

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DARZALEX 1800 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 15 mL di soluzione iniettabile contiene 1800 mg di daratumumab (120 mg di daratumumab per mL).

Daratumumab è un anticorpo monoclonale IgG1κ umano anti-CD38, prodotto in una linea cellulare di mammifero (Chinese Hamster Ovary) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino da 15 mL di soluzione iniettabile contiene 735,1 mg di sorbitolo (E420).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione può variare da trasparente a opalescente, da incolore al colore giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mieloma multiplo

DARZALEX è indicato:

- in associazione con lenalidomide e desametasone o con bortezomib, melfalan e prednisone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali.
- in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali.
- in associazione con lenalidomide e desametasone, o bortezomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia.
- in associazione con pomalidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente linea di terapia contenente un inibitore del proteasoma e lenalidomide, e che erano refrattari alla lenalidomide, o che abbiano ricevuto almeno due precedenti linee di terapia contenenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante o dopo l'ultima terapia (vedere paragrafo 5.1).
- in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.

Amiloidosi da catene leggere (AL)

DARZALEX è indicato in associazione con ciclofosfamide, bortezomib e desametasone per il trattamento di pazienti adulti affetti da amiloidosi sistemica AL di nuova diagnosi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La formulazione sottocutanea di DARZALEX non è destinata alla somministrazione endovenosa e deve essere somministrata esclusivamente mediante iniezione sottocutanea, utilizzando le dosi indicate.

DARZALEX deve essere somministrato da personale sanitario professionale e la prima dose deve essere somministrata in un contesto in cui sono disponibili servizi di rianimazione.

È importante controllare le etichette del flaconcino per garantire che il paziente riceva la corretta formulazione (endovenosa o sottocutanea) e la corretta dose come da prescrizione.

Nei pazienti che stanno ricevendo la formulazione endovenosa di daratumumab, DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea può essere utilizzato come alternativa alla formulazione endovenosa di daratumumab a partire dalla dose successiva prevista.

Prima e dopo l'iniezione devono essere somministrati medicinali per ridurre il rischio di reazioni correlate all'infusione (IRR) con daratumumab. Vedere di seguito "Medicinali concomitanti raccomandati" e paragrafo 4.4.

Posologia

Mieloma multiplo

Schema posologico in associazione con lenalidomide e desametasone o pomalidomide e desametasone (regime basato su un ciclo di 4 settimane) e in monoterapia:

La dose raccomandata di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea è di 1800 mg somministrati in circa 3-5 minuti secondo lo schema posologico seguente riportato in tabella 1.

Tabella 1: Schema posologico di DARZALEX in associazione con lenalidomide e desametasone (Rd), pomalidomide e desametasone (Pd) (regime basato su un ciclo di 4 settimane) e in monoterapia

Settimane	Schema
Settimane dalla 1 alla 8	settimanale (totale di 8 dosi)
Settimane dalla 9 alla 24 ^a	ogni due settimane (totale di 8 dosi)
Dalla settimana 25 in poi fino a progressione di malattia ^b	ogni quattro settimane

^a La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 2 settimane viene somministrata alla settimana 9.

^b La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 4 settimane viene somministrata alla settimana 25.

Desametasone deve essere somministrato alla dose di 40 mg/settimana (o a una dose ridotta di 20 mg/settimana nei pazienti di età > 75 anni).

Per la dose e lo schema dei medicinali somministrati con DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea, vedere paragrafo 5.1 e il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Schema posologico in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone (regimi basati su un ciclo di 6 settimane)

La dose raccomandata di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea è di 1800 mg somministrati in circa 3-5 minuti secondo lo schema posologico seguente riportato in tabella 2.

Tabella 2: Schema posologico di DARZALEX in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone ([VMP]; regime basato su un ciclo di 6 settimane)

Settimane	Schema
Settimane dalla 1 alla 6	settimanale (totale di 6 dosi)
Settimane dalla 7 alla 54 ^a	ogni tre settimane (totale di 16 dosi)
Dalla settimana 55 in poi fino a progressione di malattia ^b	ogni quattro settimane

- ^a La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 3 settimane viene somministrata alla settimana 7.
^b La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 4 settimane viene somministrata alla settimana 55.

Bortezomib viene somministrato due volte a settimana nelle settimane 1, 2, 4 e 5 per il primo ciclo di 6 settimane, seguito da somministrazioni **una volta** a settimana nelle settimane 1, 2, 4 e 5 per altri otto cicli di 6 settimane. Per informazioni sulla dose e lo schema di VMP somministrati con DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea, vedere paragrafo 5.1.

Schema posologico in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone (regimi basati su un ciclo di 4 settimane) per il trattamento di pazienti di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali (ASCT)

La dose raccomandata di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea è di 1800 mg somministrati in circa 3-5 minuti secondo lo schema posologico seguente riportato in tabella 3.

Tabella 3: Schema posologico di DARZALEX in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone ([VTd]; regime basato su un ciclo di 4 settimane)

Fase di trattamento	Settimane	Schema
Induzione	Settimane dalla 1 alla 8	settimanale (totale di 8 dosi)
	Settimane dalla 9 alla 16 ^a	ogni due settimane (totale di 4 dosi)
Interruzione per la chemioterapia ad alte dosi e ASCT		
Consolidamento	Settimane dalla 1 alla 8 ^b	ogni due settimane (totale di 4 dosi)

^a La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 2 settimane è somministrata alla settimana 9.

^b La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 2 settimane è somministrata alla settimana 1 al riavvio del trattamento dopo il trapianto autologo di cellule staminali.

Desametasone deve essere somministrato alla dose di 40 mg nei giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 dei cicli 1 e 2 e alla dose di 40 mg nei giorni 1-2 e 20 mg nei successivi giorni di somministrazione (giorni 8, 9, 15, 16) dei cicli 3-4. Desametasone 20 mg deve essere somministrato nei giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16 dei cicli 5 e 6.

Per la dose e lo schema dei medicinali somministrati con DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea, vedere paragrafo 5.1 e il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Schema posologico in associazione con bortezomib e desametasone (regime basato su un ciclo di 3 settimane)

La dose raccomandata di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea è di 1800 mg somministrati in circa 3-5 minuti secondo lo schema posologico seguente riportato in tabella 4.

Tabella 4: Schema posologico di DARZALEX in associazione con bortezomib e desametasone (Vd) (regime basato su un ciclo di 3 settimane)

Settimane	Schema
Settimane dalla 1 alla 9	settimanale (totale di 9 dosi)
Settimane dalla 10 alla 24 ^a	ogni tre settimane (totale di 5 dosi)
Dalla Settimana 25 in poi fino a progressione di malattia ^b	ogni quattro settimane

^a La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 3 settimane è somministrata alla settimana 10.

^b La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 4 settimane è somministrata alla settimana 25.

Desametasone deve essere somministrato alla dose di 20 mg nei giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 dei primi 8 cicli di trattamento con bortezomib o alla dose ridotta di 20 mg/settimana nei pazienti di età > 75 anni, sottopeso (IMC < 18,5), con diabete mellito scarsamente controllato o con pregressa intolleranza a terapia steroidea.

Per la dose e lo schema dei medicinali somministrati con DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea, vedere paragrafo 5.1 e il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Amiloidosi AL

Schema posologico in associazione con bortezomib, ciclofosfamide e desametasone (regimi basati su un ciclo di 4 settimane)

La dose raccomandata è di 1800 mg di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea somministrati nel corso di circa 3-5 minuti secondo lo schema posologico riportato nella tabella 5.

Tabella 5: Schema posologico per l'amiloidosi AL di DARZALEX in associazione con bortezomib, ciclofosfamide e desametasone (IVCd); regime basato su un ciclo di 4 settimane)^a

Settimane	Schema
Settimane dalla 1 alla 8	settimanale (totale di 8 dosi)
Settimane dalla 9 alla 24 ^b	ogni due settimane (totale di 8 dosi)
Dalla settimana 25 fino a progressione della malattia ^c	ogni quattro settimane

^a Nello studio clinico, DARZALEX è stato somministrato fino a progressione della malattia o per un massimo di 24 cicli (~2 anni) dalla prima dose del trattamento in studio.

^b La prima dose dello schema posologico ogni 2 settimane è somministrata alla settimana 9.

^c La prima dose dello schema posologico ogni 4 settimane è somministrata alla settimana 25.

Per la dose e lo schema dei medicinali somministrati con DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea, vedere il paragrafo 5.1 e il corrispondente riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Dosi mancate

Se una dose pianificata di DARZALEX non viene somministrata, questa deve essere somministrata il prima possibile e la posologia deve essere aggiustata di conseguenza, mantenendo tra le somministrazioni l'intervallo indicato.

Modifiche alla dose

Non sono raccomandate riduzioni della dose di DARZALEX. Un ritardo nella somministrazione della dose può rendersi necessario per permettere il recupero della conta delle cellule ematiche in caso di tossicità ematologica (vedere paragrafo 4.4). Per informazioni relative ai medicinali somministrati in associazione con DARZALEX, vedere il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Negli studi clinici non sono state necessarie modifiche della velocità o della dose di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea per gestire le IRR.

Medicinali concomitanti raccomandati

Medicinali pre-iniezione

Al fine di ridurre il rischio di IRR devono essere somministrati medicinali (per via orale o endovenosa) pre-iniezione a tutti i pazienti 1-3 ore prima di ogni somministrazione di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea come segue:

- Corticosteroidi (ad azione lunga o ad azione intermedia)
 - Monoterapia:
Metilprednisolone 100 mg (o equivalente). Dopo la seconda iniezione, la dose di corticosteroide può essere ridotta a metilprednisolone 60 mg.
 - Terapia di associazione:
Desametasone 20 mg (o equivalente), somministrato prima di ogni somministrazione di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea. Quando il desametasone rappresenta il corticosteroide specifico del regime di base, la dose terapeutica di desametasone servirà invece da medicinale pre-iniezione nei giorni in cui avviene la somministrazione di DARZALEX (vedere paragrafo 5.1).
Ulteriori corticosteroidi specifici del regime di base (es. prednisone) non devono essere assunti nei giorni della somministrazione di DARZALEX se i pazienti hanno ricevuto desametasone (o equivalente) come medicinale pre-iniezione.

- Antipiretici (paracetamolo 650-1000 mg).
- Antistaminico (difenidramina 25-50 mg o equivalente per via orale o endovenosa).

Medicinali post-iniezione

Per ridurre il rischio di IRR ritardate, devono essere somministrati medicinali post-iniezione come segue:

- **Monoterapia:**
Il corticosteroide orale (metilprednisolone 20 mg o dose equivalente di un corticosteroide ad azione intermedia o lunga, in accordo con gli standard locali) deve essere somministrato in ciascuno dei due giorni successivi tutte le iniezioni (partendo dal giorno dopo l'iniezione).
- **Terapia di associazione:**
Considerare la somministrazione di metilprednisolone a basso dosaggio (≤ 20 mg) o equivalente il giorno dopo l'iniezione di DARZALEX. Tuttavia, se un corticosteroide di base specifico per il regime (ad es., desametasone, prednisone) viene somministrato il giorno dopo l'iniezione di DARZALEX, ulteriori medicinali post-iniezione potrebbero non essere necessari (vedere paragrafo 5.1).

Se il paziente non presenta IRR maggiori dopo le prime tre iniezioni, i corticosteroidi post-iniezione (escluso il regime con corticosteroidi di base) possono essere interrotti.

Inoltre, per i pazienti con una storia di malattia polmonare ostruttiva cronica, deve essere considerato l'impiego di medicinali post-iniezione comprendenti broncodilatatori ad azione breve e lunga, e corticosteroidi inalatori. Dopo le prime quattro iniezioni, se il paziente non presenta IRR maggiori, questi medicinali inalatori post-iniezione possono essere interrotti a discrezione del medico.

Profilassi della riattivazione del virus Herpes zoster

Deve essere effettuata la profilassi antivirale per la prevenzione della riattivazione del virus herpes zoster.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali con daratumumab in pazienti con compromissione renale. Sulla base di analisi farmacocinetiche (PK) di popolazione non è necessario l'aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali con daratumumab in pazienti con compromissione epatica. Non è necessario l'aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di DARZALEX nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili su tale popolazione.

Peso corporeo (> 120 kg)

È stato studiato un numero limitato di pazienti con peso corporeo >120 kg usando una dose fissa (1800 mg) di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea e l'efficacia in questi pazienti non è stata stabilita. Attualmente non può essere raccomandato alcun aggiustamento della dose basato sul peso corporeo (vedere paragrafi 4.4. e 5.2).

Modo di somministrazione

La formulazione sottocutanea di DARZALEX non è destinata alla somministrazione endovenosa e deve essere somministrata esclusivamente mediante iniezione sottocutanea, utilizzando le dosi indicate. Per le precauzioni speciali prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6.

Per evitare ostruzioni dell'ago, collegare l'ago ipodermico per iniezioni o il set per infusione sottocutanea alla siringa immediatamente prima dell'iniezione.

Iniettare 15 ml di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea nel tessuto sottocutaneo dell'addome a circa 7,5 cm a destra o a sinistra dell'ombelico, in circa 3-5 minuti. Non iniettare DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea in altre sedi, perché al momento non sono disponibili dati.

I siti di iniezione devono essere alternati nelle iniezioni successive.

DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea non deve mai essere iniettato in zone dove la pelle presenta arrossamenti, lividi, sensibilità, indurimenti o in zone dove sono presenti cicatrici.

Sospendere o rallentare la velocità di somministrazione se il paziente lamenta dolore. Se il dolore non viene alleviato rallentando l'iniezione, si può scegliere un secondo sito di iniezione sul lato opposto dell'addome per somministrare la dose rimanente.

Durante il trattamento con DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea, non somministrare altri medicinali per uso sottocutaneo nello stesso sito usato per DARZALEX.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni correlate all'infusione

DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea può provocare IRR gravi e/o serie, comprese reazioni anafilattiche. Negli studi clinici, il 9% circa (74/832) dei pazienti ha sviluppato un'IRR. La maggior parte delle IRR si è verificata dopo la prima iniezione ed è risultata di grado 1-2. Con le iniezioni successive si sono osservate IRR nell'1% dei pazienti (vedere paragrafo 4.8).

Il tempo mediano all'insorgenza di IRR dopo l'iniezione di DARZALEX è stato di 3,2 ore (intervallo di 0,15-83 ore). La maggioranza delle IRR si è verificata il giorno stesso del trattamento. Si sono osservate IRR ritardate nell'1% dei pazienti.

I segni e i sintomi di IRR possono includere sintomi respiratori, come congestione nasale, tosse, gola irritata, rinite allergica, respiro sibilante nonché ipertensione, dolore toracico, prurito, brividi, vomito, nausea e ipotensione. Si sono verificate reazioni severe, fra cui broncospasmo, ipossia, dispnea, ipertensione e tachicardia (vedere paragrafo 4.8)

I pazienti devono ricevere una premedicazione con antistaminici, antipiretici e corticosteroidi, nonché essere monitorati e informati in merito alle IRR, specialmente durante e dopo la prima e la seconda iniezione. Se si verifica una reazione anafilattica o una reazione potenzialmente letale (grado 4), deve essere avviata immediatamente una procedura di emergenza adeguata e la terapia con DARZALEX deve essere interrotta immediatamente e definitivamente (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Per ridurre il rischio di IRR ritardate, a tutti i pazienti devono essere somministrati corticosteroidi orali dopo l'iniezione di DARZALEX (vedere paragrafo 4.2). Inoltre, per i pazienti con una storia clinica di malattia polmonare ostruttiva cronica possono essere necessari medicinali post-iniezione aggiuntivi per gestire le complicanze respiratorie. Valutare l'uso di medicinali post-iniezione (ad esempio broncodilatatori e corticosteroidi orali a breve e lunga durata d'azione) nei pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica (vedere paragrafo 4.2).

