık takipten sonra, D-VMP kolu VMP koluna karşı OS avantajı göstermiş (HR=0,60; %95 GA: 0,46, 0,80; p=0,0003), bu da D-VMP kolunda tedavi edilen hastalarda ölüm riskinde %40 oranında bir azalmayı yansıtmıştır. Medyan 87 aylık bir takipten sonra medyan OS, D-VMP kolunda ortalama 83 ay (95% GA: 72,5, tahmin edilemez) ve VMP kolunda 53,6 aydır (95% GA: 46,3, 60,9).

Şekil 9: MMY3007 çalışmasında Kaplan-Meier OS eğrisi



MMY3007 çalışmasının ilave etkililik sonuçları aşağıda tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 16: MMY3007 çalışmasının ilave etkililik sonuçları[a]

	D-VMP (n=350)	**VMP (n=356)**
Genel yanıt (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p değeri[b]	<0,0001	
Kesin tam yanıt (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Tam yanıt (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Çok iyi kısmi yanıt (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Kısmi yanıt (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD negatifliği oranı (%95 GA) [c] (%)	22,3 (18,0, 27,0)	6,2 (3,9, 9,2)
%95 GA ile birlikte olasılık oranı[d]	4,36 (2,64, 7,21)	
p-değeri[e]	<0,0001	

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melfalan-prednizon; VMP=bortezomib-melfalan-prednizon; MRD=minimal rezidüel hastalık; GA=güven aralığı

[a]Tedaviye niyet popülasyonuna dayalı

[b]p-değeri Cochran Mantel-Haenszel Ki-Kare testi ile hesaplanmıştır.

[c]10^{-5} eşiğine dayalı

[d]Tabakalandırılmış tablolar için Mantel-Haenszel ortak olasılık oranı tahmini kullanılmıştır. Değeri > 1 olan bir olasılık oranı D-VMP lehine avantaja işaret eder.

[e]Fisher'in kesin testine göre p değeri.

Yanıt veren hastalarda yanıta kadar geçen medyan süre, D-VMP grubunda 0,79 ay (aralık: 0,4 ila 15,5 ay) ve VMP grubunda 0,82 ay (aralık: 0,7 ila 12,6 ay) olmuştur. Medyan yanıt süresine D-VMP grubunda ulaşılmazken, VMP grubunda medyan yanıt süresi 21,3 ay (%95 GA: 18,4, tahmin edilemez) olmuştur.

En az 70 yaşında olan veya 65-69 yaş aralığında olup ECOG performans skoru 2 olan ya da 65 yaşın altında olup anlamlı bir komorbiditesi veya ECOG performans skoru 2 olan hastalarda (D-VMP: n=273, VMP: n=270) bir alt grup analizi gerçekleştirilmiştir. Bu alt grupta elde edilen etkililik sonuçları genel popülasyon ile tutarlılık göstermiştir. Bu alt grupta, medyan PFS'ye D-VMP kolunda ulaşılmazken, VMP kolunda medyan PFS 17,9 ay olmuştur (HR=0,56; %95 GA: 0,42, 0,75; p<0,0001). Genel yanıt oranı D-VMP grubunda %90 ve VMP grubunda %74 olmuştur (VGPR oranı: D-VMP grubunda %29 ve VMP grubunda %26; CR: D-VMP grubunda %22 ve VMP grubunda %18; sCR oranı: D-VMP grubunda %20 ve VMP grubunda %7). Bu alt grupta elde edilen güvenlilik sonuçları genel popülâsyon ile tutarlılık göstermiştir. Ayrıca, ECOG performans skoru 2 olan hasta alt grubunun (D-VMP: n=89, VMP: n=84) güvenlilik analizi de genel popülasyon ile tutarlı olmuştur.

Otolog kök hücre nakli (OKHT) için uygun hastalarda bortezomib, talidomid ve deksametazon (VTd) ile kombinasyon tedavisi
MMY3006 çalışması 2 bölümlü, açık etiketli, randomize, aktif kontrollü bir faz 3 çalışmadır. Bölüm 1'de OKHT için uygun yeni tanı multipl miyelomu olan hastalarda bortezomib, talidomid ve deksametazon ile kombine edilen intravenöz daratumumab 16 mg/kg (D-VTd) ile indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi, bortezomib, talidomid ve deksametazon (VTd) tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Tedavinin konsolidasyon fazı, OKHT'den minimum 30 gün sonra hasta yeterli düzeyde iyileştiği ve engraftman tamamlandığı zaman başlamıştır. Bölüm 2'de, nakil sonrası 100. güne kadar en azından kısmi bir yanıta (PR) sahip olan gönüllüler, daratumumab idame veya sadece gözlem grubuna 1:1 oranında yeniden randomize edilmiştir. Bundan sonra sadece 1. bölümden elde edilen sonuçlar açıklanacaktır.

Bortezomib, tekrarlanan 28 günlük (4 haftalık) indüksiyon tedavi kürlerinde (1-4. kürler) ve 4. kürün ardından OKHT sonrasında iki konsolidasyon küründe (5 ve 6. kürler) iki hafta süreyle haftada iki kere (1, 4, 8 ve 11. günler) 1,3 mg/m^2 vücut yüzey alanı dozunda subkutan enjeksiyon veya intravenöz enjeksiyon yoluyla verilmiştir. Talidomid, altı bortezomib kürü boyunca günde 100 mg dozda oral yoldan uygulanmıştır. Deksametazon (oral veya intravenöz), 1 ve 2. kürlerin 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 ve 23. günlerinde 40 mg ve 3-4. kürlerin 1-2. günlerinde 40 mg ve daha sonraki doz günlerinde (8, 9, 15, 16. günler) 20 mg dozda verilmiştir. 5 ve 6. kürlerin 1, 2, 8, 9, 15, 16. günlerinde deksametazon 20 mg uygulanmıştır. İntravenöz daratumumab infüzyonunun uygulandığı günlerde, deksametazon dozu infüzyon öncesi ilaç olarak verilmiştir. Bortezomib, talidomid ve deksametazon için doz ayarları üreticinin reçeteleme bilgilerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Toplam 1085 hasta randomize edilmiştir: 543'ü D-VTd koluna, 542'si ise VTd koluna. Başlangıçtaki demografik ve hastalık özellikleri iki tedavi grubu arasında benzerdi. Medyan yaş 58'di (aralık: 22 ila 65). Tüm hastalar ≤ 65 yaşındaydı: %43'ü ≥ 60-65 yaş grubunda, %41'i ≥ 50-60 yaş grubunda ve %16'sı 50 yaşın altındaydı. Hastaların çoğunluğu erkek (%59); %48'inin ECOG performans skoru 0; %42'sinin ECOG performans skoru 1 ve %10'unun ECOG performans skoru 2 idi. Hastaların %40'ında Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) Evre 1, %45'inde ISS Evre 2 ve %15'inde ISS Evre 3 hastalık mevcuttu.

Etkililik, transplantasyon sonrası 100. günde kesin tam yanıt (sCR) oranı ve PFS ile

değerlendirilmiştir.

