

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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 100 mg/5 ml İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Konsantré
Steril - Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 5 ml'lik flakon 100 mg daratumumab içerir (her ml'de 20 mg daratumumab).

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

Yardımcı maddeler:

Her 5 ml'lik DARZALEX flakonu, 0,4 mmol (9,3 mg) sodyum içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi için konsantrat.
Çözelti renksiz ila sarı renklidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

DARZALEX;

- Multipl miyelom tanısı konmuş olan ve malign plazma hücrelerinde CD38 pozitifliği gösterilmiş olan hastalarda; daha önce proteazom inhibitörü ve immünmodülatör ajan içeren en az 1 seri tedavi almasına rağmen yanıt alınamayan veya nüks gelişen olguların tedavisinde monoterapi olarak veya lenalidomid+deksametazon veya bortezomib+deksametazon ile kombine kullanımda,
- Ototog 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,
- Ototog kök hücre nakli için uygun olan yeni teşhis edilmiş multipl miyelomlu yetişkin hastaların tedavisinde bortezomib, talidomid ve deksametazon ile kombine kullanımda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Daratumumab kullanımında, infüzyona bağlı reaksiyon riskini azaltmak için, infüzyon öncesi ve sonrası ilaçlar uygulanmalıdır. Aşağıda “Tavsiye edilen eşzamanlı ilaçlar”, “İnfüzyona bağlı reaksiyonların yönetimi” ve Bölüm 4.4’e bakınız.

Doz:

Monoterapi için ve lenalidomid ile kombinasyon tedavisi için standart dozlama (4 haftalık kür rejimi):

Tavsiye edilen DARZALEX dozu 16 mg/kg vücut ağırlığı olup, aşağıda Tablo 1’de verilen dozlama planına göre intravenöz infüzyon olarak uygulanır:

Tablo 1: Monoterapi için ve lenalidomid ile kombinasyon tedavisi için standart DARZALEX dozlama planı (4 haftalık kür dozlama rejimi):

Hafta	Plan
1 - 8. Haftalar	haftada bir (toplam 8 doz)
9 - 24. Haftalar ^a	iki haftada bir (toplam 8 doz)
25. Haftadan itibaren hastalık progresyonuna kadar ^b	dört haftada bir

^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

DARZALEX 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 rejimi):

Tavsiye edilen DARZALEX dozu 16 mg/kg vücut ağırlığı olup, aşağıda Tablo 2'deki dozlama planına göre intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

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

Hafta	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 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 rejimi:

Tavsiye edilen DARZALEX dozu 16 mg/kg vücut ağırlığı olup, aşağıda Tablo 3'teki dozlama planına göre intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

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

Tedavi Fazı	Hafta	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 verin.		
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

DARZALEX 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 dozu 16 mg/kg vücut ağırlığı olup, aşağıda Tablo 4'teki dozlama planına göre intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

Tablo 4: Bortezomib ile kombinasyon tedavisi için DARZALEX dozlama planı (3 haftalık kür dozlama rejimi):

Hafta	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

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

Uygulama şekli:

DARZALEX intravenöz kullanım içindir. DARZALEX, % 0,9 serum fizyolojik (9 mg/mL enjeksiyonluk sodyum klorür) çözeltisi ile seyreltikten sonra intravenöz infüzyon olarak uygulanır. Tıbbi ürünün uygulanmadan önce seyreltilmesine ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6'e bakınız.

İnfüzyon hızları

Seyreltme işleminden sonra DARZALEX infüzyonu, aşağıda Tablo 5'te belirtilen ilk infüzyon hızında intravenöz yoldan uygulanmalıdır. İnfüzyon hızının artırılması, yalnızca infüzyon reaksiyonları söz konusu değilse düşünülmelidir.

Uygulamayı kolaylaştırmak için, 1. haftada ilk reçete edilen 16 mg/kg doz, iki ardışık güne bölünebilir. Yani sırasıyla 1. gün ve 2. günde 8 mg/kg, aşağıdaki Tablo 5'e bakınız.

Tablo 5: DARZALEX (16 mg/kg) uygulaması için infüzyon hızları

	Seyreltme hacmi	Başlangıç infüzyon hızı (ilk saat)	İnfüzyon hızı artışları ^a	Maksimum infüzyon hızı
1.Hafta infüzyon				
Seçenek 1 (Tek doz infüzyonu)				
1.Hafta 1.Gün (16 mg/kg)	1.000 ml	50 ml/saat	her saat 50 ml/saat	200 ml/saat
Seçenek 2 (Bölünmüş doz infüzyonu)				
1.Hafta 1.Gün (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/saat	her saat 50 ml/saat	200 ml/saat
1.Hafta 2.Gün (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/saat	her saat 50 ml/saat	200 ml/saat
2.Hafta (16 mg/kg) infüzyon^b	500 ml	50 ml/saat	her saat 50 ml/saat	200 ml/saat
Sonraki (3.Hafta, 16 mg/kg) infüzyonlar^c	500 ml	100 ml/saat	her saat 50 ml/saat	200 ml/saat

^a İnfüzyon hızının artırılması, yalnızca infüzyon reaksiyonları söz konusu değilse düşünülmelidir.

^b 500 ml'lik bir seyreltme hacmi 16 mg/kg doz için, yalnızca önceki hafta İİR'ler (infüzyonla ilgili reaksiyon) olmaması durumunda kullanılmalıdır. Aksi takdirde 1.000 ml seyreltme hacmi kullanın.

^c Sonraki infüzyonlarda (yani üçüncü infüzyondan itibaren) başlangıç hızında değişiklik yapılacaksa, ilk iki infüzyondaki ≥ 100 ml/saatlik nihai infüzyon hızında hiçbir İİR'nin meydana gelmemiş olması gerekmektedir. Aksi takdirde, ikinci infüzyon için geçerli olan talimatlara uyulmalıdır.

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.

Tavsiye edilen eşzamanlı ilaçlar

İnfüzyon öncesi ilaçlar

İİR riskini azaltmak için tüm hastalara, her DARZALEX infüzyonundan 1 ila 3 saat önce infüzyon öncesi ilaçlar aşağıdaki gibi uygulanmalıdır:

- Kortikosteroid (uzun etkili veya orta etkili)

Monoterapi:

İntravenöz yoldan uygulanan 100 mg metilprednizolon veya eşdeğeri. İkinci infüzyondan sonra, kortikosteroid dozu azaltılabilir (oral veya intravenöz 60 mg metilprednizolon).

Kombinasyon tedavisi:

Her DARZALEX infüzyonundan önce 20 mg deksametazon (veya eşdeğeri) uygulanır. Deksametazon tedavi rejimine ait spesifik kortikosteroid olduğunda, bu deksametazon DARZALEX tedavi günlerindeki premedikasyon olarak uygulanan deksametazonun yerine geçecektir. (bkz. Bölüm 5.1).

Deksametazon ilk DARZALEX infüzyonundan önce intravenöz yoldan uygulanır; sonraki infüzyonlardan önce oral yoldan verilmesi düşünülebilir. Ön tedavi olarak deksametazon alan hastalar, DARZALEX infüzyon günlerinde kortikosteroid spesifik (örn., prednizon) ek arkaplan rejimi almamalıdır.

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

İnfüzyon sonrası ilaçlar

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

Monoterapi:

Tüm infüzyonlardan sonraki ilk iki günde oral kortikosteroid (20 mg metilprednizolon veya yerel standartlara uygun eşdeğer dozda bir orta etkili veya uzun etkili kortikosteroid) uygulanmalıdır (infüzyondan sonraki gün başlanarak).

Kombinasyon tedavisi:

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

Ayrıca, kronik obstrüktif akciğer hastalığı öyküsü olan hastalar için kısa ve uzun etkili bronkodilatörler ve inhale kortikosteroidler gibi infüzyon sonrası ilaçların kullanımı düşünülmelidir. İlk dört infüzyondan sonra hastada majör infüzyonla ilgili reaksiyon (İİR) gelişmezse, hekimin kararına bağlı olarak bu inhalasyon yoluyla alınan infüzyon sonrası ilaçların kullanımına son verilebilir.

Herpes zoster virüs reaktivasyonu için profilaksi

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

İnfüzyona bağlı reaksiyonların yönetimi

DARZALEX tedavisinden önce infüzyonla ilgili reaksiyon (İİR) riskini azaltmak için infüzyon öncesi ilaçlar uygulanmalıdır.

Herhangi bir derece veya şiddetteki İİR'ler için, DARZALEX infüzyonu derhal kesilmeli ve semptomlar kontrol altına alınmalıdır.