Neutropenia/trombocitopenia

DARZALEX può aumentare la neutropenia e la trombocitopenia indotta dalla terapia di base (vedere paragrafo 4.8).

Durante il trattamento, l'emocromo completo deve essere monitorato periodicamente in base alle informazioni di prescrizione riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto delle terapie di base. I pazienti con neutropenia devono essere monitorati per segni di infezione. Può essere necessario un rinvio della somministrazione di DARZALEX per consentire il ripristino dell'emocromo. Nei pazienti trattati con la formulazione sottocutanea di DARZALEX con peso corporeo più basso sono stati osservati tassi maggiori di neutropenia, che tuttavia non era associata a tassi più elevati di infezioni gravi. Non si raccomanda la riduzione della dose di DARZALEX. Prendere in considerazione una terapia di supporto con trasfusioni o fattori di crescita.

Interferenza con il test dell'antiglobulina indiretto (test di Coombs indiretto)

Daratumumab si lega all'antigene CD38 che si trova in piccole quantità sui globuli rossi e può causare positività al test di Coombs indiretto. La positività mediata da daratumumab al test di Coombs indiretto può persistere fino a 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di daratumumab. Deve essere riconosciuto che daratumumab legato ai globuli rossi può mascherare la rilevazione di anticorpi verso antigeni minori nel siero del paziente. La determinazione del gruppo sanguigno AB0 e del fattore Rh di un paziente non viene tuttavia influenzata.

I pazienti devono essere tipizzati e sottoposti a *screening* adeguato prima di iniziare il trattamento con daratumumab. Prima di iniziare il trattamento con daratumumab dovrebbe essere considerato il fenotipo, come definito dalla pratica locale. La genotipizzazione dei globuli rossi non è influenzata da daratumumab e può essere effettuata in qualsiasi momento.

In caso di trasfusione pianificata è necessario rendere nota ai centri trasfusionali questa interferenza con il test dell'antiglobulina indiretto (vedere paragrafo 4.5). Se è necessaria una trasfusione di emergenza, possono essere somministrati globuli rossi AB0/RhD-compatibili *non-cross-matched* secondo la prassi della banca del sangue locale.

Interferenza con la determinazione della risposta completa

Daratumumab è un anticorpo monoclonale IgG kappa umano che può essere rilevato sia attraverso l'analisi elettroforetica delle proteine sieriche (SPE) che dall'immunofissazione (IFE) usate per il monitoraggio clinico delle proteine M endogene (vedere paragrafo 4.5). Questa interferenza può impattare sulla determinazione della risposta completa e sulla progressione della malattia in alcuni pazienti con mieloma da proteine IgG kappa.

Riattivazione del virus dell'epatite B (HBV)

La riattivazione del virus dell'epatite B, in alcuni casi fatale, è stata riportata in pazienti trattati con DARZALEX. Lo screening HBV deve essere eseguito in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con DARZALEX.

Per i pazienti con evidenza di positività sierologica per HBV, monitorare i segni clinici e di laboratorio della riattivazione dell'HBV durante il trattamento con DARZALEX e per almeno sei mesi dopo la fine del trattamento con DARZALEX. I pazienti devono essere gestiti secondo le attuali linee guida

cliniche. E' necessario considerare di consultare un esperto di malattie epatiche se indicato dalle condizioni cliniche dei pazienti.

Nei pazienti che sviluppano una riattivazione dell'HBV durante il trattamento con DARZALEX, sospendere il trattamento con DARZALEX e stabilire un trattamento appropriato. La ripresa del trattamento con DARZALEX in pazienti la cui riattivazione dell'HBV è adeguatamente controllata deve essere discussa con medici esperti nella gestione dell'HBV.

Peso corporeo (> 120 kg)

C'è una potenziale riduzione di efficacia con DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea nei pazienti con peso corporeo >120 kg (vedere paragrafi 4.2. e 5.2).

Eccipienti

Questo medicinale contiene sorbitolo (E420) pertanto non deve essere somministrato ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio .

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Essendo un anticorpo monoclonale IgG1 κ , è improbabile che l'escrezione renale e il metabolismo enzimatico epatico di daratumumab intatto rappresentino le vie di eliminazione principali. Di conseguenza non ci si aspetta che le variazioni degli enzimi deputati al metabolismo dei farmaci influenzino l'eliminazione di daratumumab. A causa dell'alta affinità a un unico epitopo su CD38, è prevedibile che daratumumab non alteri tali enzimi.

Le valutazioni clinico-farmacocinetiche delle formulazioni endovenose o sottocutanee di daratumumab in associazione con lenalidomide, pomalidomide, talidomide, bortezomib, melfalan, prednisone, carfilzomib, ciclofosfamide e desametasone non hanno indicato interazione farmacologica clinicamente rilevante tra daratumumab e questi farmaci di piccole dimensioni.

Interferenza con il test dell'antiglobulina indiretto (test indiretto di Coombs)

Daratumumab si lega all'antigene CD38 sui globuli rossi e interferisce con i test di compatibilità, inclusi lo *screening* e il *cross matching* anticorpale (vedere paragrafo 4.4). I metodi per attenuare l'interferenza di daratumumab comprendono il trattamento dei globuli rossi reagenti con ditiotreitolo (DTT) per rompere il legame di daratumumab o altri metodi validati localmente. Poiché anche il sistema Kell dei gruppi sanguigni è sensibile al trattamento con DTT, devono essere fornite unità Kell-negative dopo esclusione o identificazione di alloanticorpi qualora si impieghino globuli rossi trattati con DTT. In alternativa, possono essere prese in considerazione anche la fenotipizzazione o la genotipizzazione (vedere paragrafo 4.4).

Interferenza con i test di elettroforesi e immunofissazione delle proteine sieriche

Daratumumab può essere rilevato dai test usati per il monitoraggio delle immunoglobuline monoclonali della malattia (proteina M) ovvero l'elettroforesi delle proteine sieriche (SPE) e l'immunofissazione (IFE). Questo può portare ad avere dei falsi positivi nei risultati dei saggi SPE e IFE per i pazienti con mieloma caratterizzato da proteine IgG kappa influenzando la valutazione iniziale di risposta completa secondo i criteri dell'*International Myeloma Working Group* (IMWG). Nei pazienti che mostrino una risposta parziale molto buona persistente, in cui si sospetti l'interferenza di daratumumab, considerare l'uso di un test IFE convalidato, specifico per daratumumab per distinguere daratumumab da qualsiasi proteina M endogena residua nel siero del paziente, al fine di facilitare la determinazione di una risposta completa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante la somministrazione e nei 3 mesi successivi al trattamento con daratumumab.

Gravidanza

Non sono disponibili o sono disponibili in numero limitato dati relativi all'uso di daratumumab nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). DARZALEX non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se daratumumab sia escreto nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. La decisione di interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con DARZALEX deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili per determinare i potenziali effetti di daratumumab sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

DARZALEX non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, è stato riportato affaticamento nei pazienti che ricevono daratumumab e questo deve essere preso in considerazione quando si guida o si usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti di qualsiasi grado ($\geq 20\%$ dei pazienti) dovute a daratumumab (formulazione endovenosa o sottocutanea) somministrato in monoterapia o in associazione sono state IRR, stanchezza, nausea, diarrea, stitichezza, piressia, tosse, neutropenia, trombocitopenia, anemia, edema periferico, neuropatia sensoriale periferica e infezione delle vie respiratorie superiori. Reazioni avverse gravi sono state polmonite, bronchite, infezione delle vie respiratorie superiori, sepsi, edema polmonare, influenza, piressia, disidratazione, diarrea, fibrillazione atriale e sincope.

Il profilo di sicurezza della formulazione sottocutanea di DARZALEX era simile a quello della formulazione endovenosa, fatta eccezione per una percentuale inferiore di IRR. Nello studio di fase III MMY3012 la neutropenia è stata l'unica reazione avversa segnalata con una frequenza superiore a $\geq 5\%$ con la formulazione sottocutanea di DARZALEX rispetto a daratumumab per via endovenosa (grado 3 o 4; rispettivamente 13% e 8%).

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 6 riassume le reazioni avverse osservate in pazienti che hanno ricevuto la formulazione sottocutanea di DARZALEX o la formulazione endovenosa di daratumumab.

I dati riflettono l'esposizione alla formulazione sottocutanea di DARZALEX (1800 mg) in 639 pazienti con mieloma multiplo (MM). I dati includono 260 pazienti da uno studio di fase III con

controllo attivo (studio MMY3012), che hanno ricevuto DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea in monoterapia e 149 pazienti da uno studio di fase III con controllo attivo (MMY3013) che hanno ricevuto DARZALEX formulazione sottocutanea in associazione con pomalidolide e desametasone (D-Pd). I dati rispecchiano inoltre tre studi clinici in aperto in due dei quali i pazienti hanno ricevuto DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea in monoterapia (N=31, MMY1004 e MMY1008) e uno, MMY2040, nel quale i pazienti hanno ricevuto DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone (D-VMP, n=67), lenalidomide e desametasone (D-Rd, n=65) o bortezomib, lenalidomide e desametasone (D-VRd, n=67). I dati riflettono inoltre l'esposizione in 193 pazienti con amiloidosi AL di nuova diagnosi da uno studio di fase III con controllo attivo (AMY3001), in cui i pazienti avevano ricevuto DARZALEX formulazione sottocutanea in associazione con bortezomib, ciclofosfamide e desametasone (D-VCd).

I dati di sicurezza riflettono anche l'esposizione a daratumumab per via endovenosa (16 mg/kg) in 2324 pazienti con mieloma multiplo, tra cui 1910 pazienti che hanno ricevuto daratumumab per via endovenosa in associazione con regimi di base e 414 pazienti che hanno ricevuto daratumumab per via endovenosa in monoterapia. Sono incluse anche le reazioni avverse osservate dopo l'immissione in commercio.

La frequenza è classificata come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10000$). All'interno dei gruppi di frequenze le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 6: Reazioni avverse in pazienti con mieloma multiplo e amiloidosi AL trattati con daratumumab per via endovenosa o daratumumab per via sottocutanea

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza	Incidenza (%)	
			Tutti i gradi	Grado 3-4
Infezioni e infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori ^a	Molto comune	37	2
	Polmonite ^a		17	10
	Bronchite ^a		14	1
	Infezione del tratto urinario	Comune	6	1
	Influenza		4	1 [#]
	Sepsi ^a		4	3
	Infezione da citomegalovirus ^a	Non comune	<1	<1 [#]
Riattivazione del virus dell'epatite B ^a	<1		<1	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia ^a	Molto comune	39	33
	Trombocitopenia ^a		29	17
	Anemia ^a		27	12
	Linfopenia ^a		14	11
	Leucopenia ^a		11	6
Disturbi del sistema immunitario	Ipogammaglobulinemia ^a	Comune	2	<1 [#]
	Reazione anafilattica ^b	Raro	-	-
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Perdita di appetito	Molto comune	10	1
	Iperglicemia	Comune	6	3
	Ipocalcemia		5	1
	Disidratazione		2	1 [#]
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Molto comune	15	1 [#]
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica	Molto comune	26	3
	Cefalea		10	<1 [#]
	Capogiri	Comune	9	<1 [#]
	Parestesia		9	<1
	Sincope		3	2 [#]
Patologie cardiache	Fibrillazione atriale	Comune	3	1
Patologie vascolari	Iperensione ^a	Comune	9	4

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse ^a	Molto comune	21	<1 [#]
	Dispnea ^a		18	2
	Edema polmonare ^a	Comune	1	<1
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune	29	4
	Stipsi		28	1
	Nausea		22	1 [#]
	Vomito		14	1 [#]
	Pancreatite ^a	Comune	1	<1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Molto comune	10	1 [#]
	Prurito	Comune	6	<1 [#]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mal di schiena	Molto comune	16	2
	Spasmi muscolari		11	<1 [#]
	Artralgia		10	<1 [#]
	Dolore toracico muscoloscheletrico	Comune	6	<1 [#]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Molto comune	23	4
	Edema periferico ^a		22	1
	Piressia		21	1
	Astenia		18	2
	Brividi	Comune	8	<1 [#]
	Reazioni al sito di iniezione ^{d,e}		8	0
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Reazioni correlate all'infusione ^c			
	Daratumumab per via endovenosa ^f	Molto comune	39	5
	Daratumumab per via sottocutanea ^c	Comune	9	1 [#]

[#] Nessuna di grado 4.

^a Indica raggruppamento di termini.

^b In base alle reazioni avverse dopo l'immissione in commercio.

^c Per reazioni correlate all'infusione si intendono anche i termini che, a giudizio degli sperimentatori, sono correlati all'infusione/iniezione di daratumumab.

^d Per reazioni al sito di iniezione si intendono anche i termini che, a giudizio degli sperimentatori, sono correlati all'iniezione di daratumumab.

^e Frequenza basata solo sugli studi su daratumumab per via sottocutanea (N=832).

^f Frequenza basata solo sugli studi su daratumumab per via endovenosa (N=2324).

Nota: in base a 3156 pazienti con mieloma multiplo e amiloidosi AL trattati con daratumumab per via endovenosa o daratumumab per via sottocutanea.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni correlate all'infusione (IRR)

Negli studi clinici (trattamenti in monoterapia e in associazione, N=832) con la formulazione sottocutanea di DARZALEX, l'incidenza di IRR di qualsiasi grado è stata del 8,2% con la prima iniezione di DARZALEX (1800 mg, settimana 1), dello 0,4% con l'iniezione della settimana 2 e dello 1,1% con le iniezioni successive. Sono state osservate IRR di grado 3 nello 0,8% dei pazienti. Nessun paziente ha sviluppato IRR di grado 4.

I segni e i sintomi di IRR possono includere sintomi respiratori, come congestione nasale, tosse, gola irritata, rinite allergica, respiro sibilante nonché piressia, dolore toracico, prurito, brividi, vomito, nausea e ipotensione. Si sono verificate reazioni gravi, compresi broncospasmo, ipossia, dispnea, ipertensione e tachicardia (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni al sito di iniezione (ISR)

Negli studi clinici (N=832) con la formulazione sottocutanea di DARZALEX, l'incidenza di reazioni al sito di iniezione di qualsiasi grado è risultata pari al 7,7%. Non sono state osservate ISR di grado 3 o 4. L'ISR più comune (>1%) al sito di iniezione è stato l'eritema.

Infezioni

Nei pazienti con mieloma multiplo trattati con daratumumab in monoterapia, l'incidenza complessiva di infezioni è risultata simile tra il gruppo trattato con la formulazione sottocutanea di DARZALEX (52,9%) e il gruppo trattato con daratumumab per via endovenosa (50,0%). Anche le infezioni di grado 3 o 4 si sono verificate con frequenza simile con la formulazione sottocutanea di DARZALEX (11,7%) e daratumumab per via endovenosa (14,3%). La maggioranza delle infezioni è risultata gestibile e raramente ha portato all'interruzione del trattamento. La polmonite è stata l'infezione di grado 3 o 4 riportata più comunemente negli studi. Negli studi con controlli attivi le interruzioni del trattamento dovute a infezioni si sono verificate nell'1-4% dei pazienti. Le infezioni fatali sono state principalmente dovute a polmonite e sepsi.

Nei pazienti con mieloma multiplo che hanno ricevuto daratumumab in terapia di combinazione sono state riportate le seguenti:

Infezioni di grado 3 o 4:

Studi in pazienti recidivati/refrattari: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%.