Tablo 17: MMY3006 çalışmasının etkililik sonuçları[a]

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	P değeri[b]
Nakil sonrası 100. günde yanıt değerlendirmesi			
Kesin tam yanıt (sCR)	157 (%28,9)	110 (%20,3)	0,001
CR veya daha iyi yanıt (sCR+CR)	211 (%38,9)	141 (%26)	<0,0001
Çok iyi kısmi yanıt veya daha iyi yanıt (sCR+CR+VGPR)	453 (%83,4)	423 (%78)	
MRD negatifliği[c,d] n(%)	346 (%63,7)	236 (%43,5)	<0,0001
%95 GA (%)	(%59,5, %67,8)	(%39,3, %47,8)	
%95 GA ile olasılıklar oranı[e]	2,27 (1,78, 2,9)		
MRD negatifliği + CR veya daha iyi yanıt[c] n(%)	183 (%33,7)	108 (%19,9)	<0,0001
%95 GA (%)	(%29,7, %37,9)	(%16,6, %23,5)	
%95 GA ile olasılıklar oranı[e]	2,06 (1,56, 2,72)		

D-VTd=daratumumab-bortezomib-talidomid-deksametazon; VTd=bortezomib-talidomid-deksametazon; MRD=minimal rezidüel hastalık; GA=güven aralığı

[a]Tedaviye niyet popülasyonuna dayalı

[b]p-değeri Cochran Mantel-Haenszel Ki-Kare testi ile hesaplanmıştır.

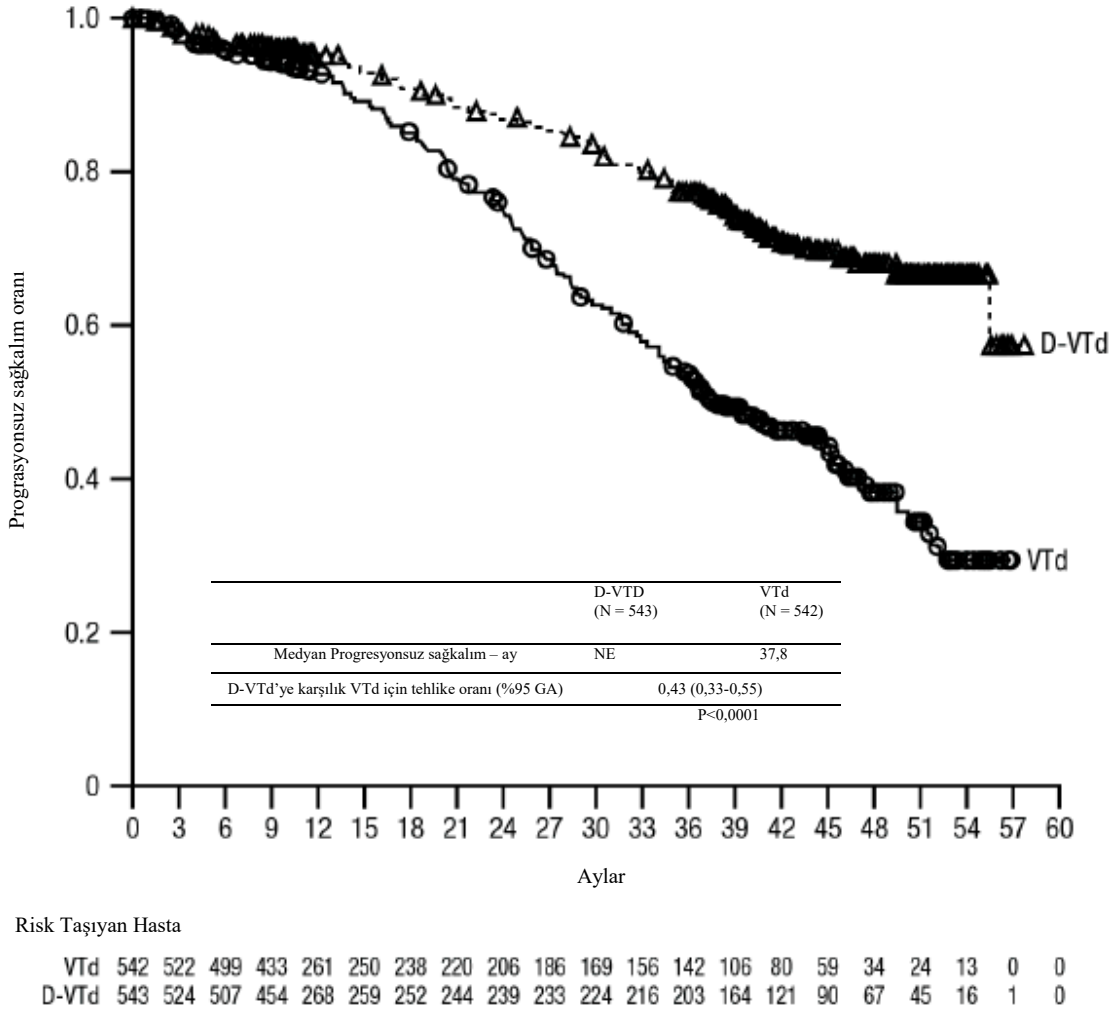
[c]10^{-5} eşiğine dayalı

[d]IMWG başına yanıttan bağımsız olarak

[e]Tabakalandırılmış tablolar için Mantel-Haenszel ortak olasılık oranı tahmini kullanılmıştır.

18,8 aylık bir medyan takip ile, ikinci randomizasyonda daratumumab idamesi randomize edilen hastaları sansürleyerek yapılan birincil PFS analizi, ikinci randomizasyon tarihinde HR=0,50; % 95 GA: 0,34, 0,75; p=0,0005 göstermiştir. İkinci randomizasyonda daratumumab idamesine randomize edilen hastaları sansürleyen, medyan takip süresi 44,5 aylık olan güncellenmiş bir PFS analizinin sonuçları, HR=0,43; %95 GA: 0,33, 0,55; p<0,0001 göstermiştir. Medyan PFS'ye D-VTd kolunda ulaşılamadı ve VTd kolunda 37,8 aydır.

Şekil 10: MMY3006 çalışmasında Kaplan-Meier PFS eğrisi



	D-VTD (N = 543)	VTd (N = 542)
Medyan Progresyonsuz sağkalım – ay	NE	37,8
D-VTd'ye karşılık VTd için tehlike oranı (%95 GA)	0,43 (0,33-0,55)	
	P<0,0001	

Relaps/refrakter multipl miyelom
Monoterapi:

Önceki tedavisi bir proteazom inhibitörü ve bir immünomodülatör ajan içeren ve son tedavide hastalığı ilerlemiş olan yetişkin relaps ve refrakter multipl miyelom hastalarının tedavisindeki intravenöz daratumumab monoterapisinin klinik etkililiği ve güvenliliği, iki açık etiketli çalışmada gösterilmiştir.

MMY2002 çalışmasında, 106 relaps ve refrakter multipl miyelom hastasına hastalık progresyonuna kadar 16 mg/kg intravenöz daratumumab verilmiştir. Medyan hasta yaşı 63,5 olup (aralık 31 ila 84); hastaların % 11'i ≥ 75 yaşında, hastaların % 49'u erkek ve % 79'u beyaz ırktan hastalardan oluşmuştur. Hastalara, daha önce medyan 5 basamak tedavi uygulanmıştır. Hastaların % 80'ine daha önce otolog kök hücre nakli (OKHN) uygulanmıştır. Daha önce uygulanan tedaviler bortezomib (%99), lenalidomid (%99), pomalidomid (%63) ve karfilzomibi (%50) içermiştir. Başlangıçta, hastaların % 97'si son basamak tedaviye refrakter olup; %95'i hem proteazom inhibitörüne (PI) hem immünomodülatör ajana (IMiD); %77'si alkilleyici ajanlara; %63'ü pomalidomide ve % 48'i karfilzomibe refrakter idi.

