1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DARZALEX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 5-ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Daratumumab (20 mg Daratumumab pro ml).
Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält 400 mg Daratumumab (20 mg Daratumumab pro ml).

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper gegen das CD38-Antigen, hergestellt in einer Säugetier-Zelllinie (Ovarzellen des chinesischen Hamsters [*Chinese Hamster Ovary*]) durch rekombinante DNA-Technologie.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 5-ml-Durchstechflasche mit Infusionslösung enthält 273,3 mg Sorbitol (E 420).
Jede 20-ml-Durchstechflasche mit Infusionslösung enthält 1 093 mg Sorbitol (E 420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Die Lösung ist farblos bis gelb mit einem pH-Wert von 5,5 und einer Osmolalität von 310 bis 370 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

DARZALEX ist indiziert:

- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
- in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.
- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.
- als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

DARZALEX soll von medizinischem Fachpersonal angewendet werden; eine Ausrüstung zur Wiederbelebung soll verfügbar sein.

Um das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen (*infusion related reactions*, IRRs) unter Daratumumab zu reduzieren, sollen vor und nach der Infusion entsprechende Arzneimittel angewendet werden. Siehe unten „Empfohlene Begleitmedikationen", „Behandlung von infusionsbedingten Reaktionen" und Abschnitt 4.4.

Dosierung

Dosierungsschema in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Schema im 4-Wochen-Zyklus) und für die Monotherapie
Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg/kg Körpergewicht DARZALEX, die als intravenöse Infusion gemäß dem Dosierungsschema in Tabelle 1 anzuwenden ist.

Tabelle 1: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) und als Monotherapie

Wochen	**Schema**
Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
Wochen 9 bis 24[a]	alle zwei Wochen (insgesamt 8 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression[b]	alle vier Wochen

[a] Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet.
[b] Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet.

Dexamethason soll in einer Dosierung von 40 mg/Woche angewendet werden (oder in einer reduzierten Dosierung von 20 mg/Woche bei Patienten > 75 Jahre).

Zu Dosis und Schema der zusammen mit DARZALEX angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 und die entsprechenden Fachinformationen.

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (Schema im 6-Wochen-Zyklus)
Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg/kg Körpergewicht DARZALEX, die als intravenöse Infusion gemäß dem Dosierungsschema in Tabelle 2 anzuwenden ist.

Tabelle 2: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ([VMP]; Dosierungsschema im 6-Wochen-Zyklus)

Wochen	**Schema**
Wochen 1 bis 6	wöchentlich (insgesamt 6 Dosen)
Wochen 7 bis 54[a]	alle drei Wochen (insgesamt 16 Dosen)
Ab Woche 55 bis zur Krankheitsprogression[b]	alle vier Wochen

[a] Die erste Dosis des dreiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 7 angewendet.
[b] Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 55 angewendet.

Bortezomib wird im ersten 6-Wochen-Zyklus zweimal wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5 gegeben und anschließend über acht weitere 6-Wochen-Zyklen **einmal** wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5. Für Informationen zu VMP-Dosis und Dosierungsschema bei Gabe zusammen mit DARZALEX, siehe Abschnitt 5.1.

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (4-Wochen-Zyklus) für die Behandlung von neu diagnostizierten Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet sind
Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg/kg Körpergewicht DARZALEX, die als intravenöse Infusion gemäß dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 3 anzuwenden ist.

Tabelle 3: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([VTd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)

Behandlungsphase	Wochen	Schema
Induktion	Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
	Wochen 9 bis 16[a]	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)
Unterbrechung für Hochdosischemotherapie und ASZT		
Konsolidierung	Wochen 1 bis 8[b]	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)

[a] Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet.

[b] Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 1 nach Wiederaufnahme der Behandlung nach ASZT angewendet.

Dexamethason soll in einer Dosierung von 40 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 der Zyklen 1 und 2 sowie in einer Dosierung von 40 mg an den Tagen 1-2 und 20 mg an den darauffolgenden Dosierungstagen (Tage 8, 9, 15, 16) der Zyklen 3-4 angewendet werden. Dexamethason 20 mg soll an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 der Zyklen 5 und 6 angewendet werden.

Zu Dosis und Schema der zusammen mit DARZALEX angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 und die entsprechenden Fachinformationen.

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Schema im 3-Wochen-Zyklus)
Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg/kg Körpergewicht DARZALEX, die als intravenöse Infusion gemäß dem Dosierungsschema in Tabelle 4 anzuwenden ist.