Studi in pazienti con nuova diagnosi: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

Infezioni (fatali) di grado 5:

Studi in pazienti recidivati/refrattari: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%

Studi in pazienti con nuova diagnosi: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; D-VTd: 0%, VTd: 0%.

Nei pazienti con mieloma multiplo che hanno ricevuto la terapia di associazione con DARZALEX formulazione sottocutanea, sono state riportate le seguenti infezioni:

Infezioni di grado 3 o 4: DPd: 28%, Pd: 23%

Infezioni (fatali) di grado 5: DPd: 5%, Pd: 3%

Legenda: D = daratumumab; Vd = bortezomib-desametasone; Rd = lenalidomide-desametasone; Pd = pomalidomide-desametasone; VMP = bortezomib-melfalan-prednisone; VTd = bortezomib-talidomide-desametasone

Nei pazienti con amiloidosi AL che hanno ricevuto la terapia di associazione con DARZALEX formulazione sottocutanea, sono state riportate le seguenti infezioni:

Infezioni di grado 3 o 4: D-VCd: 17%, VCd: 10%

Infezioni di grado 5: D-VCd: 1%, VCd: 1%

Legenda: D = daratumumab; VCd = bortezomib-ciclofosfamide-desametasone

Emolisi

Vi è un rischio teorico di emolisi. Verrà eseguito un continuo monitoraggio di questo segnale di sicurezza negli studi clinici e nei dati di sicurezza post-marketing.

Patologie cardiache e cardiomiopatia correlata ad amiloidosi AL

La maggior parte dei pazienti nello studio AMY3001 presentava cardiomiopatia correlata ad amiloidosi AL al basale (D-VCd 72% vs. VCd 71%). Patologie cardiache di grado 3 o 4 si sono verificate nell'11% dei pazienti trattati con D-VCd rispetto al 10% dei pazienti trattati con VCd, mentre patologie cardiache gravi si sono verificate nel 16% vs. 13% dei pazienti trattati rispettivamente con D-VCd e VCd. Le patologie cardiache gravi riscontrate in $\geq 2\%$ dei pazienti hanno incluso insufficienza cardiaca (D-VCd 6,2% vs. VCd 4,3%), arresto cardiaco (D-VCd 3,6% vs. VCd 1,6%) e fibrillazione atriale (D-VCd 2,1% vs. VCd 1,1%). Tutti i pazienti trattati con D-VCd che hanno sofferto di patologie cardiache gravi o fatali soffrivano di cardiomiopatia correlata ad amiloidosi AL al basale. Nel confrontare la frequenza delle patologie cardiache tra i due gruppi di trattamento, va considerata la durata mediana del trattamento più lunga nel braccio D-VCd rispetto al braccio VCd (rispettivamente 9,6 mesi vs. 5,3 mesi). Complessivamente i tassi di incidenza aggiustati secondo l'esposizione (numero di pazienti con evento per 100 pazienti/mesi a rischio) delle patologie cardiache di grado 3 o 4 (1,2 vs. 2,3), dell'insufficienza cardiaca (0,5 vs. 0,6), dell'arresto cardiaco (0,1 vs. 0,0) e della fibrillazione atriale (0,2 vs. 0,1) erano paragonabili nel braccio D-VCd vs. braccio VCd rispettivamente.

Con un follow-up mediano di 11,4 mesi i decessi complessivi (D-VCd 14% vs. VCd 15%) nello studio AMY3001 sono stati principalmente dovuti alla cardiomiopatia correlata ad amiloidosi AL in entrambi i bracci di trattamento.

Altre popolazioni speciali

Nello studio di fase III MMY3007, che confrontava il trattamento con D-VMP al trattamento con VMP in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non idonei al trapianto autologo di cellule staminali, l'analisi di sicurezza nei sottogruppi di pazienti con un performance status ECOG di 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), era consistente con la popolazione totale (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti Anziani

Dei 3 549 pazienti sottoposti a terapia con DARZALEX (n=832 con la formulazione sottocutanea; n=2 717 con la formulazione endovenosa) alla dose raccomandata, il 38% aveva un'età compresa tra i 65 e meno di 75 anni, e il 16% aveva un'età superiore ai 75 anni. Nel complesso, non sono state osservate differenze di efficacia in base all'età. L'incidenza di reazioni avverse severe è stata maggiore nei pazienti più anziani rispetto ai pazienti più giovani. Tra i pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario (n=1976), le reazioni avverse severe più comuni che si sono verificate più frequentemente negli anziani (età ≥ 65 anni) sono state polmonite e sepsi. Tra i pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibile al trapianto autologo di cellule staminali (n=777), la reazione avversa grave più comune che si è verificata più frequentemente negli anziani (età ≥ 75 anni) è stata la polmonite. Tra i pazienti con amiloidosi AL di nuova diagnosi (n=193) la reazione avversa grave verificatasi con maggiore frequenza nei pazienti anziani (età ≥ 65 anni) è stata la polmonite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

Non si sono registrati casi di sovradosaggio negli studi clinici.

Trattamento

Non è noto un antidoto specifico per il sovradosaggio di daratumumab. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per qualsiasi segno o sintomo di reazioni avverse per le quali deve essere istituito immediatamente un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antineoplastici, anticorpi monoclonali, Codice ATC: L01XC24

DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea contiene ialurodinasi umana ricombinante (rHuPH20). L'rHuPH20 agisce a livello locale e in modo transitorio degradando l'acido ialuronico ((HA), un glicoamminoglicano naturale presente in tutto l'organismo) nella matrice extracellulare dello spazio sottocutaneo clivando il legame tra i due zuccheri (N-acetilglucosammina e acido glucuronico) che compongono l'HA. Nella cute l'rHuPH20 ha un'emivita inferiore a 30 minuti. I

livelli di acido ialuronico nel tessuto sottocutaneo ritornano nella norma entro 24-48 ore grazie alla rapida biosintesi dell'acido ialuronico.

Meccanismo d'azione

Daratumumab è un anticorpo monoclonale (mAb) IgG1 κ umano che si lega alla proteina CD38 espressa sulla superficie delle cellule in una serie di neoplasie ematologiche, incluse le plasmacellule clonali nel mieloma multiplo e nell'amiloidosi AL, nonché in altri tipi di cellule e tessuti. La proteina CD38 ha molteplici funzioni, quali adesione mediata dal recettore, attività di trasduzione del segnale ed attività enzimatica.

Daratumumab si è dimostrato un potente inibitore della crescita *in vivo* delle cellule tumorali che esprimono CD38. In base agli studi *in vitro*, daratumumab può utilizzare funzioni effettrici multiple, che portano alla morte immuno-mediata della cellula tumorale. Questi studi suggeriscono che daratumumab può indurre in tumori che esprimono CD38 la lisi della cellula tumorale mediante citotossicità complemento-dipendente, citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente e fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente. Un sottogruppo di cellule soppressorie di derivazione mieloide (CD38+MDSCs), cellule T regolatorie (CD38+T_{regs}) e cellule B (CD38+B_{regs}) sono ridotte dalla lisi cellulare mediata da daratumumab. Anche le cellule T (CD3+, CD4+ e CD8+) sono note per esprimere CD38 a seconda del loro stadio di sviluppo e del livello di attivazione. Durante il trattamento con daratumumab sono stati osservati incrementi significativi della conta assoluta di cellule T CD4+ e CD8+ e della percentuale di linfociti nel sangue intero periferico e nel midollo osseo. Inoltre, con il sequenziamento del DNA del recettore della cellula T, è stato verificato che la clonalità delle cellule T risultava aumentata con il trattamento con daratumumab, indicando effetti immunomodulatori che possono contribuire alla risposta clinica.

Daratumumab induce l'apoptosi *in vitro* dopo *cross-linking* mediato dall'Fc. Inoltre, daratumumab modula l'attività enzimatica di CD38, inibendo l'attività ciclasica dell'enzima e stimolando l'attività idrolasica. Il significato in ambito clinico di questi effetti *in vitro*, e le implicazioni sulla crescita tumorale non sono ancora ben conosciuti.

Effetti farmacodinamici

Conta di cellule Natural Killer (NK) e cellule T

È noto che le cellule NK esprimono livelli elevati di CD38 e sono suscettibili alla lisi cellulare mediata da daratumumab. Durante il trattamento con daratumumab sono stati osservati decrementi nella conta assoluta e percentuale delle cellule NK totali (CD16+CD56+) e attivate (CD16+CD56^{dim}) nel sangue intero periferico e nel midollo osseo. Tuttavia, i livelli basali di cellule NK non hanno mostrato un'associazione alla risposta clinica.

Immunogenicità

Nei pazienti affetti da mieloma multiplo e amiloilosi AL trattati con daratumumab per via sottocutanea negli studi clinici in monoterapia e terapia di associazione, meno dell'1% dei pazienti ha sviluppato anticorpi anti-daratumumab emergenti a seguito del trattamento.

Nei pazienti affetti da mieloma multiplo e amiloidosi AL l'incidenza di anticorpi anti-rHuPH20 non neutralizzanti emergenti a seguito del trattamento è stata del 7,3% (55/750) nei pazienti che avevano ricevuto la formulazione sottocutanea di DARZALEX in monoterapia o in terapia di associazione. Gli anticorpi anti-rHuPH20 non sembravano influire sull'esposizione a daratumumab. La rilevanza clinica dello sviluppo di anticorpi anti-daratumumab o anti-rHuPH20 dopo il trattamento con la formulazione sottocutanea di DARZALEX è sconosciuta.

Esperienza clinica di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea (formulazione sottocutanea)

Monoterapia - mieloma multiplo recidivato/refrattario

MMY3012, uno studio di non inferiorità, di fase III, randomizzato, in aperto, ha confrontato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea (1800 mg) rispetto a daratumumab per via endovenosa (16 mg/kg) in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario che avevano ricevuto almeno 3 linee precedenti di terapia, fra cui un inibitore del proteasoma (PI) e un agente immunomodulatore (IMiD), o che erano doppiamente refrattari a un PI e a un IMiD. Il trattamento è continuato fino a tossicità inaccettabile o progressione della malattia.

In totale sono stati randomizzati 522 pazienti: 263 per il braccio con la formulazione sottocutanea di DARZALEX e 259 per il braccio con daratumumab per via endovenosa. Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale erano simili tra i due gruppi di trattamento. L'età mediana dei pazienti era di 67 anni (intervallo: 33-92 anni), il 55% era di sesso maschile e il 78% era caucasico. Il peso mediano dei pazienti era di 73 kg (intervallo: 29-138 kg). I pazienti avevano ricevuto una mediana di 4 precedenti linee di terapia. In totale, il 51% dei pazienti era stato sottoposto precedentemente a un trapianto autologo di cellule staminali (ASCT), il 100% dei pazienti era stato trattato in precedenza sia con uno o più PI sia con uno o più IMiD e la maggioranza dei pazienti era refrattaria a una precedente terapia sistemica, compresi sia il PI che l'IMiD (49%).

Lo studio ha raggiunto gli endpoint co-primari del tasso di risposta complessiva (ORR) in base ai criteri di risposta IMWG (tabella 7) e C_{trough} massima prima della dose il giorno 1 del ciclo 3 (vedere paragrafo 5.2).

Tabella 7: Principali risultati dello studio MMY3012

	Daratumumab per via sottocutanea (N=263)	Daratumumab per via endovenosa (N=259)
Endpoint primario		
Risposta complessiva (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	108 (41,1%)	96 (37,1%)
IC 95% (%)	(35,1%; 47,3%)	(31,2%; 43,3%)
Rapporto dei tassi di risposta (IC 95%) ^b		1,11 (0,89; 1,37)
CR o migliore, n (%)	5 (1,9%)	7 (2,7%)
Risposta parziale molto buona (VGPR)	45 (17,1%)	37 (14,3%)
Risposta parziale (PR)	58 (22,1%)	52 (20,1%)
Endpoint secondario		
Tasso di reazioni correlate all'infusione, n (%) ^c	33 (12,7%)	89 (34,5%)
Sopravvivenza libera da progressione, mesi		
Mediana (IC al 95%)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Hazard ratio (IC al 95%)		0,99 (0,78; 1,26)

^a Basato sulla popolazione intent-to-treat.

^b p-value <0,0001 in base al test di Farrington-Manning per l'ipotesi di non inferiorità.

^c Basato sulla popolazione di sicurezza. P-value <0,0001 in base al test del chi quadrato di Cochran-Mantel-Haenszel.

Dopo un follow-up mediano di 29,3 mesi, l'OS mediana era pari a 28,2 mesi (IC al 95%: 22,8; NE) nel braccio con la formulazione sottocutanea di DARZALEX e a 25,6 mesi (IC al 95%: 22,1; NE) nel braccio con daratumumab per via endovenosa.

I risultati di sicurezza e tollerabilità, inclusi i pazienti di peso più basso, sono risultati compatibili con il profilo di sicurezza noto della formulazione sottocutanea di DARZALEX e daratumumab per via endovenosa.

I risultati dello strumento CTSQ modificato, un questionario degli esiti riferiti dal paziente che valuta la soddisfazione del paziente per la propria terapia, ha indicato che i pazienti trattati con la formulazione sottocutanea di DARZALEX evidenziavano una maggiore soddisfazione per la propria

terapia rispetto ai pazienti trattati con daratumumab per via endovenosa. Tuttavia, gli studi in aperto sono soggetti a distorsione.

Terapie di associazione nel mieloma multiplo

MMY2040 era uno studio in aperto che ha valutato l'efficacia e la sicurezza della formulazione sottocutanea di DARZALEX 1800 mg:

- in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone (D-VMP) in pazienti con mieloma multiplo (MM) di nuova diagnosi non candidabili al trapianto. Bortezomib è stato somministrato mediante iniezione sottocutanea a una dose di 1,3 mg/m² di superficie corporea due volte a settimana nelle settimane 1, 2, 4 e 5 per il primo ciclo di 6 settimane (ciclo 1; 8 dosi), seguito da somministrazioni una volta a settimana nelle settimane 1, 2, 4 e 5 per altri otto cicli di 6 settimane (cicli 2-9; 4 dosi per ciclo). Melfalan 9 mg/m² e prednisone 60 mg/m² sono stati somministrati per via orale nei giorni da 1 a 4 dei 9 nove cicli di 6 settimane (cicli 1-9). Il trattamento con la formulazione sottocutanea di DARZALEX è stato continuato fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.
- in associazione con lenalidomide e desametasone (D-Rd) in pazienti con MM recidivante o refrattario. Lenalidomide (25 mg una volta al giorno per via orale i giorni 1-21 di cicli ripetuti di 28 giorni [4 settimane]) è stata somministrata con desametasone a basso dosaggio 40 mg/settimana (o una dose ridotta di 20 mg/settimana per i pazienti di >75 anni o con IMC <18,5). Il trattamento con la formulazione sottocutanea di DARZALEX è stato continuato fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.
- in associazione con bortezomib, lenalidomide e desametasone (D-VRd) in pazienti con MM di nuova diagnosi idonei al trapianto. Bortezomib è stato somministrato mediante iniezione sottocutanea a una dose di 1,3 mg/m² di superficie corporea due volte a settimana nelle settimane 1 e 2. Lenalidomide è stata somministrata per via orale a una dose di 25 mg una volta al giorno i giorni 1-14; desametasone a basso dosaggio è stato somministrato a una dose di 40 mg/settimana in cicli di 3 settimane. Il trattamento aveva una durata totale di 4 cicli.

In totale sono stati arruolati 199 pazienti (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67). I risultati di efficacia sono stati determinati mediante un algoritmo computerizzato utilizzando i criteri IMWG. Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario di ORR per D-VMP e D-Rd e l'endpoint primario di VGPR o migliore per D-VRd (vedere la tabella 8).