Bağımsız İnceleme Kurulu (BİK) değerlendirmesine dayalı önceden planlanmış ara analizin

etkililik sonuçları, tablo 18'de sunulmaktadır.

Tablo 18: MMY2002 çalışmasının BİK tarafından değerlendirilen etkililik sonuçları

Etkililik sonlanım noktası	**İntravenöz daratumumab 16 mg/kg N=106**
Genel yanıt oranı[1] (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] %95 GA (%)	31 (29,2) (20,8, 38,9)
Kesin tam yanıt (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Tam yanıt (CR) [n]	0
Çok iyi kısmi yanıt (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Kısmi yanıt (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Klinik yarar oranı (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Medyan yanıt süresi [ay (%95 GA)]	7,4 (5,5, NE)
Yanıta kadar geçen medyan süre [ay (aralık)]	1 (0,9; 5,6)

[1]Birincil etkililik sonlanım noktası (Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu kriterleri)
GA=güven aralığı; NE=tahmin edilemez; MR=minimal yanıt.

MMY2002 çalışmasında genel yanıt oranı (ORR), önceki anti-miyelom tedavisinin tipinden bağımsız olarak benzer bulunmuştur.

Medyan 14,7 aylık takip süresi ile yapılan sağkalım güncellemesinde, medyan OS 17,5 ay olarak bulunmuştur (%95 GA: 13,7, tahmin edilemez).

GEN501 çalışmasında, 42 relaps ve refrakter multipl miyelom hastasına hastalık progresyonuna kadar 16 mg/kg intravenöz daratumumab verilmiştir. Medyan hasta yaşı 64 olup (aralık 44 ila 76); hastaların % 64'ü erkek ve % 76'sı beyaz ırktan hastalardan oluşmuştur. Çalışmadaki hastalara, daha önce medyan 4 basamak tedavi uygulanmıştır. Hastaların %74'üne daha önce OKHN uygulanmıştır. Daha önce uygulanan tedaviler bortezomib (%100), lenalidomid (%95), pomalidomid (%36) ve karfilzomibi (%19) içermiştir. Başlangıçta, hastaların %76'sı son basamak tedaviye refrakter olup; %64'ü hem PI hem IMiD'e; %60'ı alkilleyici ajanlara; %36'sı pomalidomide ve %17'si karfilzomibe refrakter idi.

Önceden planlanmış ara analizde, 16 mg/kg dozda daratumumab tedavisinin %5 CR ve %5 VGPR ile %36 ORR'ye yol açtığı görülmüştür. Yanıta kadar geçen medyan süre 1 ay olmuştur (aralık: 0,5 ila 3,2). Medyan yanıt süresine ulaşılmamıştır (%95 GA: 5,6 ay, tahmin edilemez).

Medyan 15,2 aylık takip süresi ile yapılan sağkalım güncellemesinde, gönüllülerin % 74'ünün halen hayatta olmasıyla medyan OS'ye ulaşılmamıştır (%95 GA: 19,9, tahmin edilemez).

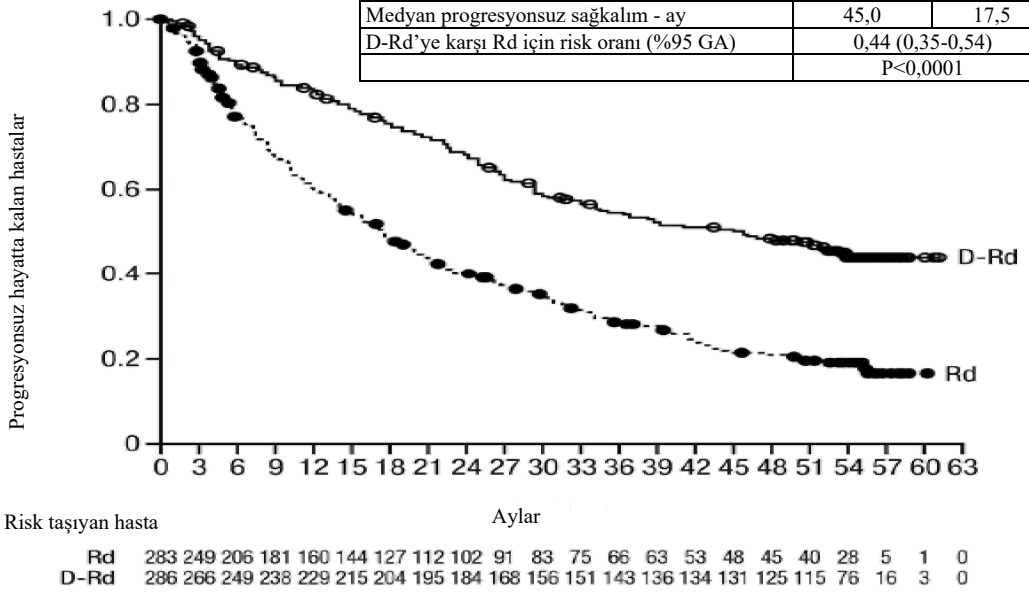
Lenalidomid ile kombinasyon tedavisi
Açık etiketli, randomize, aktif kontrollü bir faz 3 çalışma olan MMY3003 çalışmasında, daha önce en az bir tedavi alan relaps veya refrakter multipl miyelomlu hastalarda, lenalidomid ve düşük dozda deksametazon ile kombine edilen intravenöz daratumumab 16 mg/kg tedavisi (DRd), lenalidomid ve düşük dozda deksametazon tedavisi (Rd) ile karşılaştırılmıştır.
Lenalidomid (tekrarlanan 28 günlük [4 hafta] siklusların 1. gününden 21. gününe kadar günde bir kez oral yoldan alınan 25 mg) ile birlikte haftada 40 mg düşük doz deksametazon (veya >75 yaş hastalar veya BMI <18,5 olan hastalar için haftada 20 mg'a azaltılmış doz) verildi. İntravenöz daratumumab infüzyonunun verildiği günlerde, deksametazon dozunun 20 mg'ı infüzyon öncesi ilaç olarak, geri kalan kısmı ise infüzyondan sonraki gün verildi. Tedavi her iki kolda hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite görülünceye kadar devam etti.

286'sı DRd koluna, 283'ü ise Rd koluna olmak üzere toplam 569 hasta randomize edildi. Başlangıçtaki demografik ve hastalık özellikleri intravenöz daratumumab ve kontrol kolu arasında benzer idi. Medyan hasta yaşı 65 yıl (aralık 34 ila 89) olup hastaların % 11'i ≥75 yaş idi. Daha önce lenalidomid alan hastaların %18'i de dahil, hastaların çoğu (%86) daha önce bir PI ve %55'i daha önce bir IMiD kullanmıştı; hastaların %44'ü daha önce hem PI hem de IMiD kullanmıştı. Başlangıçta, hastaların % 27'si son tedavi basamağına refrakter idi. Hastaların %18'i yalnızca bir PI'ne, %21'i ise bortezomibe refrakter idi. Lenalidomide refrakter olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Medyan 13,5 aylık takip süresiyle, MMY3003 Çalışmasının birincil PFS analizi, Rd koluna kıyasla D-Rd kolunda bir düzelme göstermiştir; medyan PFS'ye D-Rd kolunda ulaşılmazken, Rd kolunda medyan PFS 18,4 ay olmuştur (HR=0,37; %95 GA: 0,27, 0,52; p<0,0001). Medyan 55 aylık takipten sonra güncellenmiş bir PFS analizinin sonuçları, Rd koluna kıyasla DRd kolundaki hastalar için PFS düzelmesi göstermeye devam etmiştir. Medyan PFS, DRd kolunda 45,0 ay ve Rd kolunda 17,5 ay olmuştur (HR=0,44; %95 GA: 0,35, 0,54; p<0,0001), bu da DRd ile tedavi edilen hastalarda hastalık progresyonu veya ölüm riskinde %56 oranında bir azalmayı yansıtmıştır (şekil 11).