İİR'lerin yönetimi, infüzyon hızının azaltılmasını veya DARZALEX tedavisinin aşağıda açıklandığı gibi sonlandırılmasını gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.4).

- Derece 1-2 (hafif ila orta şiddetli): Reaksiyon semptomları ortadan kalktığında, infüzyona İİR'nin ortaya çıktığı hızın en fazla yarısı olan bir hızda yeniden başlanmalıdır. Hastada daha fazla İİR semptomu gelişmezse, infüzyon hızı maksimum 200 ml/saat olacak şekilde klinik açıdan uygun görülen artışlar ve aralıklar ile tekrar artırılabilir (Tablo 5).
- Derece 3 (şiddetli): Reaksiyon semptomları ortadan kalktığında, infüzyona reaksiyonun ortaya çıktığı hızın en fazla yarısı olan bir hızda yeniden başlanması düşünülebilir. Hastada daha fazla semptom gelişmezse, infüzyon hızı uygun görülen artışlar ve aralıklar ile tekrar artırılabilir (Tablo 5). Derece 3 semptomların yeniden ortaya çıkması durumunda yukarıdaki prosedür tekrarlanmalıdır. Derece 3 veya üzeri bir infüzyon reaksiyonunun üçüncü kez ortaya çıkması durumunda, DARZALEX tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
- Derece 4 (yaşamı tehdit eden): DARZALEX tedavisine kalıcı olarak son verilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda daratumumab ile resmi 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 resmi çalışma yürütülmemiştir. Yapılan popülasyon PK analizlerine göre, karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

DARZALEX tedavisinin 18 yaşından küçük çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Bu konuda elde veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

Geriyatrik popülasyon:

Doz ayarlamaları gerekli görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

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

İnfüzyona bağlı reaksiyonlar

DARZALEX anafilaktik reaksiyonlar dahil olmak üzere ciddi infüzyonla ilgili reaksiyonlara (İİR) sebep olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonlar yaşamı tehdit edici olabilir ve ölümcül sonuçlar bildirilmiştir.

İnfüzyon süresince tüm hastalar İİR için izlenmelidir. Herhangi bir Derece İİR deneyimleyen hastalar, infüzyon sonrası semptomlar düzelene kadar izlenilmeye devam edilmelidir.

Klinik çalışmalarda İİR'ler, DARZALEX tedavisi alan tüm hastaların yaklaşık olarak yarısında bildirilmiştir.

İİR'lerin çoğunluğu Derece 1-2 olup ilk infüzyonda meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tüm hastaların % 4'ünde, birden fazla infüzyonda bir İİR gelişmiştir. Bronkospazm, hipoksi, dispne, hipertansiyon, laringeal ödem ve pulmoner ödem içeren ciddi reaksiyonlar oluşmuştur. Semptomlar ağırlıklı olarak; burun tıkanıklığı, öksürük, boğaz tahrişi, üşüme, kusma ve bulantı olmuştur. Daha az sıklıkta görülen semptomlar ise hırıltılı solunum, alerjik rinit, yüksek ateş, göğüs rahatsızlığı, kaşıntı ve hipotansiyondur (bkz. Bölüm 4.8).

DARZALEX tedavisinden önce İİR riskini azaltmak için, hastalara antihistaminik, antipiretik ve kortikosteroid premedikasyon verilmelidir. Herhangi bir şiddetteki İİR'ler için DARZALEX infüzyonuna ara verilmelidir ve İİR'ler için gerektiği şekilde tıbbi yönetim/destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Derece 1, 2 veya 3 İİR gelişen hastalar için, infüzyona yeniden başlanırken, infüzyon hızı azaltılmalıdır. Eğer bir anafilaktik reaksiyon ya da yaşamı tehdit eden (Derece 4) infüzyon reaksiyonu meydana gelirse, uygun acil resüsitasyon 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 infüzyonlarından sonra oral kortikosteroid verilmelidir. Ayrıca, kronik obstrüktif akciğer hastalığı öyküsü olan hastalarda ortaya çıkabilecek solunum komplikasyonlarını kontrol altına almak için infüzyon sonrası ilaçların (örn. inhale kortikosteroidler ile kısa ve uzun etkili bronkodilatörler) kullanılması düşünülmelidir (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 hücresi sayımlarının iyileşmesine izin vermek için DARZALEX tedavisinin ertelenmesi gerekebilir. DARZALEX'in doz azaltımı önerilmez. Transfüzyon veya büyüme faktörleri ile destekleyici bakım düşünülebilir.

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 infüzyonundan 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 içinde 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 virüs (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.

Yardımcı maddeler

Her 5 ml'lik DARZALEX flakonu, 0,4 mmol (9,3 mg) sodyum içerir. Kontrollü sodyum diyeti alan hastalar bunu göz önünde bulundurmalıdır.

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 afinitesi nedeniyle, daratumumabın, ilaç metabolize edici enzimleri değiştirmesi de beklenmemektedir.

Daratumumab ile lenalidomid, pomalidomid, talidomid, bortezomib ve deksametazon kombinasyonları üzerinde gerçekleştirilen klinik farmakokinetik değerlendirmeler, DARZALEX ile bu küçük moleküllü ilaçlar arasında hiçbir klinik olarak anlamlı 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 alyuvarların 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 alloantikörlerin ekarte edilmesi veya tespit edilmesinin ardından Kell-negatif üniteler sağlanmalıdır. Alternatif olarak fenotipleme ve genotipleme de düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Serum Protein Elektroforezi ve İmmünofiksasyon Testleri ile Etkileşim

Daratumumab, hastalığa ait monoklonal immüno globulinlerin (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 şüphenildiği 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.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar, olası DARZALEX tedavisi sırasında ve tedavi sona erdikten sonra 3 ay süreyle etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelik sırasında DARZALEX kullanımı riskinin değerlendirilmesi için insan veya hayvanlara ait veriler mevcut değildir. IgG1 monoklonal antikorlarının, gebeliğin ilk üç ayından sonra plasentaya geçtiği bilinmektedir. Bu nedenle, tedavinin anneye olan faydasının fetüs için taşıdığı potansiyel riskten daha fazla olduğu düşünülmektedir, gebelik sırasında DARZALEX kullanılmamalıdır. Hasta bu ilacı kullanırken gebe kalması durumunda, fetüse yönelik potansiyel riskler hakkında bilgilendirilmelidir.

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.

Laktasyon dönemi

Daratumumabın anne veya hayvan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Maternal IgG anne sütüne geçer ancak gastrointestinal kanalda parçalandığı ve emilmediği için yenidoğanlar ve bebeklerin dolaşımlarına önemli miktarlarda girmez.

Daratumumabın yenidoğanlar/bebekler üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Emzirmeyi bırakma veya DARZALEX tedavisini bırakma kararı, çocuk için emzirmenin yararı ve anne için tedavinin yararı göz önüne alınarak alınmalıdır.

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 ölçüdedir. Ancak, daratumumab kullanan hastalarda yorgunluk bildirilmiştir ve araç veya makine kullanırken bu durumun dikkate alınması gerekmektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

En sık görülen advers reaksiyonlar (> % 20 hastalar) infüzyon reaksiyonları, yorgunluk, bulantı, diyare, konstipasyon, ateş, dispne, öksürük, nötropeni, trombositopeni, anemi, periferik ödem, asteni, periferik duyuşal nöropati ve üst solunum yolu enfeksiyonu olmuştur. Ciddi advers reaksiyonlar sepsis, pnömoni, bronşit, üst solunum yolu enfeksiyonu, pulmoner ödem, influenza, ateş, dehidrasyon diyare ve atriyal fibrilasyon olarak belirlenmiştir.

Tablolaştırılmış advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Tablo 6 DARZALEX alan hastalarda görülen advers ilaç reaksiyonlarını özetlemektedir. Veriler DARZALEX (16 mg/kg) alan 2066 multiple miyelom hastasını (geçmiş rejimler ile kombine olarak DARZALEX alan 1910 hasta ve monoterapi alan 156 hasta) yansıtmaktadır.

MMY3006 çalışmasında, CD34 + hücre verimi sayısı D-VTd kolunda VTd koluna göre daha düşüktü (Medyan: D-VTd: $6,3 \times 10^6/\text{kg}$; VTd $8,9 \times 10^6/\text{kg}$) ve mobilizasyonu tamamlayanlarda, VTd kolundakilere göre D-VTd grubundaki daha fazla hasta plerixafor aldı (D-VTd:% 21,7; VTd:% 7,9). Engrafman ve hematopoetik yeniden yapılanma oranları, D-VTd ve VTd kollarında transplantasyon yapılan kişiler arasında benzerdi (D-VTd:% 99,8; VTd:% 99,6; geri kazanımı ölçülen nötrofillerin $>0,5 \times 10^9/\text{L}$, lökositler $>1,0 \times 10^9/\text{L}$ ve transfüzyon olmaksızın trombositler $>50 \times 10^9/\text{L}$).