Tabella 8: Risultati di efficacia dello studio MMY2040

	D-VMP (n=67)	D-Rd (n=65)	D-VRd (n=67)
Risposta complessiva (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	60 (89,6%)	61 (93,8%)	65 (97,0%)
IC al 90% (%)	(81,3%, 95,0%)	(86,5%, 97,9%)	(90,9%, 99,5%)
Risposta completa stringente (sCR)	13 (19,4%)	12 (18,5%)	6 (9,0%)
Risposta completa (CR)	19 (28,4%)	13 (20,0%)	5 (7,5%)
Risposta parziale molto buona (VGPR)	20 (29,9%)	26 (40,0%)	37 (55,2%)
Risposta parziale (PR)	8 (11,9%)	10 (15,4%)	17 (25,4%)
VGPR o migliore (sCR + CR + VGPR)	52 (77,6%)	51 (78,5%)	48 (71,6%)
IC al 90% (%)	(67,6%, 85,7%)	(68,4%, 86,5%)	(61,2%, 80,6%)

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melfalan-prednisone; D-Rd = daratumumab-lenalidomide-desametasone; D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomide-desametasone; daratumumab = formulazione sottocutanea di DARAZALEX; IC=intervallo di confidenza.

^a In base ai soggetti trattati

Trattamento in associazione con pomalidomide e desametasone (Pd)

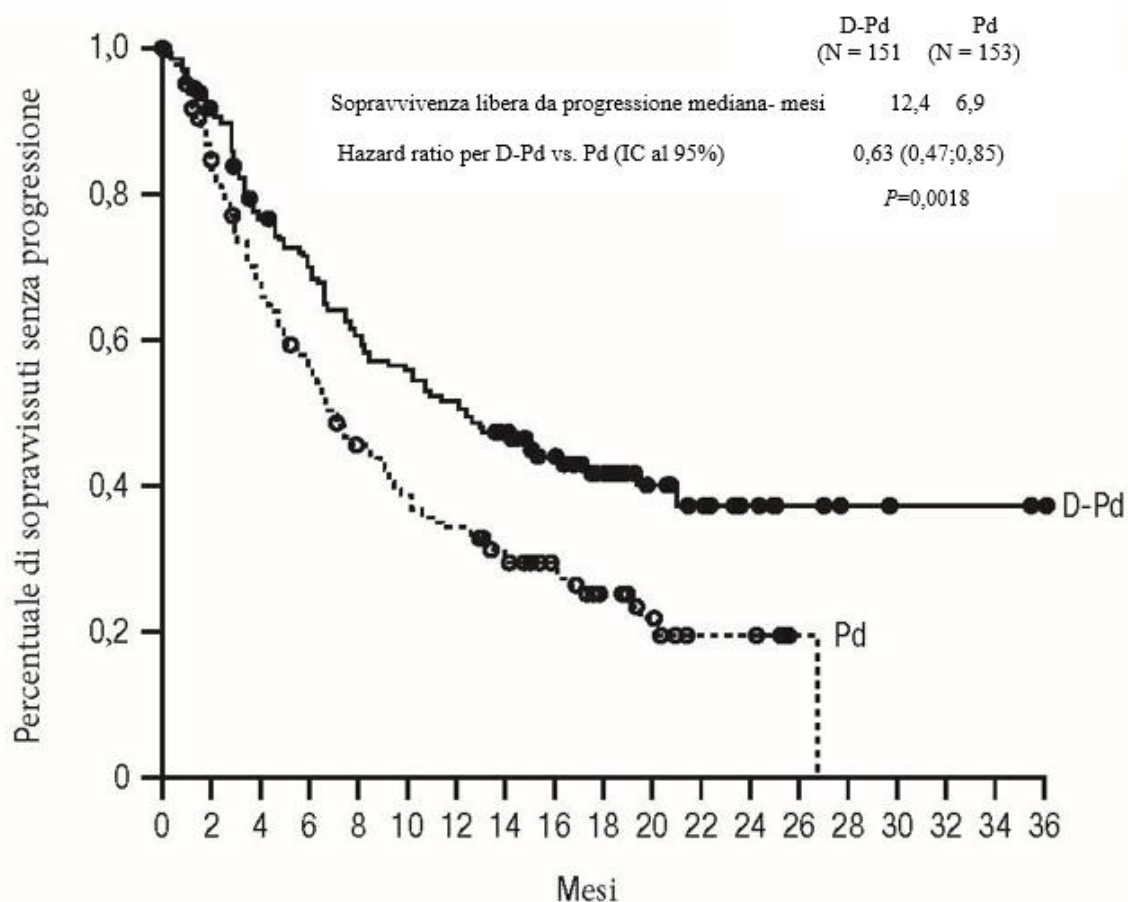
Lo studio MMY3013 era uno studio di fase III randomizzato, con controllo attivo, in aperto, volto a confrontare il trattamento con DARZALEX formulazione sottocutanea (1800 mg) in associazione con pomalidomide e desametasone a basso dosaggio (D-Pd) con il trattamento con pomalidomide e desametasone a basso dosaggio (D-Pd) nei pazienti con mieloma multiplo che avevano ricevuto almeno una precedente linea di terapia con lenalidomide e un inibitore del proteasoma (PI). Pomalidomide (4 mg una volta al giorno per via orale nei giorni 1-21 di cicli ripetuti di 28 giorni [4

settimane]) era somministrato con desametasone 40 mg/settimana a basso dosaggio per via orale o endovenosa (o a dosaggio ridotto di 20 mg/settimana nei pazienti di età >75 anni). Nei giorni di somministrazione di DARZALEX formulazione sottocutanea, venivano somministrati 20 mg di desametasone come medicinale pre-somministrazione e la parte rimanente era somministrata il giorno successivo alla somministrazione. Ai pazienti con dosaggio di desametasone ridotto, l'intera dose di 20 mg era somministrata come medicinale pre-somministrazione di DARZALEX formulazione sottocutanea. Gli aggiustamenti della dose di pomalidomide e desametasone sono stati apportati secondo le informazioni riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. In entrambi i bracci il trattamento è stato proseguito fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Sono stati randomizzati in totale 304 pazienti: 151 al braccio D-Pd e 153 al braccio Pd. I pazienti con evidenza documentata di progressione della malattia durante o dopo l'ultimo regime terapeutico sono stati inclusi nello studio. I pazienti con eruzione cutanea di grado ≥ 3 durante la precedente terapia sono stati esclusi come da riassunto delle caratteristiche del prodotto di pomalidomide. I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano simili tra i due gruppi di trattamento. L'età mediana dei pazienti era di 67 anni (intervallo da 35 a 90 anni), il 18% aveva ≥ 75 anni, il 53% era di sesso maschile e l'89% era di origine caucasica. I pazienti avevano ricevuto un numero mediano di 2 linee di terapia precedenti. Tutti i pazienti avevano ricevuto un trattamento precedente a base di un inibitore del proteasoma (PI) e lenalidomide e il 56% dei pazienti aveva ricevuto un precedente trapianto di cellule staminali (ASCT). Il novantasei per cento (96%) dei pazienti avevano ricevuto un trattamento precedente a base di bortezomib. La maggior parte dei pazienti era refrattaria a lenalidomide (80%), a un PI (48%) o a un immunomodulatore e a un PI (42%). L'undici per cento dei pazienti aveva ricevuto una precedente linea di terapia; tutti erano refrattari a lenalidomide e il 32,4% era refrattario a lenalidomide e a un PI. L'efficacia è stata valutata mediante la sopravvivenza libera da progressione (PFS) sulla base dei criteri dell'International Myeloma Working Group (IMWG).

Con un follow-up mediano di 16,9 mesi, l'analisi primaria della PFS nello studio MMY3013 ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo nel braccio D-Pd rispetto al braccio Pd; la PFS mediana era 12,4 mesi nel braccio D-Pd e 6,9 mesi nel braccio Pd (HR [IC al 95%]: 0,63 [0,47; 0,85]; p-value = 0,0018), a rappresentare una riduzione del 37% del rischio di progressione della malattia o decesso per i pazienti trattati con D-Pd rispetto a Pd. L'OS mediana non è stata raggiunta per nessun gruppo di trattamento.

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier della PFS nello studio MMY3013



N. a rischio

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

I risultati di efficacia aggiuntivi dallo studio MMY3013 sono presentati nella tabella 9 di seguito.

Tabella 9: Risultati di efficacia dello studio MMY3013^a

	D-Pd (n=151)	Pd (n=153)
Risposta complessiva (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)^a	104 (68,9%)	71 (46,4%)
P-value ^b	< 0,0001	
Risposta completa stringente (sCR)	14 (9,3%)	2 (1,3%)
Risposta completa (CR)	23 (15,2%)	4 (2,6%)
Risposta parziale molto buona (VGPR)	40 (26,5%)	24 (15,7%)
Risposta parziale (PR)	27 (17,9%)	41 (26,8%)
Tasso di negatività per MRD^c n (%)	13 (8,7%)	3 (2,0%)
IC al 95% (%)	(4,7%; 14,3%)	(0,4%; 5,6%)
P-value ^d	0,0102	

D-Pd = daratumumab-pomalidomide-desametasona; Pd = pomalidomide-desametasona; MRD = malattia minima residua; IC = intervallo di confidenza.

^a Basato sulla popolazione intent-to-treat.

^b P-value in base al test del chi quadrato di Cochran Mantel-Haenszel corretto per i fattori di stratificazione.

^c Il tasso di negatività per MRD si basa sulla popolazione intent-to-treat e una soglia di 10^{-5} .

^d P-value dal test esatto di Fisher.

Nei soggetti che hanno risposto al trattamento, il tempo mediano alla risposta era di 1 mese (intervallo: da 0,9 a 9,1 mesi) nel gruppo D-Pd e di 1,9 mesi (intervallo: da 0,9 a 17,3 mesi) nel gruppo Pd. La

durata mediana della risposta non era stata raggiunta nel gruppo D-Pd (intervallo: da 1 a 34,9+ mesi) ed era di 15,9 mesi (intervallo: da 1+ a 24,8 mesi) nel gruppo Pd.

Trattamento in associazione con bortezomib, ciclofosfamide e desametasone nei pazienti con amiloidosi AL

Lo studio di fase III AMY3001, randomizzato con controllo attivo, in aperto, ha confrontato il trattamento con DARZALEX formulazione sottocutanea (1800 mg) in associazione con bortezomib, ciclofosfamide e desametasone (D-VCd) con trattamento con solo bortezomib, ciclofosfamide e desametasone (VCd) in pazienti con amiloidosi AL sistemica di nuova diagnosi. La randomizzazione era stratificata tramite il sistema di stadiazione cardiaca per l'amiloidosi AL, i paesi che normalmente offrono trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) per i pazienti con amiloidosi AL e funzionalità renale.

Tutti i pazienti arruolati nello studio AMY3001 avevano amiloidosi AL di nuova diagnosi con almeno un organo coinvolto, malattia ematologica misurabile, stadiazione cardiaca I-IIIa (sulla base della modifica europea della stadiazione cardiaca della Mayo del 2004) e classificazione NYHA da I a IIIa. I pazienti con classificazione NYHA IIIB e IV sono stati esclusi.

Bortezomib (SC; 1,3 mg/m² di superficie corporea), ciclofosfamide (orale o EV; 300 mg/m² di superficie corporea; dose max 500 mg), e desametasone (orale o EV; 40 mg o una dose ridotta di 20 mg per pazienti di età >70 anni o indice di massa corporea [IMC] <18,5 o affetti da ipervolemia, diabete mellito scarsamente controllato o pregressa intolleranza a terapia steroidea) sono stati somministrati settimanalmente nei giorni 1, 8, 15 e 22 di cicli ripetuti da 28 giorni [4 settimane]. Nei giorni di somministrazione di DARZALEX, 20 mg della dose di desametasone erano somministrati come medicinale pre-iniezione e la parte restante era somministrata il giorno successivo alla somministrazione di DARZALEX. Bortezomib, ciclofosfamide e desametasone erano somministrati per sei cicli da 28 giorni [4 settimane] in entrambi i bracci di trattamento, mentre il trattamento con DARZALEX veniva continuato fino a progressione della malattia, inizio della terapia successiva o per un massimo di 24 cicli (~2 anni) dalla prima dose del trattamento in studio. Gli aggiustamenti della dose di bortezomib, ciclofosfamide e desametasone sono stati apportati secondo le informazioni riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Sono stati randomizzati in totale 388 pazienti: 195 al braccio D-VCd e 193 al braccio VCd. I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano simili tra i due gruppi di trattamento. La maggior parte (79%) dei pazienti aveva malattia da catene leggere libere lambda. L'età mediana dei pazienti era 64 anni (intervallo: da 34 a 87); il 47% aveva un'età ≥ 65 anni; il 58% erano soggetti di sesso maschile; il 76% era caucasico, il 17% asiatico e il 3% afro-americano; il 23% aveva stadio Clinico Cardiaco per l'amiloidosi AL pari a I, il 40% stadio II, il 35% stadio IIIa e il 2% stadio IIIB. Tutti i pazienti avevano uno o più organi coinvolti e il numero mediano di organi coinvolti era 2 (intervallo: 1-6) e il 66% dei pazienti aveva 2 o più organi coinvolti. Il coinvolgimento degli organi vitali era: 71% cardiaco, 59% renale e 8% epatico. I pazienti con neuropatia sensoriale periferica di grado 2 o dolorosa di grado 1 sono stati esclusi. L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta ematologica completa (HemCR) come stabilito dalla valutazione del Comitato di revisione indipendente sulla base dei criteri di consenso internazionale. Lo studio AMY3001 ha dimostrato un miglioramento in HemCR nel braccio D-VCd rispetto al braccio VCd. I risultati di efficacia sono riassunti nella tabella 10.

Tabella 10: Risultati di efficacia nello studio AMY3001^a

	D-VCd (n=195)	VCd (n=193)	P-value
Risposta ematologica completa (HemCR), n (%)	104 (53,3%)	35 (18,1%)	<0,0001 ^b
Risposta parziale molto buona (VGPR), n (%)	49 (25,1%)	60 (31,1%)	
Risposta parziale (PR), n (%)	26 (13,3%)	53 (27,5%)	
VGPR ematologica o migliore (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5%)	95 (49,2%)	<0,0001 ^b
Sopravvivenza libera da progressione del peggioramento degli organi principali, rapporto di rischio con IC ^c al 95%	0,58 (0,36; 0,93)		0,0211 ^d

D-VCd = daratumumab-bortezomib-ciclofosfamide-desametasone; VCd = bortezomib-ciclofosfamide-desametasone

^a Basato sulla popolazione intent-to-treat.

^b P-value in base al test del chi quadrato di Cochran Mantel-Haenszel.

^c MOD-PFS definita come progressione ematologica, peggioramento degli organi principali (cardiaco o renale) o decesso.

^d P-value nominale dal test dei ranghi logaritmici con probabilità inversa di censura ponderata.

Nei soggetti che avevano risposto al trattamento, il tempo mediano alla HemCR era di 60 giorni (intervallo: da 8 a 299 giorni) nel gruppo D-VCd e di 85 giorni (intervallo da 14 a 340 giorni) nel gruppo VCd. Il tempo mediano a VGPR o superiore era di 17 giorni (intervallo: da 5 a 336 giorni) nel gruppo D-VCd e di 25 giorni (intervallo da 8 a 171 giorni) nel gruppo VCd. La durata mediana della HemCR non è stata raggiunta in nessun braccio.

Il follow-up mediano per lo studio è 11,4 mesi. La mediana della sopravvivenza libera da progressione del peggioramento degli organi principali (MOD-PFS) non è stata raggiunta per i pazienti di nessun braccio.