Şekil 11: MMY3003 çalışmasında Kaplan-Meier PFS eğrisi

	D-Rd (N = 286)	Rd (N = 283)
Medyan progresyonsuz sağkalım - ay	45,0	17,5
D-Rd'ye karşı Rd için risk oranı (%95 GA)	0,44 (0,35-0,54)	
	P<0,0001	

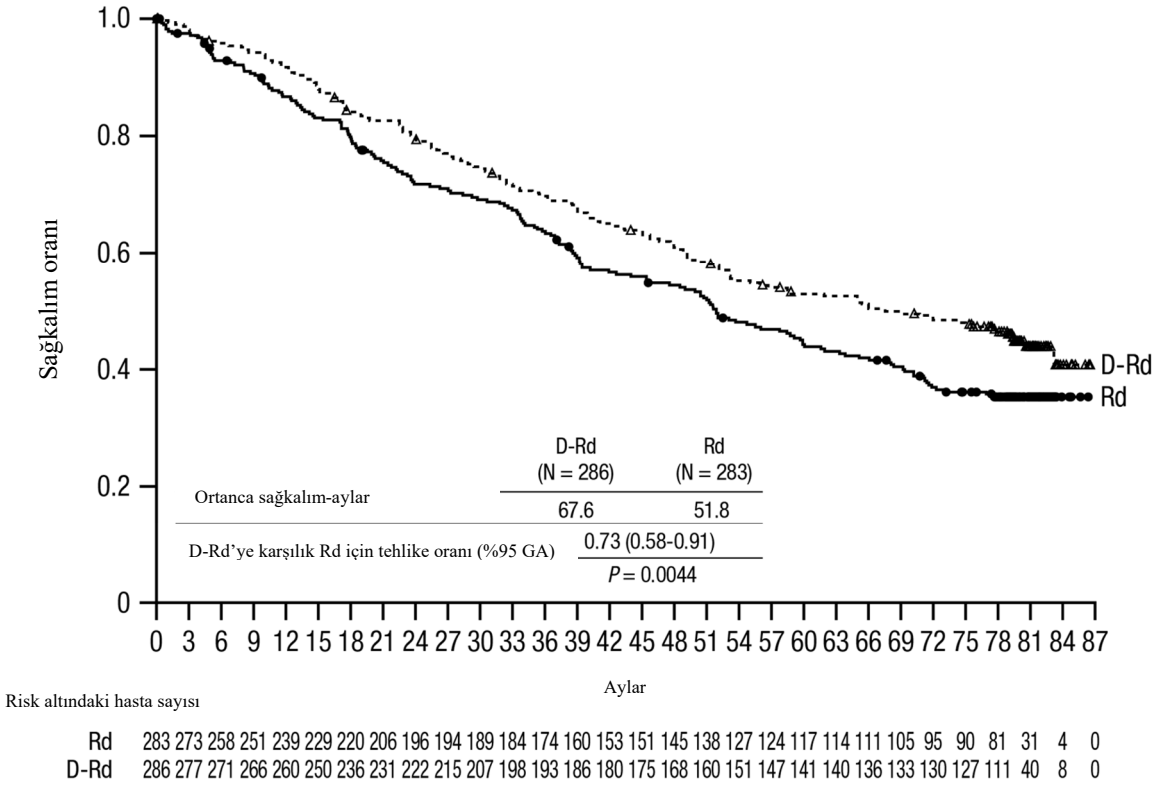


Risk taşıyan hasta

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

80 aylık medyan takip sonrasında DRd, Rd koluna göre OS avantajı göstermiştir (HR=0,73; %95 GA: 0,58, 0,91; p=0,0044). Medyan OS, DRd kolunda 67,6 ay ve Rd kolunda 51,8 aydır.

Şekil 12: MMY3003 çalışmasında Kaplan-Meier OS eğrisi



MMY3003 çalışmasının ilave etkililik sonuçları aşağıda tablo 19'da sunulmuştur.

Tablo 19: MMY3003 çalışmasının ilave etkililik sonuçları

Yanıtı değerlendirilebilir hasta sayısı	**DRd (n=281)**	**Rd (n=276)**
Genel yanıt (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p değeri[a]	<0,0001	
Kesin tam yanıt (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Tam yanıt (CR)	70 (24,9)	33 (12)
Çok iyi kısmi yanıt (VGPR)	92 (32,7)	69 (25)
Kısmi yanıt (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Yanıta kadar geçen Medyan Süre [ay (%95 GA)]	1 (1, 1,1)	1,3 (1,1, 1,9)
Medyan Yanıt Süresi [ay (%95 GA)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4, NE)
MRD negatifliği oranı (%95 GA) [b] (%)	21 (16,4, 26,2)	2,8 (1,2, 5,5)
%95 GA ile olasılık oranı[c]	9,31 (4,31, 20,09)	
P değeri[d]	<0,0001	

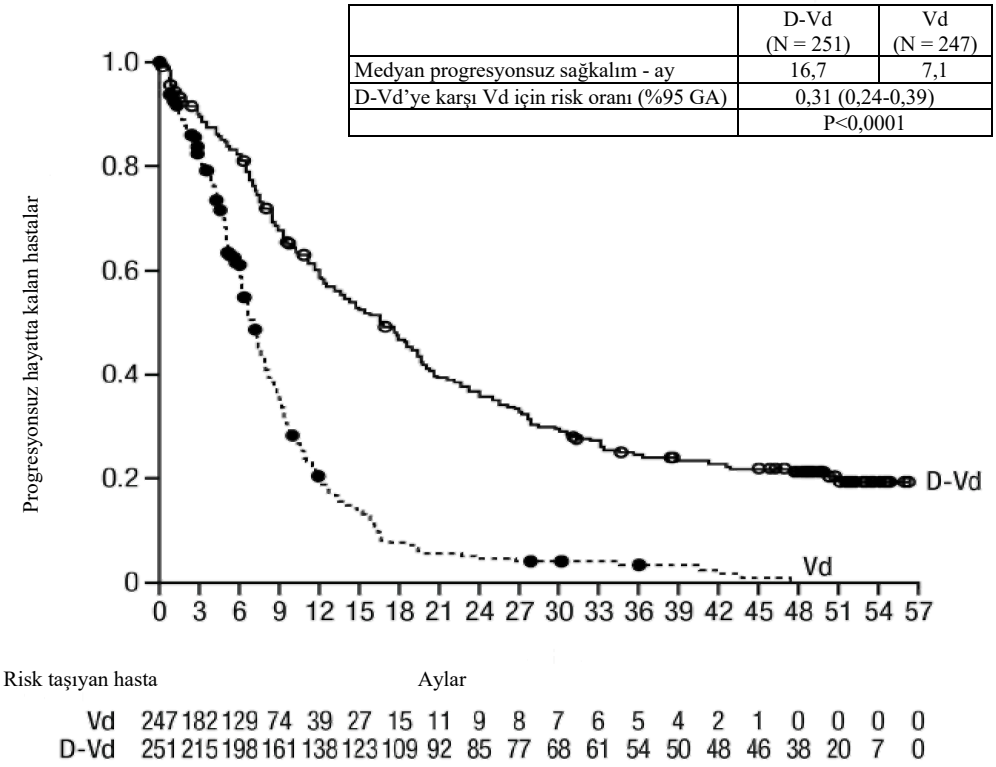
DRd=daratumumab-lenalidomid-deksametazon; Rd=lenalidomid-deksametazon;
MRD=minimal rezidüel hastalık; GA=güven aralığı; NE=tahmin edilemez.
[a]p-değeri Cochran Mantel-Haenszel Ki-Kare testi ile hesaplanmıştır.
[b]Tedaviye niyet popülasyonu ve 10^{-5} eşiğine dayalı
[c]Mantel-Haenszel ortak olasılık oranı tahmini kullanılmıştır. Değeri > 1 olan bir olasılık oranı DRd lehine avantaja işaret eder.
[d]Fisher'in kesin testine göre p değeri.