Pazarlama sonrası advers reaksiyonlar da dahil edilmiştir.

Sıklıklar; çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) şeklinde tanımlanmıştır. Advers reaksiyonlar, her sıklık grubunda ilgili olduğu yerde azalan ciddiyet sırasında sunulmaktadır.

Tablo 6: DARZALEX 16 mg/kg ile tedavi edilen multipl miyelom hastalarında görülen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyon	Sıklık	İnsidans (%)	
			Herhangi bir Derece	Derece 3-4
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Pnömoni ^a	Çok Yaygın	16	10
	Bronşit ^a		17	2
	Üst solunum yolu enfeksiyonu ^a		41	3
	İdrar yolu enfeksiyonu	Yaygın	8	1
	İnfluenza		5	1*
	Sepsis ^a		4	4
	Sitomegalovirüs enfeksiyonu ^a		1	<1*
	Hepatit B virüs reaktivasyonu ^b	Yaygın olmayan	-	-
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Nötropeni ^a	Çok Yaygın	44	39
	Trombositopeni ^a		31	19
	Anemi ^a		27	12
	Lenfopeni ^a		14	11
	Lökopeni ^a		12	6

Başıklık sistemi hastalıkları	Hipogamaglobulinemi ^a	Yaygın	3	<1*
	Anafilaktik reaksiyon ^b	Seyrek	-	-
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştah kaybı	Çok Yaygın	12	1
	Hiperglisemi	Yaygın	7	3
	Hipokalsemi		6	1
	Dehidrasyon		3	1*
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik duyuşal nöropati	Çok Yaygın	32	3
	Parestezi		11	<1
	Baş ağrısı		12	<1*
	Senkop	Yaygın	2	2*
Kardiyak hastalıklar	Atriyal fibrilasyon	Yaygın	4	1
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon ^a	Çok Yaygın	10	5
Solunum, göğüş bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Öksürük ^a	Çok Yaygın	25	<1*
	Dispne ^a		21	3
	Pulmoner ödem ^a	Yaygın	1	<1
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare	Çok Yaygın	32	4
	Konstipasyon		33	1
	Bulantı		26	2*
	Kusma		16	1*
	Pankreatit ^a	Yaygın	1	1
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Sırt ağrısı	Çok Yaygın	18	2
	Kas spazmları		14	<1*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yorgunluk	Çok Yaygın	26	4
	Periferik ödem ^a		26	1
	Ateş		23	2
	Asteni		21	2
	Üşüme	Yaygın	9	<1*
Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre bağlı komplikasyonlar	İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar ^c	Çok yaygın	40	4

* Derece 4 yok

^a Terim gruplandırmasını belirtir

^b Pazarlama sonrası advers reaksiyon

^c İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar, araştırmacı tarafından infüzyon ile ilişkili olduğu belirlenen terimleri içerir (aşağıya bakınız)

Seçilmiş advers reaksiyonların listesi

İnfüzyona bağlı reaksiyonlar (İRR)

Klinik çalışmalarda (monoterapi ve kombinasyon tedavileri; N =2066), infüzyonla ilişkili herhangi bir dereceden reaksiyonlarının insidansı ilk DARZALEX infüzyonu ile % 37, ikinci infüzyon ile % 2 ve sonraki infüzyonlar ile kümülatif olarak % 6 olmuştur. İkinci veya daha sonraki infüzyonlar ile, hastaların % 1'inden daha azında infüzyonla ilişkili Derece 3/4 reaksiyon görülmüştür.

Reaksiyon başlangıcına kadar geçen medyan süre 1,5 saati (aralık: 0 ila 72,8 saat). Reaksiyonlar nedeniyle infüzyonlara ara verme insidansı % 36 olarak bulunmuştur. 16 mg/kg'lık infüzyonların medyan infüzyon süreleri; yaklaşık olarak 1. infüzyon ve 2. infüzyon için sırasıyla; 7, 4 ve 3 saat olmuştur.

İnfüzyonla ilişkili ciddi reaksiyonlar bronkospazm, dispne, laringeal ödem, pulmoner ödem, hipoksi ve hipertansiyon olarak saptanmıştır. İnfüzyonla ilişkili diğer reaksiyonlar burun tıkanıklığı, öksürük, üşüme, boğaz iritasyonu, kusma ve bulantı olmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

OKHT (Çalışma MMY3006) esnasında medyan 3,75 (aralık: 2,4; 6,9) ay DARZALEX dozuna ara verildiğinde, DARZALEX'in yeniden başlatılması üzerine, OKHT'yi takiben ilk infüzyonda İRR insidansı % 11 idi. Yeniden başlatma sonrasında, OKHT nedenli kesintiden önceki son DARZALEX infüzyonundaki infüzyon hızı/seyreltme hacmi ile kullanıldı. OKHT'yi takiben DARZALEX'in yeniden başlatılmasında ortaya çıkan İRR'ler, 2. haftada veya daha sonraki infüzyonlarda önceki çalışmalarda bildirilenlerle semptomlar ve ciddiyet açısından (Derece 3/4: <% 1) tutarlıydı.

Çalışma MMY1001'de, daratumumab kombinasyon tedavisi alan hastalara (n = 97), 1. günde ilk 16 mg/kg daratumumab dozu, iki güne bölünmüş şekilde yayılarak, yani 1. gün ve 2. günde sırasıyla 8'er mg/kg daratumumab olarak uygulanmıştır. İnfüzyonla ilişkili herhangi bir derecedeki reaksiyon insidansı % 42 olmuştur. Hastaların % 36'sı infüzyonla ilişkili reaksiyonları 1. haftanın 1. gününde, % 4'ü 1. haftanın 2. gününde ve hastaların % 8'i de devam eden diğer infüzyonlarda yaşamıştır. Bir reaksiyonun başlangıcına kadar geçen medyan süre 1,8 saattir (aralık: 0,1 ila 5,4 saat). Reaksiyonlara bağlı infüzyon kesintilerinin görülme sıklığı % 30'dur. Medyan infüzyon süreleri, 1. haftanın 1. gününde 4,2 saat, 1. haftanın 2. gününde 4,2 saat ve sonraki infüzyonlar için 3,4 saat olmuştur.

Enfeksiyonlar

DARZALEX kombinasyon tedavisi alan hastalarda Derece 3 ve 4 enfeksiyonlar bildirilmiştir. Relaps/refrakter hasta çalışmalarını takiben: DVd: % 21, Vd: % 19; DRd: % 28, Rd: % 23; DPd: % 28.

Yeni tanılı hastalardaki çalışmalarda: D-VMP: % 23, VMP: % 15, DRd: % 32, Rd: % 23 D-VTd: % 22, VTd: % 20.

Çalışmalarda en yaygın olarak bildirilen ciddi (Derece 3 veya 4) enfeksiyon pnömoni olmuştur. Aktif kontrollü çalışmalarda, hastaların %1 ila %4'ünün tedavisi enfeksiyon nedeniyle sonlandırılmıştır. Fatal enfeksiyonların primer olarak sepsis ve pnömoniden kaynaklanmaktadır.

DARZALEX kombinasyon tedavisi alan hastalarda, ölümcül enfeksiyonlar (Derece 5) aşağıdaki gibi bildirilmiştir:

Relaps/refrakter hastaların yer aldığı çalışmalar: DVd: % 1, Vd: % 2; DRd: % 2, Rd: % 1; DPd: % 2

Yeni tanılı hastaların yer aldığı çalışmalar: D-VMP: % 1, VMP: % 1; DRd: % 2, Rd: % 2; DVTd: % 0, VTd: % 0.

Anahtar kelimeler: D=Daratumumab, Vd:Bortezomib-Deksametazon, Rd=Lenalidomid-Deksametazon, Pd=Pomalidomid-Deksametazon, VMP=Bortezomib-Melfalan-Prednizon, VTd=Bortezomib-Talidomid-Deksametazon.

Hemoliz

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

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 DARZALEX alan 2459 hastanın % 38'i 65 ila 75 yaş 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=1213) 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=710) arasında, yaşlılarda (≥75 yaş) daha sık meydana gelen en yaygın ciddi advers reaksiyon pnömonidir.

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 (TUFAM)'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 ve tedavisi

Semptomlar ve bulgular

Klinik çalışmalarda doz aşımı deneyimi yaşanmamıştır. Bir klinik çalışmada, 24 mg/kg'a kadar dozlar intravenöz olarak uygulanmıştır.