I dati di sopravvivenza complessiva (OS) non erano pronti. Sono stati osservati 56 decessi totali [n=27 (13,8%) gruppo D-VCd vs. n=29 (15%) gruppo VCd].

Esperienza clinica con daratumumab concentrato per soluzione per infusione (formulazione endovenosa)

Mieloma multiplo di nuova diagnosi

Trattamento in associazione con lenalidomide e desametasone in pazienti non idonei al trapianto autologo di cellule staminali

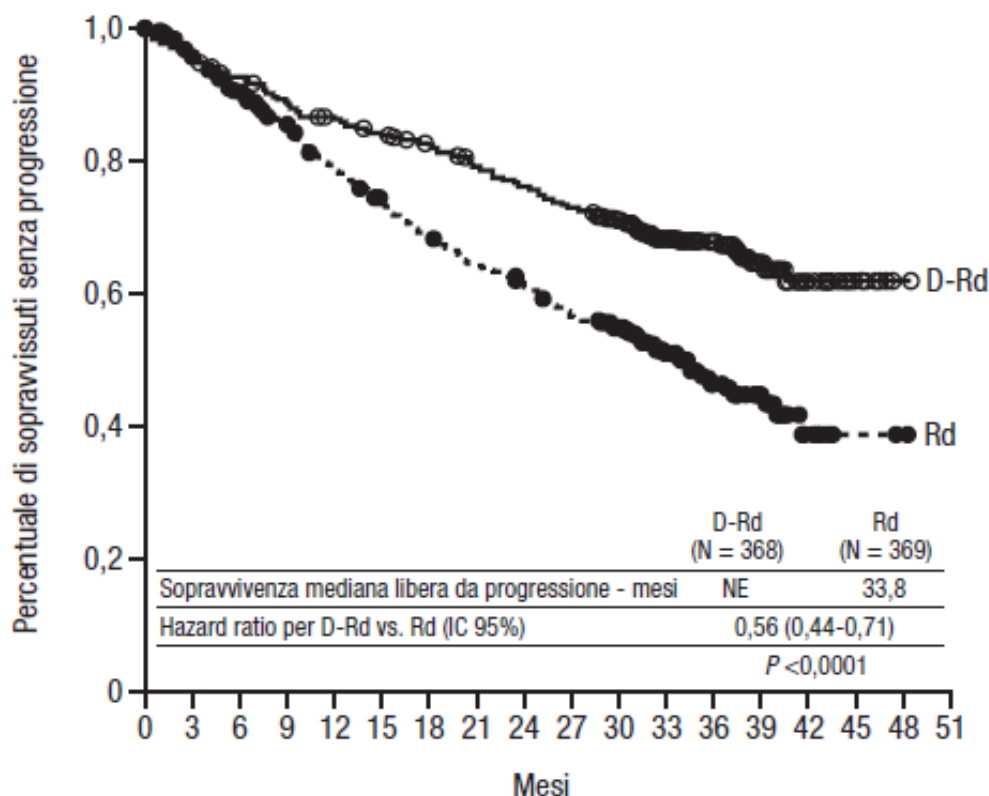
Lo studio MMY3008, di fase III, in aperto, randomizzato, con braccio di controllo attivo, ha messo a confronto il trattamento a base di daratumumab per via endovenosa 16 mg/kg in associazione con lenalidomide e desametasone a basso dosaggio (DRd) con il trattamento a base di lenalidomide e desametasone a basso dosaggio (Rd) in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi.

Lenalidomide (25 mg una volta al giorno per via orale nei giorni 1-21 di cicli ripetuti di 28 giorni [4 settimane]) è stata somministrata insieme a basse dosi di desametasone per via orale o endovenosa pari a 40 mg/settimana (o una dose ridotta di 20 mg/settimana per pazienti di età > 75 anni o con indice di massa corporea [IMC] <18,5). Nei giorni di infusione di daratumumab per via endovenosa, la dose di desametasone è stata somministrata come premedicazione all'infusione. Gli aggiustamenti della dose di lenalidomide e desametasone sono stati apportati secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto. Il trattamento è stato continuato in entrambi i bracci fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

Sono stati randomizzati in totale 737 pazienti: 368 al braccio DRd e 369 al braccio Rd. I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano simili tra i due gruppi di trattamento. L'età mediana era di 73 (range: 45-90) anni, con il 44% dei pazienti di età ≥75 anni. La maggior parte era bianca (92%), di sesso maschile (52%), il 34% presentava un performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pari a 0, il 49,5% presentava un performance status ECOG pari a 1 e il 17% presentava un performance status ECOG ≥2. Il 27% presentava malattia allo stadio I secondo l'International Staging System (ISS), il 43% presentava malattia allo stadio ISS II e il 29% presentava malattia allo stadio ISS III. L'efficacia è stata valutata come sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo i criteri dell'International Myeloma Working Group (IMWG).

Lo studio MMY3008 ha dimostrato un miglioramento nella sopravvivenza libera da progressione (PFS) nel braccio DRd rispetto al braccio Rd; la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio DRd ed era pari a 31,9 mesi nel braccio Rd (Hazard Ratio [HR] = 0,56; IC al 95%: 0,43; 0,73; p <0,0001), che corrisponde a una riduzione del 44% nel rischio di progressione della malattia o decesso nei pazienti trattati con DRd. I risultati di un'analisi della PFS aggiornata condotta circa 9 mesi dopo il cut-off clinico originario hanno continuato a mostrare un miglioramento nella PFS per i pazienti nel braccio DRd rispetto al braccio Rd. La PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio DRd ed era pari a 33,8 mesi nel braccio Rd (HR = 0,56; IC al 95%: 0,44; 0,71; p <0,0001).

Figura 2: Curva di Kaplan-Meier della PFS nello studio MMY3008



N. a rischio

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

Ulteriori risultati di efficacia ottenuti nello studio MMY3008 sono presentati nella tabella 11 sottostante.

Tabella 11: Ulteriori risultati di efficacia dello studio MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Risposta complessiva (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) ^a	342 (92,9%)	300 (81,3%)
p-value ^b	<0,0001	
Risposta completa stringente (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Risposta completa (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Risposta parziale molto buona (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Risposta parziale (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR o migliore (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
p-value ^b	<0,0001	
VGPR o migliore (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
p-value ^b	<0,0001	
Tasso di negatività per MRD ^{a,c} n(%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
IC al 95% (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
Odds ratio con IC al 95% ^d	4,04 (2,55; 6,39)	
p-value ^e	<0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomide-desametasone; Rd = lenalidomide-desametasone; MRD = malattia minima residua; IC = intervallo di confidenza.

^a Basato sulla popolazione intent-to-treat

^b p-value in base al test del chi quadrato di Cochran Mantel-Haenszel.

^c Basato su una soglia di 10-5.

^d È stata utilizzata una stima di Mantel-Haenszel dell'odds ratio per le tabelle stratificate. Un odds ratio >1 indica un vantaggio per DRd.

^e p-value in base al test esatto di Fisher.

Nei pazienti responsivi al trattamento, il tempo mediano alla risposta era di 1,05 mesi (range: 0,2-12,1 mesi) nel gruppo DRd e 1,05 mesi (range: 0,3-15,3 mesi) nel gruppo Rd. La durata mediana della risposta non era stata raggiunta nel gruppo DRd ed era pari a 34,7 mesi (IC al 95%: 30,8; non stimabile) nel gruppo Rd.

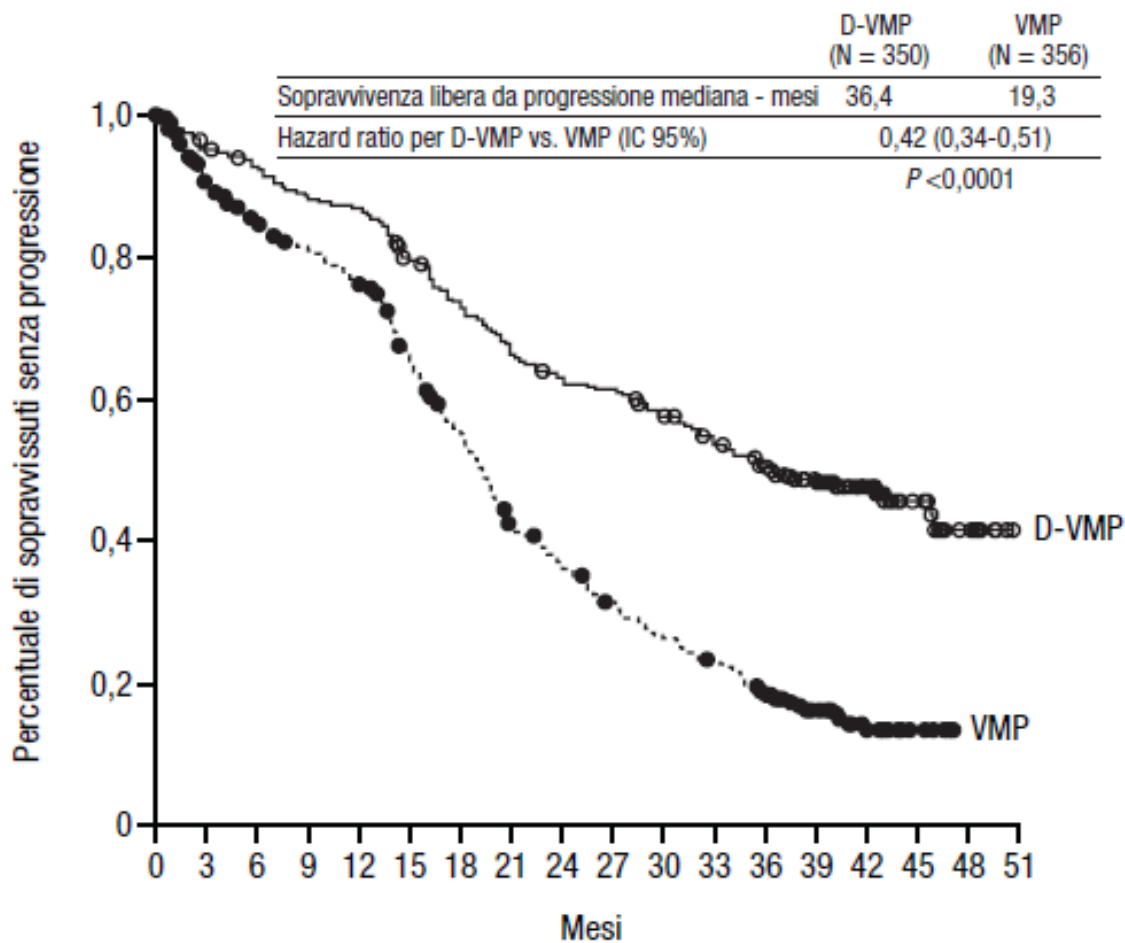
Trattamento in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone (VMP) in pazienti non idonei al trapianto autologo di cellule staminali

Lo studio MMY3007, di fase III, in aperto, randomizzato, con braccio di controllo attivo, ha messo a confronto il trattamento a base di daratumumab per via endovenosa 16 mg/kg in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone (D-VMP) con il trattamento VMP in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi. Bortezomib è stato somministrato mediante iniezione sottocutanea a una dose di 1,3 mg/m² di superficie corporea due volte a settimana nelle settimane 1, 2, 4 e 5 per il primo ciclo di 6 settimane (ciclo 1; 8 dosi), seguito da somministrazioni una volta a settimana nelle settimane 1, 2, 4 e 5 per altri otto cicli di 6 settimane (cicli 2-9; 4 dosi per ciclo). Melfalan 9 mg/m² e prednisone 60 mg/m² sono stati somministrati per via orale nei giorni da 1 a 4 dei nove cicli di 6 settimane (cicli 1-9). Il trattamento con daratumumab per via endovenosa è continuato fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

È stato randomizzato un totale di 706 pazienti: 350 al braccio D-VMP e 356 al braccio VMP. Le caratteristiche basali demografiche e della malattia dei due gruppi di trattamento erano simili. L'età mediana era di 71 anni (intervallo: 40-93 anni), con il 30% dei pazienti di età ≥75 anni. La maggioranza dei pazienti era caucasica (85%), di sesso femminile (54%), il 25% aveva un performance status pari a 0 secondo l'ECOG, il 50% aveva un performance status ECOG 1 e il 25% aveva un performance status ECOG 2. I pazienti presentavano un mieloma di tipo IgG/IgA/a catene leggere nel 64%/22%/10% dei casi, il 19% era in stadio ISS I, il 42% in stadio ISS II, il 38% in stadio III e l'84% presentava citogenetica a rischio standard. L'efficacia è stata valutata mediante la PFS, in base ai criteri IMWG, e la sopravvivenza globale (OS).

Con un follow-up mediano di 16,5 mesi, l'analisi primaria della PFS nello studio MMY3007 ha evidenziato un miglioramento nel braccio D-VMP rispetto al braccio VMP; la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio D-VMP ed è stata pari a 18,1 mesi nel braccio VMP ([HR]=0,5; IC 95%: 0,38; 0,65; p < 0,0001). I risultati di un'analisi aggiornata della PFS dopo un follow-up mediano di 40 mesi hanno continuato a evidenziare un miglioramento della PFS per i pazienti nel braccio D-VMP rispetto al braccio VMP. La PFS mediana è stata di 36,4 mesi nel braccio D-VMP e di 19,3 mesi nel braccio VMP (HR=0,42; IC 95%: 0,34; 0,51; p < 0,0001), corrispondente a una riduzione del 58% del rischio di progressione della malattia o di decesso nei pazienti trattati con D-VMP.

Figura 3: Curva di Kaplan-Meier della PFS nello studio MMY3007

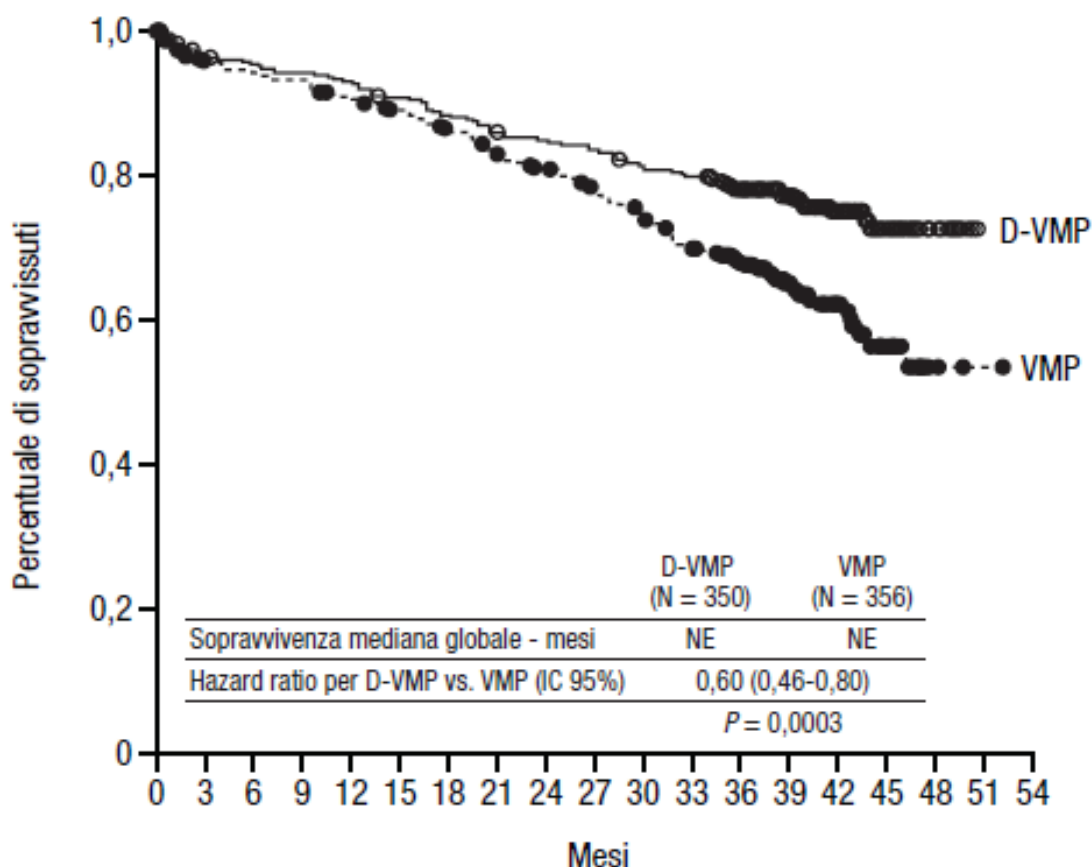


N. a rischio

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

Dopo un follow-up mediano di 40 mesi, D-VMP ha dimostrato un vantaggio in termini di OS rispetto al braccio VMP (HR=0,60; IC 95%: 0,46; 0,80; p=0,0003), corrispondente a una riduzione del 40% del rischio di decesso nei pazienti trattati nel braccio D-VMP. L'OS mediana non è stata raggiunta in entrambi i bracci.