Bortezomib ile kombinasyon tedavisi
Açık etiketli, randomize, aktif kontrollü bir faz 3 çalışma olan MMY3004 çalışmasında, daha önce en az bir tedavi alan relaps veya refrakter multipl miyelomlu hastalarda, bortezomib ve deksametazon ile kombine edilen intravenöz daratumumab 16 mg/kg tedavisi (DVd), bortezomib ve deksametazon tedavisi (Vd) ile karşılaştırılmıştır. Bortezomib, tekrarlanan 21 günlük (3 hafta) tedavi sikluslarında iki hafta süreyle haftada iki kere (1, 4, 8 ve 11. günler) 1,3 mg/m^2 vücut yüzey alanı dozunda olmak üzere SC enjeksiyon veya IV infüzyon yoluyla toplam 8 siklus boyunca verildi. Deksametazon, 8 bortezomib siklusunun her birinin 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ve 12. günlerinde oral yoldan 20 mg dozunda (3 haftalık her bir bortezomib siklusunun ikisi için haftada 80 mg) verilirken; >75 yaş hastalar, VKİ değeri <18,5 olan hastalar, diyabeti yeterince kontrol altına alınamayan hastalar veya daha önce steroid tedavisini tolere edemeyen hastalara haftada 20 mg'lık azaltılmış dozda verildi. İntravenöz daratumumab infüzyonunun uygulandığı günlerde, deksametazon dozunun 20 mg'lık kısmı infüzyon öncesi ilaç olarak verildi. İntravenöz daratumumab tedavisine, hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite görülünceye kadar devam edildi.

251'i DVd koluna, 247'si ise Vd koluna olmak üzere toplam 498 hasta randomize edildi. Başlangıçtaki demografik ve hastalık özellikleri intravenöz daratumumab ve kontrol kolu arasında benzer idi. Medyan hasta yaşı 64 yıl (aralık 30 ila 88) olup hastaların %12'si ≥75 yaş idi. Hastaların %69'u daha önce bir PI (%66'sı bortezomib), %76'sı ise IMiD (%42'si lenalidomid) kullanmıştı. Başlangıçta, hastaların %32'si son tedavi basamağına refrakter idi. Hastaların %33'ü yalnızca bir IMiD'e, %28'i ise lenalidomide refrakter idi. Bortezomibe refrakter olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

7,4 aylık takip süresiyle, MMY3004 çalışmasının birincil PFS analizi, Vd koluna kıyasla DVd kolunda bir düzelme göstermiştir; medyan PFS'ye DVd kolunda ulaşılmazken, Vd kolunda medyan PFS 7,2 ay olmuştur (HR [% 95 GA]: 0,39 [0,28, 0,53]; p değeri <0,0001). Medyan 50 aylık takipten sonra güncellenmiş bir PFS analizinin sonuçları, Vd koluna kıyasla DVd kolundaki hastalar için PFS düzelmesi göstermeye devam etmiştir. Medyan PFS DVd kolunda 16,7 ay, Vd kolunda 7,1 ay olmuştur (HR [%95 GA]: 0,31 [0,24, 0,39]; p değeri <0,0001), bu da Vd karşısında DVd ile tedavi edilen hastalarda hastalık progresyonu veya ölüm riskinde %69 oranında bir azalmayı yansıtmıştır (bkz. şekil 13).

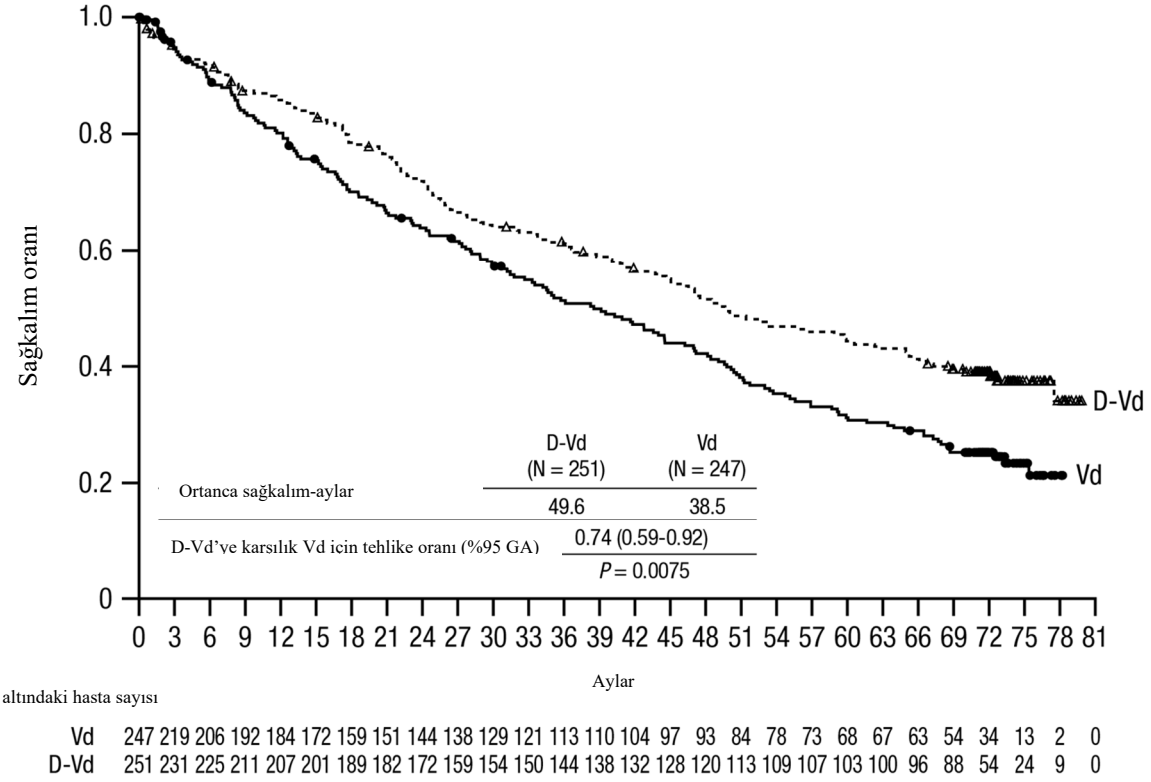
Şekil 13: MMY3004 çalışmasında Kaplan-Meier PFS eğrisi



	D-Vd (N = 251)	Vd (N = 247)
Medyan progresyonsuz sağkalım - ay	16,7	7,1
D-Vd'ye karşı Vd için risk oranı (%95 GA)	0,31 (0,24-0,39)	
	P<0,0001	

73 aylık medyan takip sonrasında DVd, Vd koluna göre OS avantajı göstermiştir (HR=0,74; %95 GA: 0,59, 0,92; p=0,0075). Medyan OS, DVd kolunda 49,6 ay ve Vd kolunda 38,5 aydır.