Tedavi

DARZALEX 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
ATC kodu: L01XC24

Etki mekanizması

Daratumumab, multipl miyelom tümör hücrelerinin yüzeylerinde yüksek düzeyde ve ayrıca diğer hücre tipleri ve dokuların yüzeylerinde çeşitli düzeylerde 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 sitotoksiste, antikora bağlı hücre aracılı sitotoksiste ve antikora bağlı hücrel 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+T_{regs}) ve B hücrelerini (CD38+B_{regs}) azaltmaktadır. T hücrelerinin (CD3+, CD4+ ve CD8+) de, gelişim aşaması ve aktivasyon düzeyine bağlı olarak CD38 eksprese ettiği bilinmektedir. DARZALEX 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 yanıt 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 ekspresine ettiği bilinmektedir ve bu hücreler daratumumab aracılı hücre lizisine duyarlıdır. DARZALEX 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 intravenöz daratumumab ile tedavi edilen hastalarda, hastaların % 1'inden azı tedaviyle ortaya çıkan anti-daratumumab antikoru geliştirmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Yeni tanı konulmuş 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 DARZALEX 16 mg/kg tedavisi (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. DARZALEX 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.

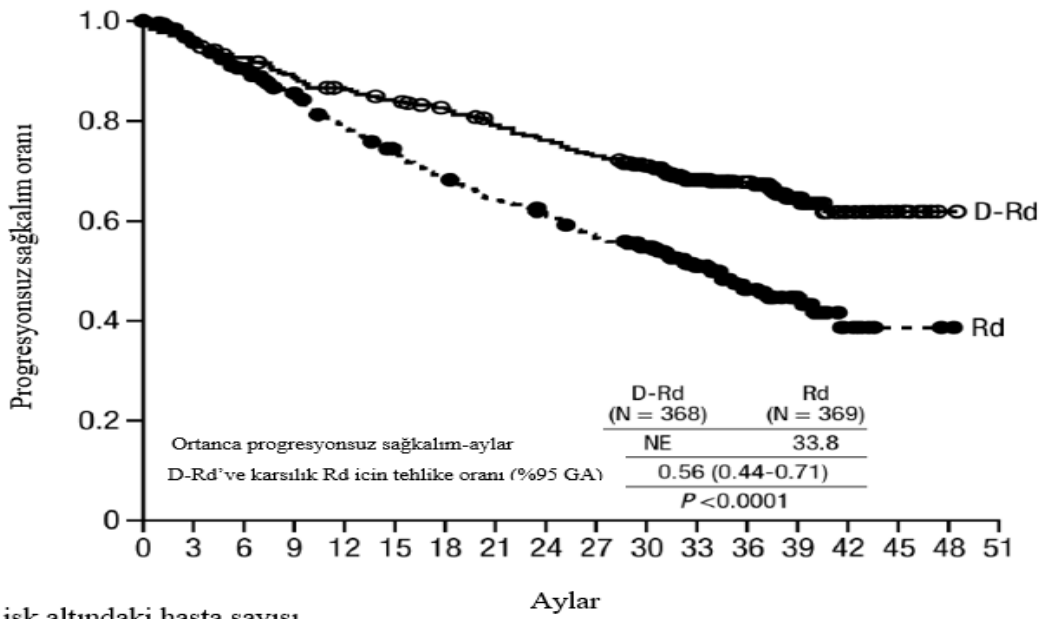
Toplam 737 hasta randomize edilmiştir: 368'i DRd koluna, 369'u ise Rd koluna. Başlangıçtaki demografik ve hastalık özellikleri iki tedavi grubu arasında benzer olmuştur. Medyan yaş 73 (aralık:45-90) ve hastaların % 44'ü ≥75 yaşındaydı. Hastaların çoğunluğu beyaz (% 92); erkek (% 52); % 34'ünün Doğu Ortak Onkoloji Grubu (ECOG) performans skoru 0; % 49,5'inin ECOG performans skoru 1 ve % 17'sinin ECOG performans skoru ≥2'ydi.

Hastaların % 27'sinde Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) Evre I, % 43'ünde ISS Evre 2 ve % 29'unda ISS Evre 3 hastalık mevcuttu. Etkililik, Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterlerine dayanarak progresyonsuz sağkalıma (PFS) göre değerlendirilmiştir.

MMY3008 çalışması, Rd koluna kıyasla DRd kolunda Progresyonsuz Sağkalım (PFS) artışı göstermiştir; medyan PFS'ye DRd kolunda ulaşılmazken, Rd kolunda medyan PFS 31,9 ay olmuştur (risk oranı [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 1: MMY3008 Çalışmasında Kaplan-Meier PFS Eğrisi



Risk altındaki hasta sayısı

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Rd	369	333	307	280	254	236	219	204	194	177	161	113	64	33	10	2	1	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	276	266	256	233	174	131	70	24	7	1	0

MMY3008 Çalışmasına ait ilave etkililik sonuçları aşağıda Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7: MMY3008 Çalışmasına ait 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} eşliğine 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 yanıt kadar geçen medyan süre, DRd 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.

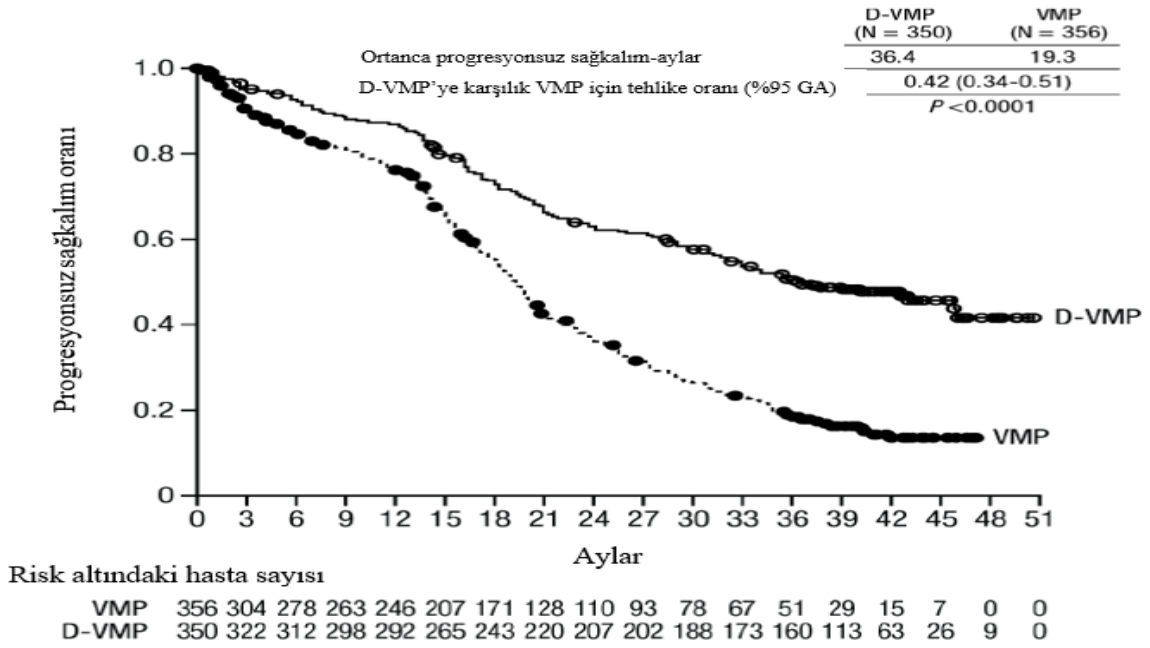
Otolog kök hücre nakli için uygun olmayan hastalarda bortezomib, melfalan ve prednizon (VMP) ile kombinasyon tedavisi:

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 DARZALEX 16 mg/kg tedavisi (D-VMP), VMP tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Bortezomib, ilk 6 haftalık kür için 1, 2, 4 ve 5. haftalarda olmak üzere haftada iki kez (1. kür; 8 doz) ve sonrasında sekiz adet daha 6 haftalık kür için 1, 2, 4 ve 5. haftalarda olmak üzere haftada bir kez (2-9. kürler; 4 doz/kür) 1,3 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanmıştır. Melfalan 9 mg/m² ve prednizon 60 mg/m², 9 adet 6 haftalık kürün (1-9. kürler) 1-4. günlerinde oral yoldan uygulanmıştır. DARZALEX 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 benzer olmuştur. Medyan yaş 71 (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'yd. Hastaların sırasıyla % 64, % 22 ve % 10'unda IgG/IgA/Hafif zincir miyelomu; % 19'unda ISS Evre 1, % 42'sinde ISS Evre 2, % 38'inde ISS Evre 3 hastalık ve % 84'ünde standart risk sitogenetik mevcuttu. Etkililik, IMWG kriterlerine dayanarak PFS'ye göre değerlendirilmiştir.