Figura 4: Curva di Kaplan-Meier dell'OS nello studio MMY3007



N. a rischio

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

Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY3007 sono presentati nella tabella 12.

Tabella 12: Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Risposta complessiva (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-value ^b	<0,0001	
Risposta completa stringente (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Risposta completa (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Risposta parziale molto buona (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Risposta parziale (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Tasso di negatività per MRD (IC 95%) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Odds ratio con IC 95% ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
p-value ^e	<0,0001	

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melfalan-prednisone; VMP=bortezomib-melfalan-prednisone; MRD=malattia minima residua; IC=intervallo di confidenza.

^a Basato sulla popolazione intent-to-treat.

^b p-value in base al test del chi quadrato di Cochran Mantel-Haenszel.

^c Basato su una soglia di 10⁻⁵.

^d È stata utilizzata una stima di Mantel-Haenszel dell'odds ratio comune per le tabelle stratificate. Un odds ratio >1 indica un vantaggio per D-VMP.

^e p-value in base al test esatto di Fisher.

Nei pazienti responsivi al trattamento il tempo mediano alla risposta era di 0,79 mesi (range da 0,4 a 15,5 mesi) nel gruppo D-VMP e di 0,82 mesi (range da 0,7 a 12,6 mesi) nel gruppo VMP. La durata mediana della risposta non è stata raggiunta nel gruppo D-VMP ed è stata di 21,3 mesi (range da 18,4 mesi a non stimabile) nel gruppo VMP.

È stata condotta un'analisi nel sottogruppo di pazienti di almeno 70 anni di età, su pazienti di 65-69 anni con performance status ECOG 2 oppure su pazienti di età inferiore a 65 anni con comorbilità significative o performance status ECOG 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). I risultati di efficacia di questo sottogruppo sono risultati comparabili a quelli della popolazione complessiva. In questo sottogruppo la PFS mediana non è stata raggiunta nel gruppo D-VMP ed è stata pari a 17,9 mesi nel gruppo VMP (HR=0,56; IC 95%: 0,42; 0,75; p<0,0001). Il tasso di risposta complessiva è stato del 90% nel gruppo D-VMP e del 74% nel gruppo VMP (tasso di VGPR: 29% nel gruppo D-VMP e 26% nel gruppo VMP; CR: 22% nel gruppo D-VMP e 18% nel gruppo VMP; tasso di sCR: 20% nel gruppo D-VMP e 7% nel gruppo VMP). I risultati di sicurezza di questo sottogruppo sono risultati consistenti con quelli della popolazione complessiva. Inoltre, l'analisi di sicurezza del sottogruppo di pazienti con performance status ECOG 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) è risultata anch'essa comparabile a quella della popolazione complessiva.

Trattamento in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone (VTd) in pazienti eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali (ASCT)

Lo studio MMY3006 di fase III, in aperto, randomizzato, con braccio di controllo attivo, è composto da 2 Parti. La Parte 1 ha confrontato il trattamento di induzione e di consolidamento con daratumumab per via endovenosa 16 mg/kg in associazione a bortezomib, talidomide e desametasone (D-VTd) rispetto a bortezomib, talidomide e desametasone (VTd) in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali (ASCT). La fase di consolidamento del trattamento è iniziata almeno 30 giorni dopo il trapianto autologo, quando il paziente si era ripreso sufficientemente e l'attecchimento era completato.

Nella parte 2, i soggetti che avevano ottenuto almeno una risposta parziale (PR) al giorno 100 dopo il trapianto, sono stati randomizzati nuovamente al mantenimento con daratumumab o all'osservazione in un rapporto 1:1. Da ora in poi verranno descritti solo i risultati della parte 1.

Bortezomib è stato somministrato mediante iniezione sottocutanea o iniezione endovenosa a una dose di 1,3 mg/m² di superficie corporea due volte a settimana per due settimane (giorni 1, 4, 8 e 11) di cicli di trattamento di induzione ripetuti di 28 giorni (4 settimane) (cicli 1-4) e due cicli di consolidamento (cicli 5 e 6) in seguito al trapianto autologo di cellule staminali dopo il ciclo 4. Talidomide è stata somministrata per via orale a una dose di 100 mg al giorno durante i sei cicli di bortezomib. Desametasone (per via orale o endovenosa) è stato somministrato a una dose di 40 mg nei giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 dei cicli 1 e 2, e a dosi di 40 mg nei giorni 1-2 e di 20 mg nei giorni di somministrazione successivi (giorni 8, 9, 15, 16) dei cicli 3-4. Desametasone 20 mg è stato somministrato nei giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16 dei cicli 5 e 6. Nei giorni di infusione di daratumumab per via endovenosa, la dose di desametasone è stata somministrata per via endovenosa come medicinale pre-infusione. Gli aggiustamenti della dose di bortezomib, talidomide e desametasone sono stati apportati secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Sono stati randomizzati in totale 1085 pazienti: 543 al braccio D-VTd e 542 al braccio VTd. I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano simili tra i due gruppi di trattamento. L'età mediana era di 58 (range: 22-65) anni. Tutti i pazienti avevano un'età ≤ 65 anni: il 43% era nel gruppo di età ≥ 60-65 anni, il 41% era nel gruppo di età ≥ 50-60 anni e il 16% era al di sotto dei 50 anni di età. La maggior parte era di sesso maschile (59%), il 48% presentava un performance status ECOG pari a 0, il 42% presentava performance status ECOG pari a 1 e il 10% presentava un performance status ECOG pari a 2. Il 40% presentava malattia allo stadio ISS I, il 45% presentava malattia allo stadio ISS II e il 15% presentava malattia allo stadio ISS III.

L'efficacia è stata valutata come tasso di risposta completa stringente (sCR) al giorno 100 dopo il trapianto e PFS.

Tabella 13: Risultati di efficacia nello studio MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	P-value^b
Valutazione della risposta al giorno 100 dopo il trapianto			
Risposta completa stringente (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR o migliore (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	< 0,0001
Risposta parziale molto buona o migliore (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
Tasso di negatività per MRD ^{c,d} n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	< 0,0001
IC al 95% (%)	(59,5%; 67,8%)	(39,3%; 47,8%)	
Odds ratio con IC al 95% ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
Tasso di negatività per MRD valutata su risposte CR o migliore ^e n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	< 0,0001
IC al 95% (%)	(29,7%; 37,9%)	(16,6%; 23,5%)	
Odds ratio con IC al 95% ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd = daratumumab-bortezomib-talidomide-desametasone; VTd = bortezomib-talidomide-desametasone; MRD = malattia minima residua; IC = intervallo di confidenza.

^a Basato sulla popolazione intent-to-treat.

^b p-value in base al test del chi quadrato di Cochran Mantel-Haenszel.

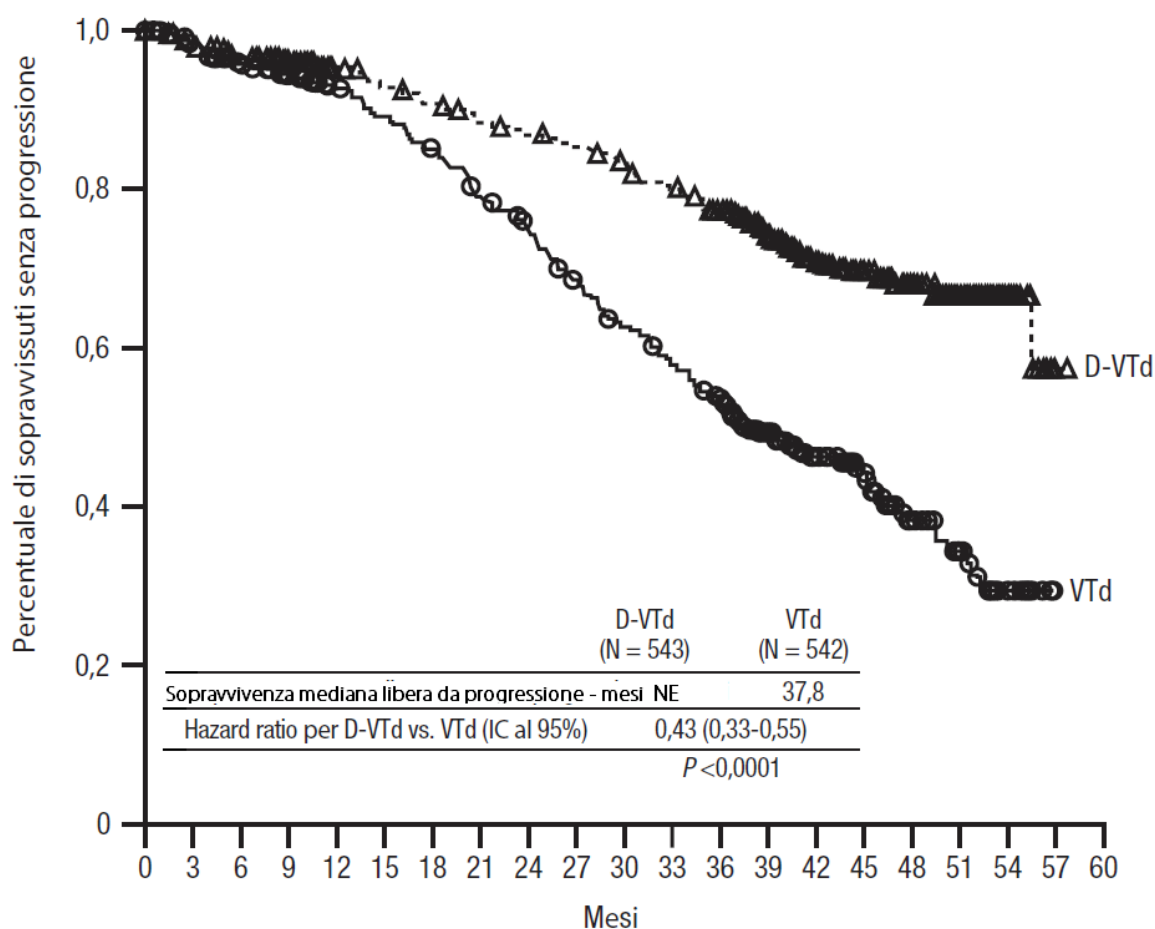
^c Basato su una soglia di 10^{-5} .

^d Indipendentemente dalla risposta per IMWG.

^e È stata utilizzata una stima di Mantel-Haenszel dell'odds ratio comune per le tabelle stratificate.

Con un follow-up mediano di 18,8 mesi, in seguito a censorizzazione dei pazienti in mantenimento con daratumumab alla seconda randomizzazione, alla data della seconda randomizzazione, l'analisi primaria della PFS ha mostrato un HR = 0,50; IC al 95%: 0,34; 0,75; p = 0,0005. I risultati di un'analisi aggiornata della PFS con un follow-up mediano di 44,5 mesi, in seguito a censorizzazione dei pazienti in mantenimento con daratumumab alla seconda randomizzazione, hanno mostrato un HR = 0,43; IC al 95%: 0,33; 0,55; p < 0,0001. La PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio D-VTd ed è stata di 37,8 mesi nel braccio VTd.

Figura 5: Curva di Kaplan-Meier della PFS nello studio MMY3006



N. a rischio

VTd	542	522	499	433	261	250	238	220	206	186	169	156	142	106	80	59	34	24	13	0	0
D-VTd	543	524	507	454	268	259	252	244	239	233	224	216	203	164	121	90	67	45	16	1	0

Mieloma multiplo recidivato/refrattario

Monoterapia:

L'efficacia clinica e la sicurezza di daratumumab per via endovenosa in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, la cui precedente terapia includeva un inibitore del proteasoma e un agente immunomodulatore e che hanno manifestato progressione di malattia con l'ultima terapia, sono state dimostrate in due studi in aperto.

Nello studio MMY2002, 106 pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario hanno ricevuto 16 mg/kg di daratumumab per via endovenosa fino a progressione della malattia. L'età mediana dei pazienti era pari a 63,5 anni (range da 31 a 84 anni), l'11% dei pazienti aveva età ≥ 75 anni, il 49% era costituito da maschi e il 79% da caucasici. I pazienti avevano ricevuto una mediana di 5 linee precedenti di terapia. L'80% dei pazienti aveva ricevuto un precedente trapianto autologo di cellule staminali (ASCT). Le terapie antecedenti includevano bortezomib (99%), lenalidomide (99%), pomalidomide (63%) e carfilzomib (50%). Al basale, il 97% dei pazienti era refrattario all'ultima linea di trattamento, il 95% era refrattario sia ad inibitori del proteasoma (IP) sia ad immunomodulatori (IMiD), il 77% era refrattario agli alchilanti, il 63% a pomalidomide e il 48% a carfilzomib.

I risultati di efficacia dell'analisi *ad interim* prestabilita, basati sulla valutazione di un Comitato Indipendente di Revisione (IRC), sono riportati nella tabella 14.

Tabella 14: Risultati di efficacia (valutazione dell'IRC) nello studio MMY2002

Endpoint di efficacia	Daratumumab per via endovenosa 16 mg/kg N=106
Tasso di risposta globale ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] IC 95% (%)	31 (29,2) (20,8; 38,9)
Risposta completa stringente (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Risposta completa (CR) [n]	0
Risposta parziale molto buona (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Risposta parziale (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Tasso di beneficio clinico (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Durata mediana della risposta [mesi (IC 95%)]	7,4 (5,5; NE)
Tempo mediano alla risposta [mesi (range)]	1 (0,9-5,6)

¹ Endpoint primario di efficacia (criteri International Myeloma Working Group).
IC=intervallo di confidenza; NS=non stimabile; MR=risposta minima.

Il tasso di risposta globale (ORR) nello studio MMY2002 è risultato simile indipendentemente dal tipo di terapia contro il mieloma precedentemente impiegata.

In un aggiornamento dell'analisi di sopravvivenza con una durata mediana del follow-up di 14,7 mesi, l'OS mediana è risultata pari a 17,5 mesi (IC 95%: 13,7; non stimabile).

Nello studio GEN501, 42 pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario hanno ricevuto 16 mg/kg di daratumumab per via endovenosa fino a progressione della malattia. L'età mediana dei pazienti era pari a 64 anni (range da 44 a 76 anni), il 64% era costituito da maschi e il 76% da caucasici. I pazienti in studio avevano ricevuto una mediana di 4 linee precedenti di terapia. Il 74% dei pazienti aveva già ricevuto ASCT. Le terapie precedenti includevano bortezomib (100%), lenalidomide (95%), pomalidomide (36%) e carfilzomib (19%). Al basale, il 76% dei pazienti era refrattario all'ultima linea di trattamento, il 64% era refrattario sia a PI che a IMiD, il 60% agli alchilanti, il 36% a pomalidomide e il 17% a carfilzomib.