Şekil 14: MMY3004 çalışmasında Kaplan-Meier OS eğrisi



MMY3004 çalışmasının ilave etkililik sonuçları aşağıda tablo 20'de sunulmuştur.

Tablo 20: MMY3004 çalışmasının ilave etkililik sonuçları

Yanıtı değerlendirilebilir hasta sayısı	**DVd (n=240)**	**Vd (n=234)**
Genel yanıt (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
P değeri[a]	<0,0001	
Kesin tam yanıt (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Tam yanıt (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Çok iyi kısmi yanıt (VGPR)	96 (40)	47 (20,1)
Kısmi yanıt (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Yanıta kadar geçen medyan süre [ay (aralık)]	0,9 (0,8, 1,4)	1,6 (1,5, 2,1)
Medyan yanıt süresi [ay (%95 GA)]	NE (11,5, NE)	7,9 (6,7, 11,3)
MRD negatifliği oranı (%95 GA)[b]	%8,8 (%5,6, %13)	%1,2 (%0,3, %3,5)
%95 GA ile olasılık oranı[c]	9,04 (2,53, 32,21)	
P değeri[d]	0,0001	

DVd=daratumumab-bortezomib-deksametazon; Vd=bortezomib-deksametazon;
MRD=minimal rezidüel hastalık; GA=güven aralığı; NE=tahmin edilemez.
[a]p-değeri Cochran Mantel-Haenszel Ki-Kare testi ile hesaplanmıştır.
[b]Tedaviye niyet popülasyonu ve 10^{-5} eşiğine dayalı
[c]Mantel-Haenszel ortak olasılık oranı tahmini kullanılmıştır. Değeri > 1 olan bir olasılık oranı DVd lehine avantaja işaret eder.
[d]Fisher'in kesin testine göre p değeri.

Kardiyak elektrofizyoloji
Büyük bir protein olarak daratumumabın iyon kanallarıyla doğrudan etkileşime girme olasılığı düşüktür. Daratumumabın QTc aralığı üzerindeki etkisi relaps ve refrakter multipl miyelomlu 83 hastayı kapsayan açık etiketli bir çalışmada (GEN501 Çalışması) daratumumab infüzyonlarından (4 ila 24 mg/kg) sonra değerlendirilmiştir. Lineer karışık PK PD analizleri,daratumumab C_{maks} ortalama QTcF aralığında hiçbir büyük artış (yani, 20ms'den daha büyük) göstermemiştir.

Pediyatrik popülasyon
ALL2005 çalışması, relaps veya refrakter B-hücreli ALL veya T-hücreli ALL/LL tanılı 46 pediyatrik ve genç yetişkin hastanın (1-30 yaş arası) DARZALEX intravenöz formülasyonunu (16 mg/kg) B-hücreli ALL/LL hastaları için vinkristin ve prednizon ile, T-hücreli ALL/LL hastaları için ise vinkristin, doksorubisin, prednizon ve PEG asparaginaz ile kombinasyon halinde uygulandığı, açık etiketli, çok merkezli, faz II bir çalışmadır. Bu çalışmanın sınırlı sonuçlarına dayanarak, DARZALEX'in incelenen popülasyondaki etkililiği belirlenmemiştir.

Avrupa İlaç Kurumu, tüm olgun B-hücreli neoplaziler ve sistemik AL amiloidozlu pediyatrik popülasyon alt kümelerinde DARZALEX ile yapılan çalışmaların bulgularını sunma yükümlülüğünü kaldırmıştır (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Emilim:
Multipl miyelomlu hastalarda önerilen 1800 mg dozda DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözeltinin biyoyararlanımı 0,012 $saat^{-1}$ emilim hızı ile %69 olmuş ve pik konsantrasyonlar 70 ila 72 saat sonunda görülmüştür (T_{maks}). AL amiloidoz hastalarında önerilen 1800 mg dozda mutlak biyoyararlanım hesaplanmamış, emilim hızı sabiti 0,77 $gün^{-1}$ (%8,31 CV) olmuş ve pik konsantrasyonlar 3 günün sonunda görülmüştür.

Önerilen 1800 mg DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti dozu uygulandıktan sonra, ilk dozdan son haftalık doza kadar (8. doz) pik konsantrasyonlar (C_{maks}) 4,8 misli ve toplam maruziyet ($EAA_{0\text{-}7\ gün}$) 5,4 misli artmıştır. DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözeltinin en yüksek dip konsantrasyonları, monoterapi ve kombinasyon tedavisinin her ikisi için tipik olarak haftalık dozlama rejimlerinin sonunda gözlenmiştir.

Multipl miyelomlu hastalarda yapılan monoterapi çalışmasında, önerilen 1800 mg DARZALEX subkutan formülasyon uygulamasından (8 hafta için haftalık olarak, 16 hafta için 2 haftada bir, sonrasında aylık) ve aynı dozlama planında uygulanan 16 mg/kg intravenöz daratumumab tedavisinden sonra oluşan daratumumab maruziyeti, intravenöz daratumumab için 522 ± 226 mikrogram/mL'ye kıyasla 593 ± 306 mikrogram/mL ortalama ± SD ve %107,93 (%90 GA: 95,74-121,67) geometrik ortalama oranı ile maksimum C_{dip} (3. kür 1. gün doz öncesi) ortak birincil sonlanım noktası için eşit etkililik göstermiştir.

Multipl miyelomlu hastalarda, kombinasyon tedavisinde kullanılan 1800 mg DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözeltinin 6 adet haftalık dozunu takiben temsili dip konsantrasyonlar, monoterapi olarak kullanılan 1800 mg DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözeltinin değerlerine benzer olmuştur.

OKHT uygun yeni tanılı multipl miyelom hastalarında, bortezomib, lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon çalışmasında (MMY3014) daratumumab maruziyeti

monoterapideki maruziyete benzer olmuş, önerilen 1800 mg DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti uygulamasından (8 hafta için haftalık olarak, 16 hafta için iki haftada bir ve sonrasında aylık olarak) sonra maksimum C_{dip} (3. kür 1. gün doz öncesi) ortalama ± SD değeri 526±209 mikrogram/mL bulunmuştur.

OKHT ilk tedavi olarak planlanmadığı veya nakle uygun olmaya yeni tanıtılı multipl miyelom hastalarında, bortezomib, lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon çalışmasında (MMY3019) daratumumab maruziyeti monoterapi ve benzer doz programını takip eden diğer kombinasyon tedavilerindeki maruziyete benzer olmuş, önerilen 1800 mg DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti uygulamasından (6 hafta için haftalık olarak, 18 hafta için üç haftada bir ve sonrasında aylık olarak) sonra maksimum C_{dip} (3. kür 1. gün doz öncesi) ortalama ± SD değeri 407±183 mikrogram/mL bulunmuştur.

Multipl miyelom hastalarında, pomalidomid ve deksametazon ile kombinasyon çalışmasında (MMY3013 çalışması) daratumumab maruziyeti monoterapideki maruziyete benzer olmuş, önerilen 1800 mg DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti uygulamasından (8 hafta için haftalık olarak, 16 hafta için iki haftada bir ve sonrasında aylık olarak) sonra maksimum C_{dip} (3. kür 1. gün doz öncesi) ortalama ± SD değeri 537±277 mikrogram/mL bulunmuştur.

DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti monoterapisi ve kombinasyon tedavisi içeren multipl miyelom çalışmalarına ait veriler kullanılarak bir popülasyon PK analizi gerçekleştirilmiş ve tahmin edilen PK maruziyet tablo 21'de özetlenmiştir. Daratumumab maruziyetleri, DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti monoterapisi ve kombinasyon tedavileriyle tedavi edilen hastalar arasında benzer olmuştur.

Tablo 21: Multipl miyelomlu hastalarda DARZALEX subkutan formülasyon (1800 mg) veya intravenöz daratumumab (16 mg/kg) monoterapisinden sonra oluşan daratumumab maruziyeti

PK parametreler	Kürler	subkutan daratumumab Medyan (5.; 95. yüzdelik dilim)	intravenöz daratumumab Medyan (5.; 95. yüzdelik dilim)
C_{dip} (mikrogram/mL)	1. Kür, 1. haftalık doz	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	2. Kür, son haftalık doz (3. kür 1. gün C_{dip})	563 (177; 1063)	472 (144; 809)
C_{maks} (mikrogram/mL)	1. Kür, 1. haftalık doz	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	2. Kür, son haftalık doz	592 (234; 1114)	688 (369; 1061)
$EAA_{0\text{-}7\ gün}$ (mikrogram/mL•gün)	1. Kür, 1. haftalık doz	720 (293; 1274)	1187 (773; 1619)
	2. Kür, son haftalık doz	4017 (1515; 7564)	4019 (1740; 6370)

VRd ile subkutan enjeksiyonluk çözelti uygulanan, transplantasyona uygun multipl miyelomlu 526 hasta için öngörülen PK maruziyetleri tablo 22'de özetlenmiştir.

Tablo 22: Transplanta uygun multipl miyelomlu hastalarda DARZALEX subkutan formülasyon (1800 mg) ile VRd kombinasyonundan sonra oluşan daratumumab maruziyeti

PK parametreler	Kürler	subkutan daratumumab Medyan (5.; 95. yüzdelik dilim)
C_{dip} (mikrogram/mL)	1. Kür, 1. haftalık doz	113 (66; 171)
	2. Kür, son haftalık doz (3. kür 1. gün C_{dip})	651 (413; 915)
C_{maks} (mikrogram/mL)	1. Kür, 1. haftalık doz	117 (67; 179)
	2. Kür, son haftalık doz	678 (431; 958)
$EAA_{0\text{-}7\ gün}$ (mikrogram/mL•gün)	1. Kür, 1. haftalık doz	643 (322; 1027)
	2. Kür, son haftalık doz	4637 (2941; 6522)

AL amiloidozlu hastalarda yapılan AMY3001 kombinasyon çalışmasında, önerilen 1800 mg DARZALEX subkutan formülasyon uygulamasından (8 hafta için haftalık olarak, 16 hafta için 2 haftada bir, sonrasında aylık) sonra oluşan maksimum C_{dip} (3. kür 1. gün doz öncesi), 597 ± 232 mikrogram/mL ortalama ± SD ile multipl miyelomdaki değere benzer olmuştur.

AL amiloidozlu hastalarda DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti kombinasyon tedavisinden elde edilen veriler kullanılarak, 211 hastaya ait verilerle bir popülasyon PK analizi gerçekleştirilmiştir. Önerilen 1800 mg dozda, hesaplanan daratumumab konsantrasyonları multipl miyelomlu hastalara kıyasla biraz daha yüksek ancak genel olarak aynı aralıkta olmuştur.

Tablo 23: AL amiloidozlu hastalarda DARZALEX subkutan formülasyon (1800 mg) uygulamasından sonra oluşan daratumumab maruziyeti

PK parametreler	Kürler	subkutan daratumumab Medyan (5.; 95. yüzdelik dilim)
C_{dip} (mikrogram/mL)	1. Kür, 1. haftalık doz	138 (86; 195)
	2. Kür, son haftalık doz (3. kür 1. gün C_{dip})	662 (315; 1037)
C_{maks} (mikrogram/mL)	1. Kür, 1. haftalık doz	151 (88; 226)
	2. Kür, son haftalık doz	729 (390; 1105)
$EAA_{0\text{-}7\ gün}$ (mikrogram/mL•gün)	1. Kür, 1. haftalık doz	908 (482; 1365)
	2. Kür, son haftalık doz	4855 (2562; 7522)

Dağılım:
Daratumumab monoterapisinde dağılım hacminin modelle öngörülen ortalama tahmini santral kompartıman için 5,25 L (%36,9 CV) ve periferik kompartıman (V2) için 3,78 L olarak ve daratumumab pomalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde verildiğinde dağılım hacminin modelle öngörülen ortalama tahmini V1 için 4,36 L (%28,0 CV) ve V2 için 2,80 L bulunmuştur. AL amiloidoz hastalarında, subkutan uygulamadan sonra modelle hesaplanan görünür dağılım hacmi 10,8 L'dir (%3,1 CV). Bu bulgular daratumumabın, sınırlı ekstravasküler doku dağılımı ile vasküler sistemde lokalize olduğuna işaret etmektedir.

Biyotransformasyon:
Bir IgG1κ mAb olarak, daratumumabın diğer herhangi bir endojen IgG ile aynı şekilde biyotransforme olması beklenir (katabolik yollar yoluyla küçük peptidlere ve amino asitlere indirgenir).

Eliminasyon:
Daratumumab, hedef aracılı klirense özgü paralel doğrusal ve doğrusal olmayan (doyurulabilir) eliminasyon ile konsantrasyona ve zamana bağlı farmakokinetik sergiler. Popülasyon PK modeliyle hesaplanan daratumumabın ortalama klirens değeri daratumumab monoterapisinde 4,96 mL/s (%58,7 CV) ve daratumumab pomalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde uygulandığında 4,32 mL/s (%43,5 CV) olarak bulunmuştur. AL amiloidoz hastalarında, subkutan uygulamadan sonra görünür klirens 210 mL/gün (%4,1 CV) olmuştur. Doğrusal eliminasyon ile ilişkili yarılanma ömrü için modele dayalı geometik ortalama, daratumumab monoterapisinde 20,4 gün (%22,4 CV), daratumumab pomalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde uygulandığında 19,7 gün (%15,3 CV) ve AL amiloidozlu hastalarda 27,5 gün (%74 CV) olmuştur. Monoterapi ve kombinasyon rejimleri için, kararlı duruma önerilen doz ve dozlama planı (1800 mg; 8 hafta için haftada bir, 16 hafta için 2 haftada bir ve sonrasında 4 haftada bir) ile 4 haftada bir dozlama dönemine başlandıktan yaklaşık 5 ay sonra ulaşılmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar

Yaş ve cinsiyet
Monoterapi veya çeşitli kombinasyon tedavileri alan hastalardaki (33-92 yaş) popülasyon PK analizlerine dayanarak, yaşın daratumumab farmakokinetiği üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır. Hastalar için yaşa dayalı bireyselleştirme gerekli değildir.
Cinsiyetin multipl miyelomlu hastalarda PK parametresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmuş, fakat AL amiloidozlu hastalarda olmamıştır. Kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksek maruziyet gözlenmiş ancak maruziyet farkı klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Hastalar için cinsiyete dayalı bireyselleştirme gerekli değildir.