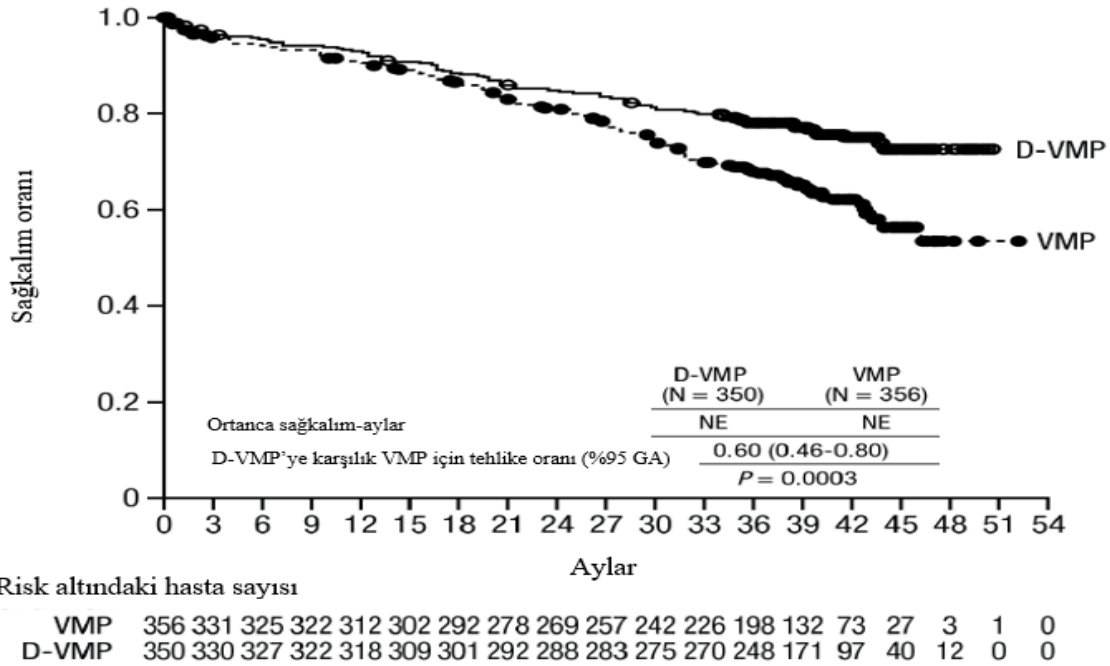
Medyan 16,5 aylık takip süresiyle, MMY3007 çalışmasının birincil PFS analizi, VMP koluna kıyasla D-VMP kolunda bir iyileşme göstermiştir; medyan PFS'ye D-VMP kolunda ulaşılmazken, VMP kolunda medyan PFS 18,1 ay olmuştur (HR=0,5; % 95 GA:0,38, 0,65; p<0,0001). Medyan 40 aylık takip sonrası güncellenen PFS analizi sonuçlarında, VMP koluna kıyasla D-VMP kolundaki hastalar için PFS iyileşmesi göstermeye devam etmiştir. Medyan PFS D-VMP kolunda 36,4 ay, VMP kolunda medyan PFS 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 2: MMY3007 Çalışmasında Kaplan-Meier PFS Eğrisi



Medyan 40 aylık bir takip süresinden sonra, D-VMP, VMP koluna göre OS avantajı göstermiştir (HR = 0,60; % 95 GA: 0,46, 0,80; p = 0,0003), bu da D-VMP kolunda tedavi edilen hastalarda ölüm riskinde % 40'lık bir azalmayı yansıtmıştır. Her iki kol için de medyan OS'ye ulaşılmamıştır.

Şekil 3: MMY3007 Çalışmasında Kaplan-Meier OS Eğrisi



MMY3007 Çalışmasına ait ilave etkililik sonuçları aşağıda Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8: MMY3007 Çalışmasına ait 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 eşğine 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 yanıt 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 (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 popülasyon 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:

Açık etiketli, randomize, aktif kontrollü bir Faz 3 çalışma olan 2 bölümlü MMY3006 çalışmasında, bölüm 1'de OKHT için uygun yeni tanı multipl miyelomu olan hastalarda bortezomib, talidomid ve deksametazon ile kombine edilen DARZALEX 16 mg/kg tedavisi (D-VTd), 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 yanıt (PR) sahip olan hastalar 1:1 oranında daratumumab idame veya sadece gözlemek üzere yeniden randomize edilmiştir. Bundan sonra sadece 1. bölümden elde edilen sonuçlar açıklanacaktır.

Bortezomib, tekrarlanan 28 günlük (4 hafta) induksiyon 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/m² vücut yüzey alanı dozunda subkutan enjeksiyon veya intravenöz infüzyon yoluyla verilmiştir. Talidomid, altı borteomib kürü boyunca günde 100 mg dozda oral yoldan uygulanmıştır. Deksetazon (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 deksetazon 20 mg uygulanmıştır. DARZALEX infüzyonunun uygulandığı günlerde, deksetazon dozu infüzyon öncesi ilaç olarak verilmiştir. Borteomib, talidomid ve deksetazon için doz ayarları üreticinin reçeteleme bilgilerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Toplam 1085 hasta: 543'ü D-VTd ve 542'si ise VTd koluna randomize edilmiştir. Başlangıçtaki demografik ve hastalık özellikleri iki tedavi grubu arasında benzer olmuştur. 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 yaş altındaydı. Hastaların çoğunluğu erkek (% 59); % 48'inin ECOG performans skoru 0; % 42'sinin ECOG performans skoru 1 ve % 10'unun ECOG performans skoru 2'ydi. Hastaların % 40'ında Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) Evre 1, % 45'inde ISS Evre 2 ve % 15'inde ISS Evre 3 hastalık mevcuttu.

Etkinlik, transplantasyon sonrası 100. günde kesin Tam Yanıt (sCR) oranı ve PFS ile değerlendirilmiştir.

Tablo 9: MMY3006 Çalışmasına ait etkinlik 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)	0,0010
CR veya daha iyi yanıt (sCR+CR)	211 (% 38,9)	141 (% 26,0)	<0,0001
Çok İyi Kısmi Yanıt veya daha iyi yanıt (sCR+CR+VGPR)	453 (% 83,4)	423 (% 78,0)	
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 birlikte olasılık oranı ^e	2,27 (1,78, 2,90)		
Tam Yanıt veya daha iyi yanıtla birlikte MRD negatifliği ^{c,n} (%)	183 (% 33,7)	108 (% 19,9)	<0,0001
% 95 GA (%)	(% 29,7, % 37,9)	(% 16,6, % 23,5)	
% 95 GA ile birlikte olasılık oranı ^e	2,06 (1,56, 2,72)		

D-VTd=daratumumab-borteomib-talidomid-deksetazon; VTd=borteomib-talidomid-deksetazon;

MRD=minimal rezidüel hastalık; GA=güven aralığı; HR=Tehlike Oranı

^a Tedaviye niyet popülasyonuna dayalı

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

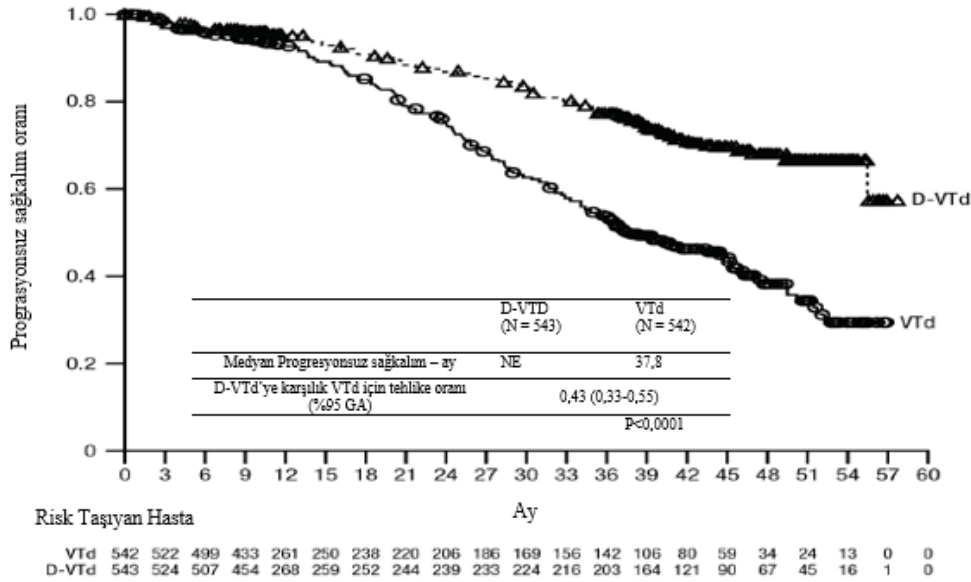
^c 10⁻⁵ eşğine dayalı

^d IMWG başına yanıtta bağımsız olarak

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

18,8 aylık bir medyan takip ile, ikinci randomizasyonda daratumumab idamesine randomize edilen hastaların sansürlenmesiyle yapılan birincil PFS analizi, ikinci randomizasyon tarihinde HR=0,50; % 95 GA: 0,34, 0,75; p=0,0005 olarak 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 CI: 0.33, 0.55; p<0,0001 göstermiştir. Medyan PFS'ye D-VTd kolunda ulaşılammıştır ve VTd kolunda 37,8 aydır.