L'analisi *ad interim* prestabilita ha indicato che il trattamento con daratumumab 16 mg/kg ha portato ad una ORR del 36%, con il 5% di CR e il 5% di VGPR. Il tempo mediano alla risposta è risultato pari ad 1 mese (range: 0,5-3,2). La durata mediana della risposta non è stata raggiunta (IC 95%: 5,6 mesi; non stimabile).

In un aggiornamento dell'analisi di sopravvivenza con una durata mediana del follow-up di 15,2 mesi, la OS mediana non è stata raggiunta (IC 95%: 19,9 mesi; non stimabile), con il 74% dei soggetti ancora in vita.

Trattamento in associazione con lenalidomide

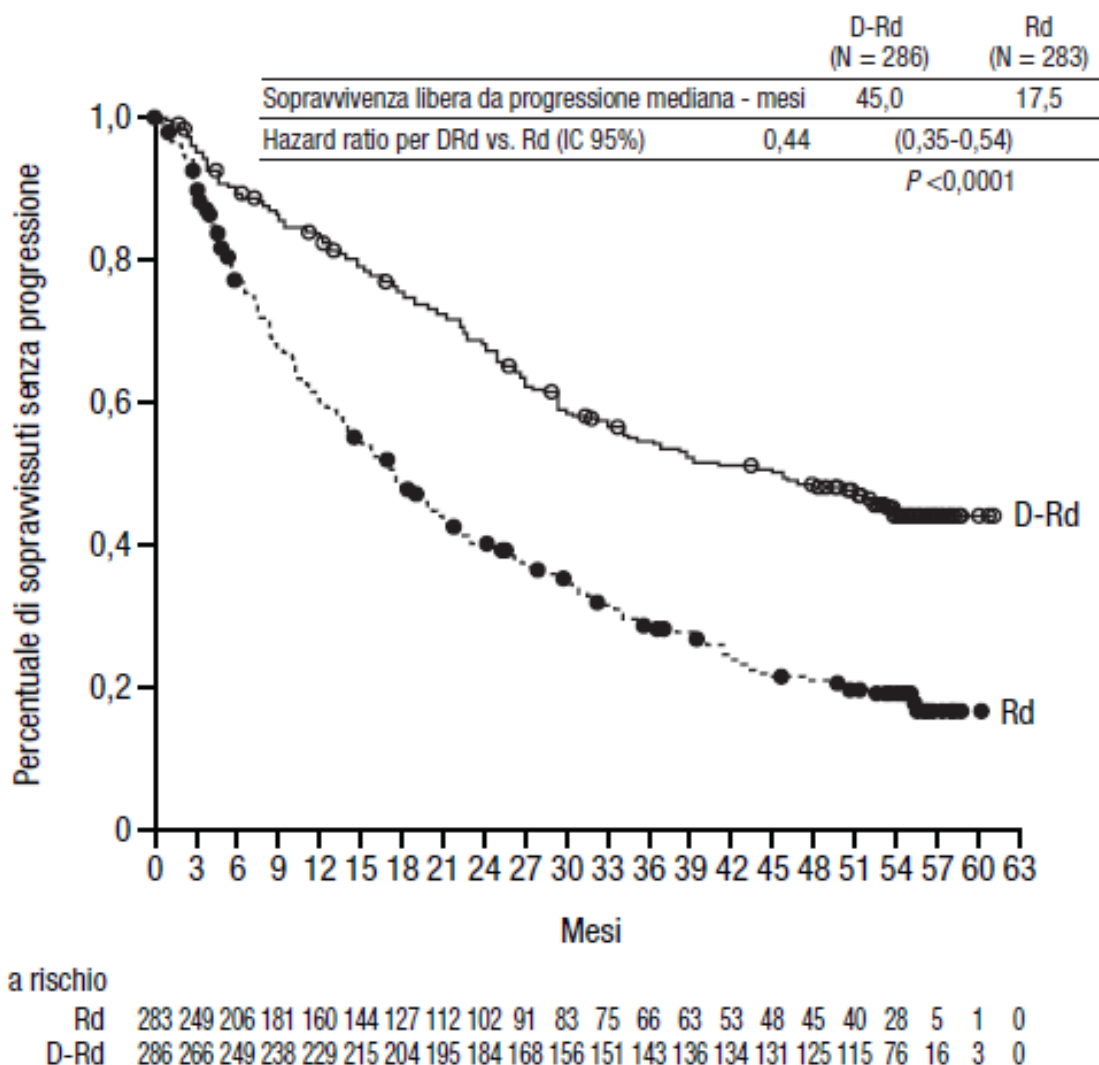
Lo studio MMY3003, di fase III in aperto, randomizzato, con controllo attivo, ha messo a confronto il trattamento con daratumumab per via endovenosa 16 mg/kg in associazione con lenalidomide e desametasone a basso dosaggio (DRd) e il trattamento con lenalidomide e desametasone a basso dosaggio (Rd) in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario che avevano ricevuto almeno una precedente terapia. Lenalidomide (25 mg una volta al giorno per via orale nei giorni 1-21 dei cicli ripetuti da 28 giorni [4 settimane]) è stato somministrato con desametasone a basso dosaggio a 40 mg/settimana (o a una dose ridotta pari a 20 mg/settimana per i pazienti di età > 75 anni o con IMC <18,5). Nei giorni di infusione di daratumumab per via endovenosa, sono stati infusi 20 mg della dose di desametasone come medicinale pre-infusione, mentre la dose rimanente è stata somministrata il giorno successivo all'infusione. Il trattamento è stato continuato in entrambi i bracci fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

In totale sono stati randomizzati 569 pazienti; 286 al braccio DRd e 283 al braccio Rd. I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano simili tra il braccio daratumumab per via endovenosa e quello di controllo. L'età mediana dei pazienti era pari a 65 anni (range da 34 a 89 anni), l'11% dei pazienti aveva età ≥75 anni. La maggior parte dei pazienti (86%) aveva ricevuto un precedente IP, il 55% dei pazienti aveva ricevuto un precedente IMiD, di cui il 18% dei pazienti aveva

ricevuto lenalidomide in precedenza; e il 44% dei pazienti aveva ricevuto sia un precedente IP sia un IMiD. Al basale, il 27% dei pazienti era refrattario all'ultima linea di trattamento. Il 18% era refrattario solo a un IP e il 21% era refrattario a bortezomib. I pazienti refrattari a lenalidomide sono stati esclusi dallo studio.

Con un follow-up mediano di 13,5 mesi, l'analisi primaria della PFS nello studio MMY3003 ha dimostrato un miglioramento nel braccio DRd rispetto al braccio Rd; la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio DRd ed era pari a 18,4 mesi nel braccio Rd (HR=0,37; IC95%: 0,27; 0,52; $p < 0,0001$). I risultati di un'analisi aggiornata della PFS dopo un follow-up mediano di 55 mesi hanno continuato a evidenziare un miglioramento della PFS per i pazienti nel braccio DRd rispetto al braccio Rd. La PFS mediana era pari a 45,0 mesi nel braccio DRd e a 17,5 mesi nel braccio Rd (HR=0,44; IC 95% 0,35; 0,54; $p < 0,0001$), corrispondente a una riduzione del 56% del rischio di progressione della malattia o di decesso nei pazienti trattati con DRd (vedere figura 6).

Figura 6: Curva Kaplan-Meier di PFS nello studio MMY3003



Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY3003 sono presentati nella tabella 15.

Tabella 15: Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY3003

Risposta basata sul numero di pazienti valutabili	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Risposta globale (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-value ^a	<0,0001	
Risposta completa stringente (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Risposta completa (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Risposta parziale molto buona (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Risposta parziale (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Tempo mediano alla risposta [mesi (IC 95%)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Durata mediana della risposta [mesi (IC 95%)]	NS (NS; NS)	17,4 (17,4; NS)
Tasso di negatività per MRD (IC 95%) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Odds ratio IC 95% ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
p-value ^d	<0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomide-desametasone; Rd=lenalidomide-desametasone; MRD=malattia residua minima; IC=intervallo di confidenza; NS=non stimabile.

^a p-value derivato dal test del chi quadrato di Cochran Mantel-Haenszel.

^b Basato sulla popolazione Intent-to-treat sulla soglia pari a 10^{-5} .

^c È stata utilizzata una stima di Mantel-Haenszel dell'odds ratio comune. Un odd ratio > 1 indica un vantaggio per il braccio DRd.

^d Il p-value è derivato dal test esatto di Fisher.

L'OS mediana non è stata raggiunta in entrambi i gruppi di trattamento. Con un follow-up mediano complessivo pari a 13,5 mesi, l'hazard ratio per l'OS era pari a 0,64 (IC 95%: 0,40; 1,01; p=0,0534).

Trattamento in associazione con bortezomib

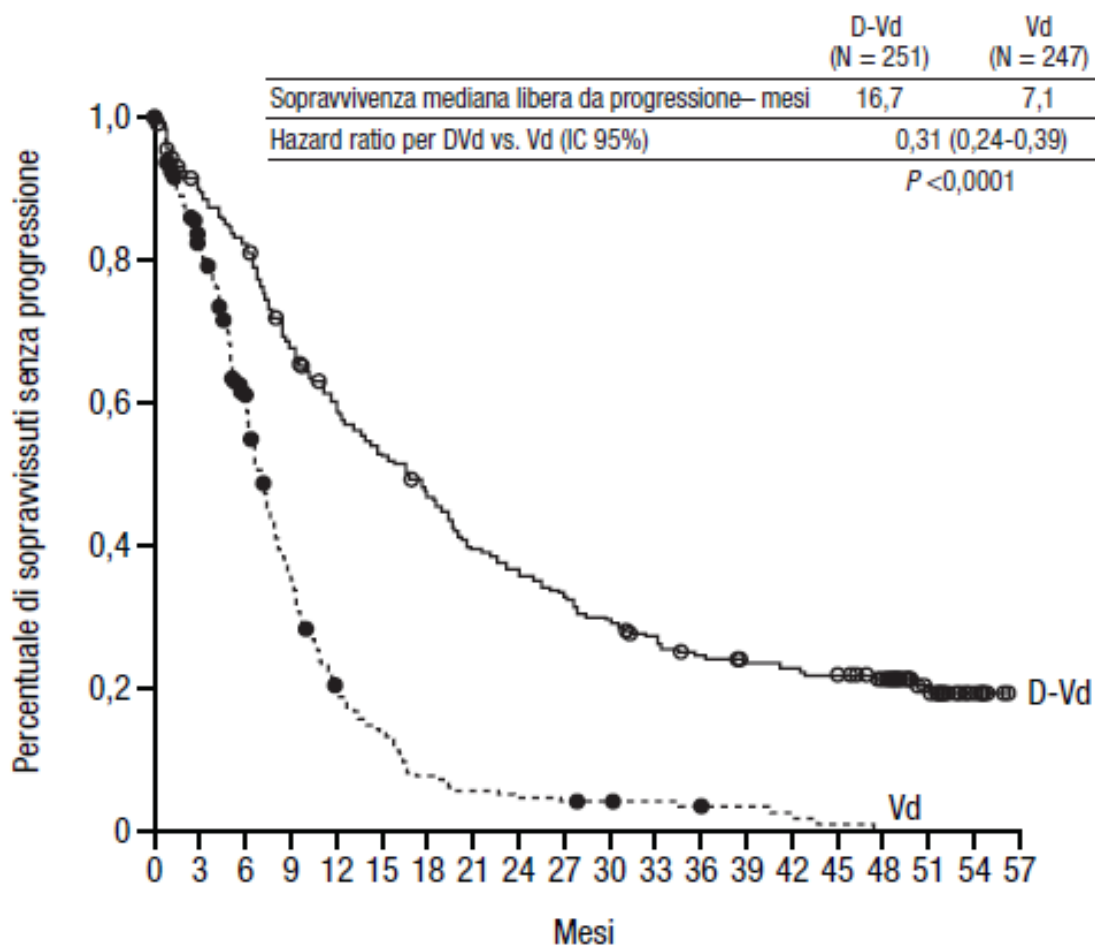
Lo studio MMY3004, di fase III in aperto, randomizzato, con controllo attivo, ha messo a confronto il trattamento con daratumumab per via endovenosa 16 mg/kg in associazione con bortezomib e desametasone (DVd) e il trattamento con bortezomib e desametasone (Vd) in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario che avevano ricevuto almeno una precedente terapia. Bortezomib è stato somministrato mediante iniezione sottocutanea o iniezione endovenosa a una dose pari a 1,3 mg/m² di superficie corporea due volte a settimana per due settimane (giorni 1, 4, 8 e 11) dei cicli ripetuti di trattamento da 21 giorni (3 settimane) per un totale di 8 cicli. Desametasone è stato somministrato per via orale ad una dose pari a 20 mg nei giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 di ognuno degli 8 cicli con bortezomib (80 mg/settimana per due settimane su tre del ciclo con bortezomib) o a una dose ridotta pari a 20 mg/settimana per ipazienti di età >75 anni o con IMC <18,5, diabete mellito scarsamente controllato o intolleranza pregressa alla terapia steroidea. Nei giorni di infusione di daratumumab per via endovenosa, 20 mg della dose di desametasone sono stati somministrati come medicinale pre-infusione. Il trattamento con daratumumab per via endovenosa è continuato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

In totale sono stati randomizzati 498 pazienti; 251 al braccio DVd e 247 al braccio Vd. I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano simili tra il braccio daratumumab per via endovenosa e quello di controllo. L'età mediana dei pazienti era pari a 64 anni (range da 30 a 88 anni) e il 12% aveva età ≥75 anni. Il sessantanove percento (69%) dei pazienti aveva ricevuto un precedente IP (il 66% aveva ricevuto bortezomib) e il 76% dei pazienti aveva ricevuto un IMiD (il 42% aveva ricevuto lenalidomide). Al basale, il 32% dei pazienti era refrattario all'ultima linea di trattamento. Il trentatré percento (33%) dei pazienti era refrattario solo a un IMiD e il 28% era refrattario a lenalidomide. I pazienti refrattari a bortezomib sono stati esclusi dallo studio.

Con un follow-up mediano di 7,4 mesi, l'analisi primaria della PFS nello studio MMY3004 ha dimostrato un miglioramento nel braccio DVd rispetto al braccio Vd; la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio DVd ed era pari a 7,2 mesi nel braccio Vd (HR [IC 95%]: 0,39 [0,28; 0,53]; p-value <0,0001). I risultati di un'analisi aggiornata della PFS dopo un follow-up mediano di 50 mesi hanno continuato a evidenziare un miglioramento della PFS per i pazienti nel braccio DVd rispetto al braccio Vd. La PFS mediana era pari a 16,7 mesi nel braccio DVd e a 7,1 mesi nel braccio Vd (HR

[IC 95%]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-value <0,0001), corrispondente a una riduzione del 69% del rischio di progressione della malattia o di decesso nei pazienti trattati con DVd rispetto a Vd (vedere figura 7).

Figura 7: Curva Kaplan-Meier della PFS nello studio MMY3004



N. a rischio

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

Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY3004 sono presentati in tabella 16.