Pediyatrik Popülasyon
İntravenöz 16 mg/kg daratumumab ile tedavi edilen, relaps veya refrakter B-hücreli ALL (n=7) ve T-hücreli ALL/LL (n=39) tanısı konmuş pediyatrik ve genç yetişkin hastalarda (1-30 yaş arası) serum daratumumab konsantrasyonları, multipl miyelomlu yetişkin hastalarda gözlemlenenlere benzerdir. T-hücreli ALL pediyatrik grubu (1-17 yaş, n=24) için serum daratumumab konsantrasyonları, tüm yaş alt gruplarında (1-6 yaş [n=6]; 7-12 yaş [n=12]; ve 13-17 yaş [n=6]) benzer bir aralıkta görünmektedir.

Böbrek yetmezliği
Böbrek yetmezliği olan hastalarda DARZALEX subkutan formülasyon ile resmi çalışmalar yürütülmemiştir. DARZALEX subkutan formülasyon monoterapisi ya da çeşitli kombinasyon terapileri alan hastalarda önceden var olan böbrek fonksiyonu verilerine dayanılarak popülasyon PK analizleri gerçekleştirilmiş ve böbrek yetmezliği olan hastalar ile böbrek fonksiyonu normal olan hastalar arasında daratumumab maruziyeti yönünden klinik olarak önemli farklılıklar gözlenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda DARZALEX subkutan formülasyon ile resmi çalışmalar yürütülmemiştir.

Daratumumab subkutan formülasyon monoterapisi veya çeşitli kombinasyon tedavileri alan hastalarda popülasyon PK analizleri gerçekleştirilmiştir. Normal hepatik fonksiyonları olan hastalar ile hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar arasında daratumumab maruziyetinde klinik olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. İlgili popülasyonlar için anlamlı sonuçlara varmak için orta dereceli ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan çok az hasta mevcuttur.

Irk
DARZALEX subkutan formülasyon monoterapisi ya da çeşitli kombinasyon tedavileri alan hastalarda yürütülen popülasyon PK analizlerine dayanarak, daratumumaba maruziyet ırklar arasında benzerdi.

Vücut ağırlığı
DARZALEX 1800 mg subkutan formülasyonun monoterapi olarak sabit dozlu uygulaması ile tüm vücut ağırlığı alt grupları için yeterli maruziyet elde edilmiştir. Multipl miyelomlu hastalarda, düşük vücut ağırlığı alt grubunda (≤65 kg) ortalama 3. kür 1. gün C_{dip} değeri intravenöz daratumumab alt grubuna kıyasla %60 daha yüksek ve daha yüksek vücut ağırlığı (>85 kg) alt grubunda ise %12 daha düşük olmuştur. Vücut ağırlığı >120 kg olan bazı hastalarda, azalmış etkililiğe neden olabilen daha düşük maruziyet gözlenmiştir. Ancak bu gözlem, sınırlı sayıda hastaya dayanır.

AL amiloidoz hastalarında, vücut ağırlıkları arasında C_{dip} için anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Şempanzelerde daratumumab ile ve sinomolgus maymunlarda temsili anti-CD38 antikoru ile yapılan çalışmalardan toksikoloji verileri elde edilmiştir. Kronik toksisite testi gerçekleştirilmemiştir.

Daratumumabın karsinojenik potansiyelini belirlemek için hayvan çalışmaları yapılmamıştır.

Daratumumabın üreme ve gelişim üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmek ya da erkek veya kadınlarda fertilite üzerindeki potansiyel etkilerini belirlemek için hayvan çalışmaları yapılmamıştır.

Rekombinant insan hyaluronidazı için karsinojenisite, genotoksisite ya da fertilite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Maymunlara 39 hafta boyunca haftada 22,000 U/kg dozda subkutan yoldan (insan dozunun 12 katı) verilen hyaluronidazın üreme dokuları ve fonksiyonu üzerinde bir etkisi ve sistemik maruziyeti gözlenmemiştir. Hyaluronidaz, endojen insan hyaluronidazının rekombinant bir formu olduğundan, fertilite üzerinde etki, karsinojenisite ya da mutagenez beklenmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Rekombinant insan hyaluronidaz (rHuPH20)
L-histidin
L-histidin hidroklorür monohidrat
L-metiyonin
Polisorbat 20 (E432)
Sorbitol (E420)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da belirtilenler dışındaki diğer maddelerle birlikte kullanılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon
36 ay

Raf ömrü süresince, delinmemiş flakonlar içindeki ürün 24 saate kadar süreyle tek bir periyot için ortam sıcaklığında (≤30°C) saklanabilir. Ürün buzdolabından çıkarıldıktan sonra, tekrar buzdolabına konulmamalıdır (bkz. Bölüm 6.6).

Hazırlanmış enjektör
Kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi, buzdolabında (2°C-8°C) 24 saat, ardından 15°C-25°C'de ve ortam ışığında en fazla 12 saat olarak gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan, açma yöntemi mikrobik kontaminasyon riskini önlemediği sürece, ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanım sırasında saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C-8°C).
Dondurulmaz.
Işıktan korumak için, orijinal ambalajında saklayınız.

Tıbbi ürünün açıldıktan sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

1800 mg daratumumab içeren elastomerik ve flip-off alüminyum kapaklı tip 1 cam flakon içerisinde 15 mL çözelti. Ambalaj büyüklüğü 1 flakondur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti tek kullanımlıktır ve kullanıma hazırdır.

DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti, berrak ila opalesan ve renksiz ila sarı renkli bir çözelti olmalıdır. Opak partiküller, renk değişimi veya başka yabancı partiküller mevcut ise, çözelti kullanılmaz.

DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti, polipropilen veya polietilen enjektör materyali; polipropilen, polietilen veya polivinil klorür (PVC) subkutan infüzyon setleri ve paslanmaz çelik transfer ve enjeksiyon iğneleri ile geçimlidir.

Açılmamış flakon
DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti flakonu buzdolabından (2°C-8°C) çıkarılır ve ortam sıcaklığına (≤30°C) gelmesi beklenir. Delinmemiş flakon, ışıktan korunması için orijinal ambalajı içerisinde maksimum 24 saat süreyle ortam sıcaklığı ve ortam ışığı koşullarında saklanabilir. Doğrudan güneş ışığından uzak tutun. Çalkalanmaz.

Hazırlanmış enjektör
Dozlama enjektörü kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda hazırlanır. Tıpa parçalanması

riskini en aza indirmek için, normal eğim açılı bir 18G - 22G transfer iğnesi kullanılarak flakondan 15 mL bir enjektöre çekilir. İğne, tıpanın halkası içinde kalacak şekilde flakona 90° açıyla yerleştirilir ve tıpanın parçalanmasını önlemek için delinme sayısı asgari düzeyde tutulur. Enjektör içeriği, partiküllü madde, renk değişikliği veya diğer yabancı partiküllerin bulunmadığından emin olmak için kontrol edilir. Flakondan enjektöre aktarıldıktan sonra DARZALEX subkutan enjeksiyonluk çözelti buzdolabında (2°C-8°C) 24 saat, ardından 15°C-25°C'de ve ortam ışığında en fazla 12 saat süreyle saklanır (bkz. Bölüm 6.3). Buzdolabında saklanacaksa, uygulamadan önce çözeltinin ortam sıcaklığına ulaşmasını bekleyin.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.

Kavacık/Beykoz/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI/NUMARALARI

2022/798

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.12.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