Şekil 4: MMY3006 Çalışmasında Kaplan-Meier PFS Eğrisi



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 DARZALEX monoterapisinin klinik etkinliği ve güvenliliği, iki açık etiketli çalışmada gösterilmiştir.

MMY2002 çalışmasında, 106 relaps ve refrakter multipl miyelom hastasına hastalık progresyonuna kadar 16 mg/kg DARZALEX 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 refrakterdi.

Bağımsız İnceleme Kurulu (BİK) değerlendirmesine dayalı önceden planlanmış ara analizinin etkinlik sonuçları, Tablo 10'da sunulmaktadır.

Tablo 10: MMY2002 çalışmasının BİK tarafından değerlendirilen etkililik sonuçları

Etkililik sonlanım noktası	DARZALEX 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)	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)

Birincil etkinlik 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 DARZALEX 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 alkilleiyici ajanlara; % 36'sı pomalidomide ve % 17'si karfilzomibe refrakterdi.

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

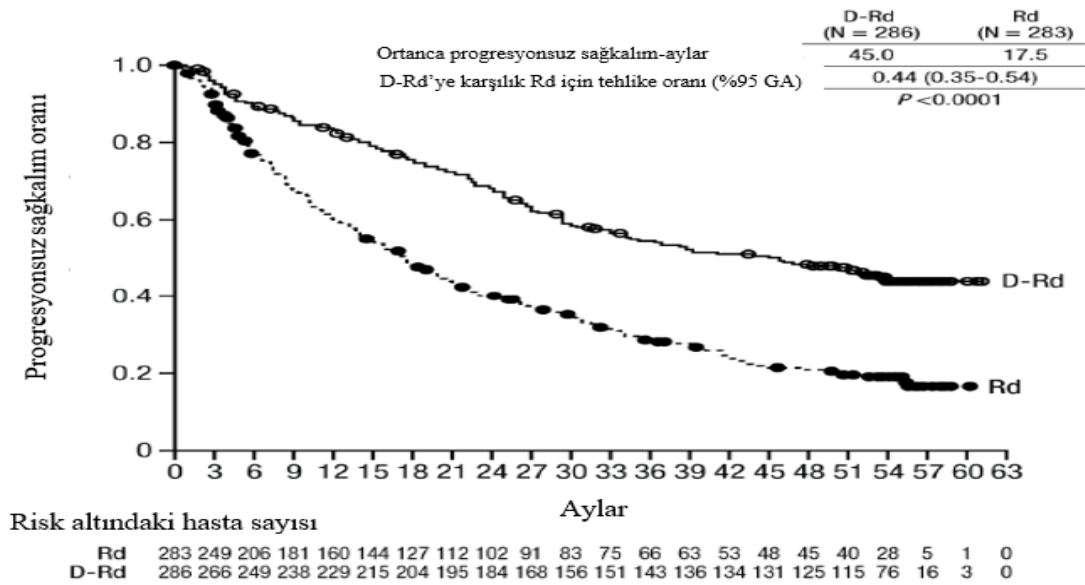
Açık etiketli, randomize, aktif kontrollü bir Faz III çalışma olan MMY3003 çalışmasında, daha önce en az bir tedavi alan multipl miyelomlu hastalarda, lenalidomid ve düşük dozda deksametazon ile kombine edilen DARZALEX 16 mg/kg tedavisi (DRd), lenalidomid ve düşük dozda deksametazon tedavisi (Rd) ile 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) verilmiştir. DARZALEX infüzyonunun verildiği günlerde, deksametazon dozunun 20 mg'ı infüzyon öncesi ilaç olarak, geri kalan kısmı ise infüzyondan sonraki gün verilmiştir. Tedavi her iki kolda hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite görülünceye kadar devam etmiştir.

286'sı DRd koluna, 283'ü ise Rd koluna olmak üzere toplam 569 hasta randomize edilmiştir. Başlangıçtaki demografik ve hastalık özellikleri DARZALEX ve kontrol kolu arasında benzer olmuştur. Medyan hasta yaşı 65 yıl (aralık 34 ila 89) olup hastaların % 11'i ≥ 75 yaşındaydı.

Daha önce lenalidomid alan hastaların % 18'i de dahil, hastaların çoğu (% 86) daha önce bir PI ve % 55'i daha önce bir IMiD kullanmıştır; ve hastaların % 44'ü daha önce hem PI hem de IMiD kullanmıştır. Başlangıçta, hastaların % 27'si son tedavi basamağına refrakterdi. Hastaların % 18'i yalnızca bir PI'ne, % 21'i ise bortezomibe refrakterdi. Lenalidomide refrakter olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Medyan 13,5 aylık takip süresiyle, MMY3003 çalışmasının ilk PFS analizi, Rd koluna kıyasla D-Rd kolunda bir iyileşme 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 takip sonrası güncellenmiş bir PFS analizinin sonuçları, Rd koluna kıyasla D-Rd kolundaki hastalar için PFS iyileşmesi göstermeye devam etmiştir. Medyan PFS D-Rd kolunda 45 ay, Rd kolunda medyan PFS 17,5 ay olmuştur (HR=0,44; % 95 GA:0,35, 0,54; p<0,0001), bu da D-Rd ile tedavi edilen hastalarda hastalık progresyonu veya ölüm riskinde % 56 oranında bir azalmayı yansıtmıştır (bkz. Şekil 5).

Şekil 5: MMY3003 Çalışmasında PFS'nin Kaplan-Meier Eğrisi



MMY3003 Çalışmasına ait ilave etkililik sonuçları aşağıda, Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11: MMY3003 Çalışmasına ait 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 (12,0)
Çok iyi kısmi yanıt (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Kısmi yanıt (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Yanıtın Medyan Süresi [ay (% 95 GA)]	1,0 (1,0, 1,1)	1,3 (1,1, 1,9)
Yanıta Kadar Geçen Medyan Süre [ay (% 95 GA)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4, NE)
MRD negatifliği oranı (95 % GA) ^b (%)	21,0 (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 = hesaplanamıyor.
- ^a p-değeri Cochran Mantel-Haenszel Ki-Kare testi ile hesaplanmıştır.
^b Intent-to-treat popülasyonu ve 10⁻⁵ eşığı esas alınmıştır.
^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.

Grupların hiçbirinde medyan OS'ye ulaşılmamıştır. Toplam 13,5 aylık bir medyan takip ile OS için risk oranı 0,64'dü (% 95 GA: 0,40, 1,01; p = 0,0534).