Tabella 16: Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY3004

Risposta basata sul numero di pazienti valutabili	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Risposta globale (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-value ^a	<0,0001	
Risposta completa stringente (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Risposta completa (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Risposta parziale molto buona (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Risposta parziale (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Tempo mediano alla risposta [mesi (range)]	0,9 (0,8-1,4)	1,6 (1,5-2,1)
Durata mediana della risposta [mesi (IC 95%)]	NS (11,5; NS)	7,9 (6,7; 11,3)
Tasso di negatività per MRD (IC 95%) ^b (%)	8,8 (5,6; 13,0)	1,2 (0,3; 3,5)
Odds ratio IC 95% ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
p-value ^d	0,0001	

DVd=daratumumab-bortezomib-desametasone; Vd=bortezomib-desametasone; MRD=malattia residua minima; IC=intervallo di confidenza; NS=non stimabile.

^a p-value derivato dal test del chi quadrato di Cochran Mantel-Haenszel.

^b Basato sulla popolazione Intent-to-treat sulla soglia pari a 10^{-5} .

^c È utilizzata una stima di Mantel-Haenszel dell'odds ratio comune. Un odds ratio >1 indica un vantaggio per il braccio DVd.

^d Il p-value è derivato dal test esatto di Fisher.

L'OS mediana non è stata raggiunta in entrambi i gruppi di trattamento. Con un follow-up mediano complessivo pari a 7,4 mesi (IC 95%: 0,0; 14,9), l'hazard ratio per l'OS è stato pari al 0,77 (IC 95%: 0,47;1,26; p=0,2975).

Elettrofisiologia cardiaca

Daratumumab, essendo una grande proteina, ha una bassa probabilità di interagire direttamente con i canali ionici. L'effetto di daratumumab sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio in aperto di 83 pazienti (studio GEN501) con mieloma multiplo recidivato e refrattario dopo infusioni di daratumumab (4 a 24 mg/kg). Modelli lineari di farmacocinetica-farmacodinamica ad effetti misti non hanno indicato un grande aumento nella media dell'intervallo QTcF interval (cioè più grande di 20 ms) alla C_{max} di daratumumab.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con DARZALEX in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con mieloma multiplo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei pazienti con mieloma multiplo l'esposizione a daratumumab in uno studio sulla monoterapia dopo la somministrazione della dose raccomandata di 1800 mg di formulazione sottocutanea di DARZALEX (ogni settimana per 8 settimane, a settimane alterne per 16 settimane, dopodiché una volta al mese) rispetto a 16 mg/kg di daratumumab per via endovenosa con lo stesso schema posologico, ha dimostrato non inferiorità per l'endpoint co-primario C_{trough} massima (giorno 1 del ciclo 3 prima della dose), con una $\pm DS$ media di $593 \pm 306 \mu\text{g/mL}$ rispetto a $522 \pm 226 \mu\text{g/mL}$ per daratumumab per via endovenosa, con un rapporto medio geometrico del 107,93% (IC al 90%: 95,74-121,67).

Nello studio di associazione AMY3001 la C_{trough} massima (giorno 1 pre-dose del ciclo 3) nei pazienti con amiloidosi AL era simile a quella nei pazienti con mieloma multiplo con una media $\pm DS$ di $597 \pm 232 \mu\text{g/mL}$ in seguito alla somministrazione raccomandata di 1800 mg di DARZALEX formulazione sottocutanea (settimanalmente per 8 settimane, bisettimanalmente per 16 settimane, mensilmente successivamente).

Dopo la dose raccomandata di 1800 mg di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea, le concentrazioni di picco (C_{max}) sono aumentate di 4,8 volte e l'esposizione totale ($AUC_{0-7 \text{ giorni}}$) è aumentata di 5,4 volte dalla prima all'ultima dose settimanale (8° dose). Le concentrazioni pre-dose (*trough*) massime per DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea sono state osservate tipicamente alla fine dei regimi posologici settimanali sia per la monoterapia sia per la terapia di associazione.

Nei pazienti con mieloma multiplo le concentrazioni pre-dose (*trough*) simulate dopo 6 dosi settimanali di 1800 mg di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea nella terapia di associazione sono risultate simili a quelle osservate con 1800 mg di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea in monoterapia.

Nei pazienti con mieloma multiplo l'esposizione a daratumumab in uno studio di associazione con pomalidomide e desametasone (studio MMY3013) era simile a quella in monoterapia, con la media di

C_{trough} massima (giorno 1 pre-dose del ciclo 3) \pm SD di 537 ± 277 $\mu\text{g/ml}$ in seguito alla somministrazione raccomandata di 1800 mg di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea (settimanalmente per 8 settimane, bisettimanalmente per 16 settimane, mensilmente successivamente).

Assorbimento e distribuzione

Nei pazienti con mieloma multiplo, alla dose raccomandata di 1800 mg, la biodisponibilità assoluta di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea è del 69%, con una velocità di assorbimento di $0,012 \text{ ora}^{-1}$ e concentrazioni di picco osservate dopo 70-72 ore (T_{max}). Nei pazienti con amiloidosi AL, alla dose raccomandata di 1800 mg, la biodisponibilità assoluta non è stata valutata, la costante del tasso di assorbimento era $0,77 \text{ giorno}^{-1}$ (8,31% CV) e i picchi di concentrazione si osservavano a 3 giorni.

Nei pazienti con mieloma multiplo il volume di distribuzione medio stimato previsto dal modello era di 5,25 L (36,9% CV) per il compartimento centrale e di 3,78 L per il compartimento periferico (V_2) con daratumumab in monoterapia, e la stima media del volume di distribuzione previsto dal modello per V_1 era 4,36 L (28,0% CV) e per V_2 era 2,80 L quando daratumumab era somministrato in associazione con pomalidomide e desametasone. Nei pazienti con amiloidosi AL il volume apparente di distribuzione stimato dal modello dopo somministrazione sottocutanea è 10,8 L (3,1 % CV). Questi risultati suggeriscono che daratumumab è localizzato principalmente nel sistema vascolare, con distribuzione limitata nel tessuto extravascolare.

Metabolismo ed eliminazione

Daratumumab evidenzia una farmacocinetica (PK) dipendente sia dalla concentrazione sia dal tempo, con un'eliminazione parallela lineare e non lineare (saturabile) caratteristica della clearance target-mediata. Nei pazienti con mieloma multiplo la clearance media stimata mediante il modello PK della popolazione di daratumumab è di 4,96 mL/h (58,7% CV) con daratumumab in monoterapia e 4,32 mL/h (43,5% CV) quando daratumumab era somministrato in associazione con pomalidomide e desametasone. Nei pazienti con amiloidosi AL, la clearance apparente dopo somministrazione sottocutanea è di 210 mL/die (4,1% CV). La media geometrica basata sul modello dell'emivita associata all'eliminazione lineare è di 20,4 giorni (22,4% CV) con daratumumab in monoterapia e di 19,7 giorni (15,3% CV) quando daratumumab era somministrato in associazione con pomalidomide e desametasone nei pazienti con mieloma multiplo e di 27,5 giorni (74,0% CV) nei pazienti con amiloidosi AL. Nei regimi di monoterapia e associazione, lo stato stazionario si ottiene dopo circa 5 mesi in ogni somministrazione di 4 settimane alla dose e con lo schema raccomandati (1800 mg; una volta alla settimana per 8 settimane, ogni 2 settimane per 16 settimane, dopodiché ogni 4 settimane).

È stata condotta un'analisi PK della popolazione utilizzando dati da studi sul mieloma multiplo con DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea in monoterapia e in terapia di associazione. Le esposizioni PK previste sono riassunte nella tabella 17.

Tabella 17: Esposizione a daratumumab in seguito a somministrazione della formulazione sottocutanea di DARZALEX (1800 mg) o di daratumumab per via endovenosa (16 mg/kg) in monoterapia in pazienti con mieloma multiplo

Parametri PK	Cicli	Daratumumab per via sottocutanea Mediana (5°; 95° percentile)	Daratumumab per via endovenosa Mediana (5°; 95° percentile)
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	Ciclo 1, 1 ^a dose settimanale	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	Ciclo 2, ultima dose settimanale (giorno 1 del ciclo 3 C_{trough})	563 (177; 1 063)	472 (144; 809)
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	Ciclo 1, 1 ^a dose settimanale	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	Ciclo 2, ultima dose settimanale	592 (234; 1 114)	688 (369; 1 061)
$AUC_{0-7 \text{ giorni}}$ ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{giorno}$)	Ciclo 1, 1 ^a dose settimanale	720 (293; 1 274)	1 187 (773; 1 619)
	Ciclo 2, ultima dose settimanale	4 017 (1 515; 7 564)	4 019 (1 740; 6 370)

Un'analisi di PK della popolazione che ha utilizzato i dati della terapia di associazione con DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea nei pazienti con amiloidosi AL è stata condotta sui dati provenienti da 211 pazienti. Alla dose raccomandata di 1800 mg, le concentrazioni previste di daratumumab erano leggermente superiori, ma generalmente all'interno dello stesso intervallo, rispetto a quelle dei pazienti con mieloma multiplo.

Tabella 18: Esposizione a daratumumab in seguito alla somministrazione di DARZALEX formulazione sottocutanea (1800 mg) in pazienti con amiloidosi AL

Parametri di PK	Cicli	Mediana (5°, 95° percentile) daratumumab per via sottocutanea
C _{trough} (µg/ml)	Ciclo 1, 1° dose settimanale	138 (86; 195)
	Ciclo 2, ultima dose settimanale (C _{trough} giorno 1 ciclo 3)	662 (315; 1037)
C _{max} (µg/ml)	Ciclo 1, 1° dose settimanale	151 (88; 226)
	Ciclo 2, ultima dose settimanale	729 (390; 1105)
AUC _{0-7 giorni} (µg/ml•die)	Ciclo 1, 1° dose settimanale	908 (482; 1365)
	Ciclo 2, ultima dose settimanale	4855 (2562; 7522)

Popolazioni speciali

Età e sesso

Sulla base delle analisi PK della popolazione in pazienti (33-92 anni) trattati in monoterapia o con varie terapie di associazione, l'età non ha evidenziato alcun effetto statisticamente significativo sulla PK di daratumumab. Non è necessaria alcuna personalizzazione per i pazienti in base all'età.

Il sesso ha evidenziato un effetto statisticamente significativo sui parametri di PK nei pazienti con mieloma multiplo ma non nei pazienti con amiloidosi AL. È stata osservata un'esposizione leggermente maggiore nelle donne rispetto agli uomini, ma la differenza di esposizione non è ritenuta clinicamente significativa. Non è necessaria alcuna personalizzazione per i pazienti sulla base del sesso.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali della formulazione sottocutanea di DARZALEX in pazienti con compromissione renale. Le analisi PK della popolazione sono state condotte in base ai dati preesistenti della funzionalità renale in pazienti con mieloma multiplo che ricevevano la formulazione sottocutanea di DARZALEX in monoterapia o in pazienti con mieloma multiplo o amiloidosi AL trattati con le varie terapie di associazione. Non sono state osservate differenze clinicamente importanti nell'esposizione a daratumumab tra i pazienti con compromissione renale e quelli con funzionalità normale.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali della formulazione sottocutanea di DARZALEX in pazienti con compromissione epatica.

Le analisi PK della popolazione sono state condotte in pazienti con mieloma multiplo trattati con la formulazione sottocutanea di DARZALEX in monoterapia o in pazienti con mieloma multiplo o amiloidosi AL trattati con varie terapie di associazione. Non sono state osservate differenze clinicamente importanti nell'esposizione a daratumumab tra pazienti con funzionalità epatica normale e compromissione epatica lieve. Pochissimi sono stati i pazienti con compromissione epatica moderata e severa, pertanto non è possibile trarre conclusioni significative per queste popolazioni.

Etnia

Sulla base delle analisi PK della popolazione in pazienti che hanno ricevuto la formulazione sottocutanea di DARZALEX in monoterapia o varie terapie di associazione, l'esposizione a daratumumab è risultata simile nelle varie etnie.

Peso corporeo

La somministrazione di una dose fissa di 1800 mg di formulazione sottocutanea di DARZALEX in monoterapia ha raggiunto un'esposizione adeguata in tutti i sottogruppi di peso corporeo. Nei pazienti con mieloma multiplo la C_{trough} media il giorno 1 del ciclo 3 nel sottogruppo di peso corporeo più basso (≤ 65 kg) era superiore del 60% e nel sottogruppo di peso più alto (> 85 kg) era inferiore del 12% rispetto al sottogruppo trattato con daratumumab per via endovenosa. In alcuni pazienti con peso corporeo > 120 kg è stata osservata un'esposizione inferiore, che potrebbe determinare un'efficacia inferiore. Tuttavia, questa osservazione è basata su un numero limitato di pazienti.

Nei pazienti con amiloidosi AL non sono state osservate differenze significative nella C_{trough} per i diversi pesi corporei.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati tossicologici derivano da studi con daratumumab in scimpanzé e con un surrogato dell'anticorpo anti-CD38 in scimmie cynomolgus. Non sono stati condotti test di tossicità cronica.

Non sono stati eseguiti studi su animali per stabilire il potenziale cancerogeno di daratumumab.

Non sono stati condotti studi negli animali per valutare i potenziali effetti di daratumumab sulla riproduzione e lo sviluppo o per determinare i potenziali effetti sulla fertilità maschile o femminile.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità, genotossicità o fertilità per la ialuronidasi umana ricombinante. Non sono stati osservati effetti sui tessuti riproduttivi e sulla funzione riproduttiva e nessuna esposizione sistemica alla ialuronidasi in scimmie che hanno ricevuto 22 000 U/kg/settimana per via sottocutanea (dose 12 volte superiore rispetto a quella umana) per 39 settimane. Dato che la ialuronidasi è una forma ricombinante della ialuronidasi umana endogena, non si prevedono cancerogenicità, mutagenesi o effetti sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20)

L-istidina

L-istidina cloridrato monoidrato

L-metionina

Polisorbato 20

Sorbitolo (E420)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere utilizzato con altri materiali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

1 anno.

Durante il periodo di validità, il prodotto nei flaconcini non forati può essere conservato a temperatura ambiente (≤ 30 °C) per un singolo periodo massimo di 24 ore. Dopo essere stato estratto dal frigorifero, il prodotto non deve essere riposto nuovamente in frigorifero (vedere paragrafo 6.6).

Siringa preparata

La stabilità chimica e fisica durante l'uso all'interno della siringa è stata dimostrata per 4 ore a temperatura ambiente fino a 30 °C e a luce ambiente. Dal punto di vista microbiologico, salvo il caso in cui il metodo di apertura escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, è responsabilità dell'utilizzatore il rispetto delle condizioni e dei tempi di conservazione del medicinale durante l'uso.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale aperto, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

15 ml di soluzione in un flaconcino di vetro di tipo 1 con tappo in elastomero e ghiera di alluminio con sigillo a strappo contenente 1800 mg di daratumumab. Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea è esclusivamente monouso ed è pronto per l'uso.

DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea deve essere una soluzione da trasparente a opalescente e da incolore a gialla. Non utilizzare la soluzione se sono visibili particelle opache, cambiamento di colore o altre particelle estranee.

DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea è compatibile con siringhe di polipropilene o polietilene; set per infusione sottocutanea di polipropilene, polietilene o polivinilclouro (PVC) e aghi di trasferimento e di iniezione di acciaio inossidabile.

Estrarre il flaconcino di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea dal frigorifero dove è conservato (2 °C-8 °C) e lasciarlo equilibrare a temperatura ambiente (15 °C-30 °C). Il flaconcino non forato può essere conservato a temperatura e luce ambiente per un massimo di 24 ore nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Tenere al riparo dalla luce solare diretta. Non agitare.

Preparare la siringa di somministrazione in condizioni asettiche controllate e convalidate. Dopo aver trasferito il contenuto del flaconcino nella siringa, conservare DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea per massimo 4 ore a temperatura e luce ambiente (vedere paragrafo 6.3).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1101/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Maggio 2016

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2022

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.