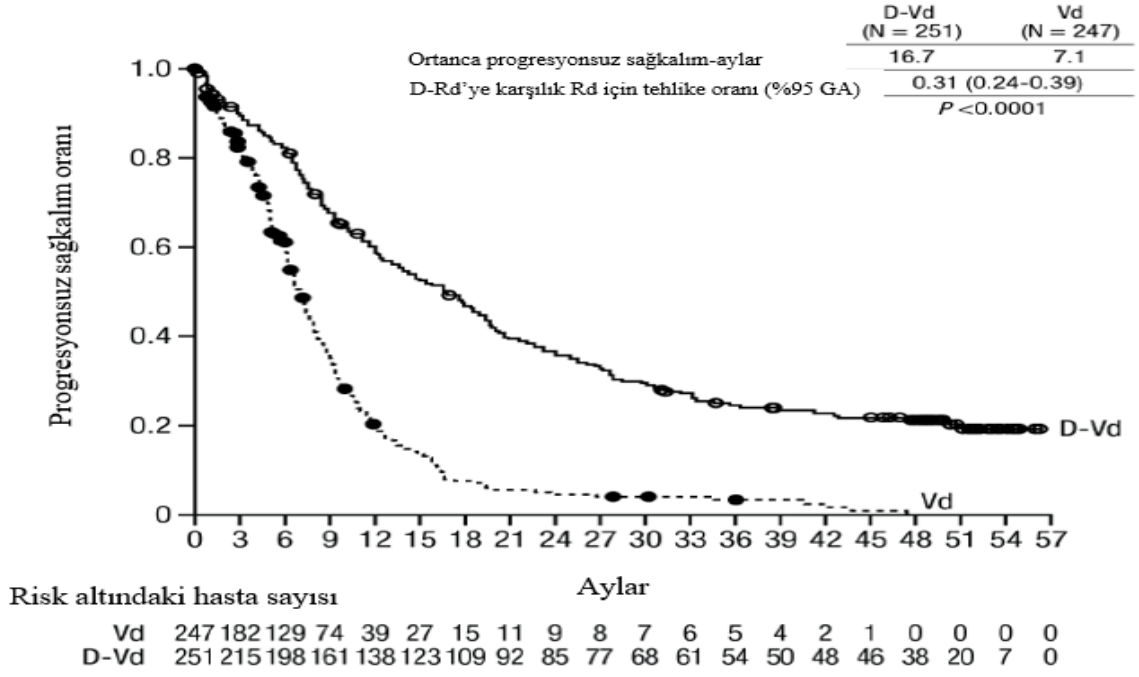
Bortezomib ile kombinasyon tedavisi

Açık etiketli, randomize, aktif kontrollü bir Faz III çalışma olan MMY3004 çalışmasında, daha önce en az bir tedavi alan multipl miyelomlu hastalarda, bortezomib ve deksametazon ile kombine edilen DARZALEX 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/m² vücut yüzey alanı dozunda olmak üzere subkütan enjeksiyon veya intravenöz enjeksiyon yoluyla toplam 8 siklus boyunca verilmiştir. 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 verilmiştir. DARZALEX infüzyonunun uygulandığı günlerde, deksametazon dozunun 20 mg'lık kısmı infüzyon öncesi ilaç olarak verilmiştir. DARZALEX tedavisine, hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite görülünceye kadar devam edilmiştir.

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

Medyan 7,4 aylık takip süresiyle, MMY3004 çalışmasının ilk PFS analizi, Vd koluna kıyasla DVd kolunda bir iyileşme 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<0.0001). Medyan 50 aylık takip sonrası güncellenmiş bir PFS analizinin sonuçları, Vd koluna kıyasla DVd kolundaki hastalar PFS iyileşmesi göstermeye devam etmiştir. Medyan PFS'ye DVd kolunda 16,7 ay, Rd kolunda medyan PFS 7,1 ay olmuştur (HR [% 95 CI]: 0.31 [0.24, 0.39]; p<0.0001), bu da D-Vd karşı Vd ile tedavi edilen hastalarda hastalık progresyonu veya ölüm riskinde % 69 oranında bir azalmayı yansıtmıştır. (bkz. Şekil 6)

Şekil 6: MMY3004 Çalışmasında PFS'nin Kaplan-Meier Eğrisi



MMY3004 Çalışmasına ait ilave etkililik sonuçları aşağıda, Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12: MMY3004 Çalışmasına ait 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 (40,0)	47 (20,1)
Kısmi yanıt (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Yanıtın Medyan Süresi [ay (aralık)]	0,9 (0,8, 1,4)	1,6 (1,5, 2,1)
Yanıta Kadar Geçen Medyan Süre [ay (% 95 GA)]	NE (11,5, NE)	7,9 (6,7, 11,3)
MRD negatifliği oranı (% 95 GA) ^b	% 8,8 (% 5,6, % 13,0)	% 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 = hesaplanamıyor.

^a p-değeri Cochran Mantel-Haenszel Ki-Kare testi ile hesaplanmıştır.

^b Intent-to-treat popülasyonu ve 10⁻⁵ eşiği esas alınmıştır.

^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.

Grupların hiçbirinde medyan OS'ye ulaşılmamıştır. Toplam 7,4 aylık bir medyan takip ile (% 95 GA: 0,0, 14,9), OS için risk oranı 0,77'ydi (% 95 GA: 0,47, 1,26; p = 0,2975).

Kardiyak elektrofizyoloji

Büyük bir protein olarak DARZALEX'in 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, maksimum daratumumab konsantrasyonlarında, ortalama QTcF aralığında hiçbir büyük artış (yani, 20ms'den daha büyük) göstermemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Relaps ve refrakter multipl miyelom hastalarına 0,1 mg/kg ila 24 mg/kg doz aralığında intravenöz yoldan uygulanan monoterapi daratumumabın farmakokinetiği (PK) değerlendirilmiştir.

Daratumumabın farmakokinetik özelliklerini tanımlamak ve multipl miyelomu olan hastalarda kovaryatların daratumumab dağılımına etkisini değerlendirmek için dört popülasyon farmakokinetiği analizi yapılmıştır; Analiz 1 (n=223) DARZALEX monoterapisi ile tedavi edilen multipl miyelom hastalarını değerlendirirken, Analiz 2 (n=694), Analiz 3 (n=352) ve Analiz 4 (n=355) daratumumab kombinasyon terapileri ile tedavi edilen hastaları değerlendirmiştir. Analiz 2'ye 694 hasta (n=326 lenalidomid-deksametazon; n=246 bortezomib-deksametazon n=99 pomalidomid-deksametazon; n=11 bortezomib-melfalan-prednizolon; n=12 bortezomib-talidomid-deksametazon) Analiz 3'e 352 hasta (bortezomib-melfalan-prednizolon) ve Analiz 4'e 355 hasta (lenalidomid-deksametazon) dahil edilmiştir.

Daratumumab kombinasyon tedavileri alan multipl miyelom hastaları ile ek üç popülasyon PK analizleri (Analiz 2, Analiz 3 ve Analiz 4) yürütülmüştür. Daratumumab konsantrasyon-zaman profilleri, monoterapi ve kombinasyon tedavilerinden sonra benzerlik göstermiştir.

4 adet popülasyon PK analizlerine göre (1-4), vücut ağırlığı daratumumab için istatistiksel olarak anlamlı bir eşdeğişken olarak belirlenmiştir. Dolayısıyla, multipl miyelom hastaları için vücut ağırlığına dayalı dozlama uygun bir dozlama stratejisidir.

Emilim:

Konsantrasyon-zaman eğrisi (EAA) altındaki Daratumumab alanı monoterapi olarak 1 ila 24 mg/kg (onaylanan önerilen dozun 0,06 ila 1,5 katı) veya kombinasyon tedavisi olarak 1 ila 16 mg/kg (onaylanan önerilen dozun 0,06 ila 1 katı) bir dozaj aralığında orantılı olarak daha fazla artar.

DARZALEX'in onaylanmış önerilen dozunun monoterapi veya kombinasyon tedavisi olarak uygulanmasını takiben, haftalık dozlamasının sonunda ilk doza kıyasla ortalama serum maksimum konsantrasyonu (Cmaks) yaklaşık 2,7 ila 3 kat daha yüksek olmuştur. Haftalık doz uygulamasının sonunda ortalama \pm standart sapma (SD) dip serum konsantrasyonu (Cmin), DARZALEX monoterapi olarak uygulandığında $573 \pm 332 \mu\text{g/mL}$ ve DARZALEX kombinasyon terapi halinde uygulandığında 502 ± 196 ila $607 \pm 231 \mu\text{g/mL}$ 'ydi. İlk dozun bölünmüş dozlanması, tek doz ile karşılaştırıldığında ilk gün farklı bir PK profili ile sonuçlanmıştır; bununla birlikte, 1. hafta 2. günde ikinci bölünmüş dozun uygulanmasının ardından benzer Cmaks ve Cmin konsantrasyonları tahmin edilmiş ve gözlemlenmiştir.

DARZALEX monoterapi olarak uygulandığında, daratumumab kararlı durumuna 4 haftalık dozlama periyodunun yaklaşık 5 ayında (21. infüzyonla) ulaşılmıştır. Kararlı durumda, daratumumab Cmaks için ortalama \pm SD birikim oranı $1,6 \pm 0,5$ 'di.

Dağılım:

Daratumumab dağılım hacmi, onaylanmış dozun uygulanmasının ardından monoterapi olarak $4,7 \pm 1,3$ L ve kombinasyon tedavisi olarak $4,4 \pm 1,5$ L olmuştur. Dağılım hacmi, plazma bölmesine ilk dağılımla tutarlı olmuştur.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Daratumumab klirensi artan dozla ve çoklu dozlarla azalmıştır. Bu gözlemler, CD38'in daha yüksek dozlarda doymuş hale gelebileceğini, ardından hedef bağlanma klirensinin etkisinin en aza indirildiğini ve daratumumab klirensinin endojen IgG1'in lineer klirensine yaklaştığını ve tümör yükünün azalmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Popülasyon PK analizine dayalı olarak, ortalama \pm SD lineer klirensin 171.4 ± 95.3 mL/gün olduğu tahmin edilmiştir. Artan dozla ve tekrarlanan dozlarla terminal yarı ömrü artar. İlk 16 mg/kg dozundan sonra daratumumab'ın ortalama (standart sapma [SD]) tahmini terminal yarı ömrü 9 (4.3) gündür. Daratumumab'ın son 16 mg/kg dozundan sonra tahmini terminal yarı ömrü artmıştır, ancak güvenilir bir tahmin için yeterli veri bulunmamaktadır. Popülasyon PK analizine dayalı olarak, lineer klirens ile ilişkili ortalama \pm SD tahmini terminal yarılanma ömrü, monoterapi olarak onaylanmış önerilen DARZALEX dozunun uygulanmasından sonra 18 ± 9 gündür; bu, hedef aracılı klirensin tam doyumluğu ve daratumumab dozunun tekrarlanması üzerine beklenebilecek terminal yarılanma ömrüdür. DARZALEX kombinasyon tedavisi olarak uygulandığında terminal yarı ömrü benzer olmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş ve cinsiyet:

Daratumumab monoterapisi ya da çeşitli kombinasyon terapileri alan hastalarda yürütülen 4 bireysel popülasyon PK analizlerine (1-4) göre, yaşın (aralık: 31 - 93 yaş) daratumumabın farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur ve daratumumab maruziyetinin daha genç (<65 yaş, n=518) ve yaşlı hastalar (yaş \geq 65 ila <75 n=761; yaş \geq 75 n=334) arasında benzer olduğu görülmüştür.

PK analizlerinde cinsiyet daratumumab maruziyetini klinik olarak ilgili bir derecede etkilememiştir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda DARZALEX ile resmi çalışmalar yürütülmemiştir. DARZALEX monoterapisi ya da çeşitli kombinasyon terapileri (Analiz 1-4) alan hastalarda önceden var olan böbrek fonksiyonu verilerine dayanılarak, böbrek fonksiyonu normal (kreatinin klirensi [CrCL] \geq 90 ml/dk) olan toplam 441 hasta, hafif böbrek yetmezliği (CrCL <90 ve \geq 60 ml/dk) olan 621 hasta; orta derecede böbrek yetmezliği (CrCL <60 ve \geq 30 ml/dk) olan 523 hasta ve ağır böbrek yetmezliği veya son evre böbrek hastalığı (CrCL <30 ml/dk) olan 27 hastanın yer aldığı üç bireysel popülasyon PK analizleri gerçekleştirilmiştir. 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 ile resmi çalışmalar yürütülmemiştir. Daratumumab gibi IgG1 molekülleri hepatik yollardan metabolize edilmediğinden, karaciğer

fonksiyonundaki değişikliklerin daratumumab eliminasyonunu etkileme olasılığı bulunmamaktadır.

Daratumumab monoterapi veya çeşitli kombinasyon tedavisi alan hastalarda yürütölen 4 bireysel popöasyon PK analizi (Analiz 1-4), normal hepatik fonksiyonu olan 1404 hastayı (toplam bilirubin [TB] ve aspartat aminotransferaz [AST] ≤ normalin üst sınırı [ULN]), hafif karaciğer yetmezliği olan 189 hastayı (TB 1,0 x ila 1,5 X ULN veya AST > ULN) ve orta dereceli (TB > 1,5 x ila 3,0 x ULN; n=7) ya da ciddi (TB > 3,0 x ULN; n=1) karaciğer yetmezliği olan 8 hastayı içeriyordu. Karaciğer yetmezliği olan hastalar ile normal hepatik fonksiyonları olan hastalar arasında daratumumab maruziyetinde klinik olarak anlamlı farklılıklar gözlenmedi.

Irk:

Daratumumabı monoterapi veya çeşitli kombinasyon tedavileri olarak (Analiz 1-4) alan hastalarda yürütölen dört bireysel popöasyon PK analizlerine dayanarak, daratumumaba maruziyet beyaz (n=1371) ve beyaz olmayan (n=242) gönüllöler arasında benzer olmuştur.

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.

Karsinojenisite ve mutajenisite

Daratumumabın karsinojenik potansiyelini belirlemek için hayvan çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Üreme toksikolojisi

Daratumumabın üreme ve gelişim üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmek için hayvan çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Fertilite

Erkek ve kadınlarda fertilite üzerindeki potansiyel etkilerini belirlemek için hayvan çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Glasiyel asetik asit

Mannitol (E 421)

Polisorbat 20

Sodyum asetat trihidrat

Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf Ömrü

Açılmamış flakonlar

24 ay

Dilüsyon sonrası

Mikrobiyolojik açıdan, açma/seyretilme yöntemi mikrobik kontaminasyon riskini önlemediği sürece, ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanım sırasında saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve ışıktan korunarak soğutucu koşullarında (2°C - 8°C) en fazla 24 saat ve ardından oda sıcaklığında (15°C - 25°C) ve oda ışığında 15 saat (infüzyon süresi dahil) olmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

100 mg daratumumab içeren elastomerik ve alüminyum kapaklı Tip 1 cam flakon içerisinde 5 ml konsantre. Ambalaj büyüklüğü 1 flakondur.

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

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

Bu tıbbi ürün, yalnızca tek kullanımlıktır.

İnfüzyonluk çözelti, aseptik teknik kullanarak aşağıdaki gibi hazırlanır:

- Gerekli DARZALEX çözeltisinin dozu (mg), toplam hacmi (ml) ve gerekli DARZALEX flakonu sayısı hastanın vücut ağırlığına göre hesaplanır.
- DARZALEX çözeltisinin renksiz ila sarı renkli olduğu kontrol edilir. Opak partiküller, renk değişimi veya başka yabancı partiküller varsa, çözelti kullanılmaz.
- Aseptik teknik kullanılarak, gerekli DARZALEX çözeltisi hacmine eşit miktarda % 0,9 sodyum klorür hacmi infüzyon torbasından/kabından atılır.
- Gereken miktarda DARZALEX çözeltisi çekilir ve % 0,9 sodyum klorür içeren infüzyon torbasına/kabına eklenerek uygun hacme seyreltilir (bkz. Bölüm 4.2). İnfüzyon torbaları/kapları, polivinilklorür (PVC), polipropilen (PP), polietilen (PE) veya poliolefin karışımından (PP+PE) yapılmış olmalıdır. Uygun aseptik koşullar altında seyreltilir. Flakon içerisinde kalan kullanılmamış ürün atılır.
- Çözeltiyi karıştırmak için torba/kap nazikçe ters çevrilir. Çalkalanmaz.
- Parenteral tıbbi ürünler, uygulanmadan önce partikül madde ve renk değişimi yönünden görsel olarak incelenir. Daratumumab bir protein olduğundan, seyreltilen çözeltide çok küçük, yarı saydam ila beyaz proteinli partiküller ortaya çıkabilir. Gözle görülür bir şekilde opak partiküller, renk değişimi veya başka yabancı partiküller mevcut ise, çözelti kullanılmaz.
- DARZALEX koruyucu madde içermediğinden, seyreltilmiş çözeltiler oda sıcaklığında (15°C - 25°C) ve oda ışığında 15 saat içerisinde (infüzyon süresi dahil) uygulanmalıdır.

- Hemen kullanılmayan seyreltilen çözeltiler, uygulamadan önce buzdolabında (2°C - 8°C) ve ışıktan korunarak 24 saat süreyle saklanabilir. Dondurulmaz.
- Seyreltilen çözelti, akış regülatörü ve in-line, steril, pirojenik olmayan, proteinlere bağlanma oranı düşük polietersülfon (PES) filtre (por boyutu 0,22 veya 0,2 mikrometre) donanımlı bir infüzyon seti kullanarak intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır. Poliüretan (PU), polibutadien (PBD), PVC, PP veya PE uygulama setleri kullanılmalıdır.
- DARZALEX infüzyonu, diğer ajanlar ile aynı intravenöz hattan uygulanmaz.
- İnfüzyon çözeltisinin kullanılmamış kısmını yeniden kullanmak için saklamayın. Kullanılmamış bir ürün veya atık materyali, bölgesel gereklilikler uyarınca bertaraf edilmelidir.

7. RUHSATI SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.
Ertürk Sok. Keçeli Plaza No: 13 34810 Kavacık/Beykoz/İstanbul
Tel: 0216 538 20 00
Faks: 0216 538 23 69

8. RUHSATI NUMARASI/NUMARALARI

2017/957

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.12.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