Tabelle 4: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Vd) (Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus)

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 9	wöchentlich (insgesamt 9 Dosen)
Wochen 10 bis 24[a]	alle drei Wochen (insgesamt 5 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression[b]	alle vier Wochen

[a] Die erste Dosis des dreiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 10 angewendet.

[b] Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet.

Dexamethason soll in einer Dosierung von 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 der ersten 8 Behandlungszyklen mit Bortezomib oder in einer reduzierten Dosierung von 20 mg/Woche bei Patienten > 75 Jahre, Untergewicht (BMI < 18,5), schlecht eingestelltem Diabetes mellitus oder bei einer früheren Unverträglichkeit gegenüber einer Steroidtherapie angewendet werden.

Zu Dosis und Schema der zusammen mit DARZALEX angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 und die entsprechenden Fachinformationen.

Infusionsgeschwindigkeit
Nach der Verdünnung soll DARZALEX mit der in folgender Tabelle 5 angegebenen initialen Infusionsgeschwindigkeit intravenös angewendet werden. Die dort angegebene schrittweise Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit soll nur in Betracht gezogen werden, wenn keine infusionsbedingten Reaktionen auftreten.
Um die Anwendung zu erleichtern, kann die erste verordnete Dosis von 16 mg/kg in Woche 1 auf zwei aufeinanderfolgende Tage aufgeteilt werden, d. h. jeweils 8 mg/kg an Tag 1 und an Tag 2, siehe untenstehende Tabelle 5.

Tabelle 5: Infusionsgeschwindigkeit bei Anwendung von DARZALEX (16 mg/kg)

	Verdünnungs-volumen	Initiale Geschwindigkeit (erste Stunde)	Steigerung der Geschwindigkeit[a]	Maximale Geschwindigkeit
Infusion in Woche 1				
Option 1 (Infusion einer Einzeldosis)				
Woche 1, Tag 1 (16 mg/kg)	1 000 ml	50 ml/Stunde	stündlich 50 ml/Stunde	200 ml/Stunde
Option 2 (Infusion einer geteilten Dosis)				
Woche 1, Tag 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/Stunde	stündlich 50 ml/Stunde	200 ml/Stunde
Woche 1, Tag 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/Stunde	stündlich 50 ml/Stunde	200 ml/Stunde
Infusion in Woche 2 (16 mg/kg)[b]	500 ml	50 ml/Stunde	stündlich 50 ml/Stunde	200 ml/Stunde
Anschließende Infusionen (ab Woche 3, 16 mg/kg)[c]	500 ml	100 ml/Stunde	stündlich 50 ml/Stunde	200 ml/Stunde

[a] Eine schrittweise Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit soll nur vorgenommen werden, wenn keine infusionsbedingten Reaktionen auftreten.

[b] Ein Verdünnungsvolumen von 500 ml für die Dosis von 16 mg/kg soll nur verwendet werden, wenn in der vorherigen Woche keine IRRs aufgetreten sind. Anderenfalls ist ein Verdünnungsvolumen von 1 000 ml anzuwenden.

[c] Eine Änderung der initialen Infusionsgeschwindigkeit (100 ml/Stunde) bei den anschließenden Infusionen (d. h. ab Woche 3) soll nur vorgenommen werden, wenn während der vorherigen Infusion keine IRRs aufgetreten sind. Anderenfalls ist gemäß den in der Tabelle genannten Anweisungen für die Infusionsgeschwindigkeit in Woche 2 fortzufahren.

Behandlung von infusionsbedingten Reaktionen
Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen vor der Infusion von DARZALEX entsprechende Arzneimittel angewendet werden.

Bei IRRs muss unabhängig vom Schweregrad die Infusion von DARZALEX sofort unterbrochen und die Symptome behandelt werden.

Zur Behandlung von IRRs kann zudem eine Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit oder ein Abbruch der Behandlung mit DARZALEX erforderlich sein, wie im Folgenden beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

- Grad 1-2 (leicht bis mäßig): Sobald die IRR-Symptome abgeklungen sind, soll die Infusion mit nicht mehr als der Hälfte der Geschwindigkeit, bei der die IRR auftraten, fortgesetzt werden. Wenn es bei dem Patienten zu keinen weiteren IRR-Symptomen kommt, kann wieder eine Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit in klinisch angemessenen Schritten und Intervallen bis zu einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 200 ml/Stunde erfolgen (Tabelle 5).
- Grad 3 (schwer): Sobald die IRR-Symptome abgeklungen sind, kann der erneute Start der Infusion mit nicht mehr als der Hälfte der Geschwindigkeit, bei der die IRR auftraten, in Erwägung gezogen werden. Wenn es bei dem Patienten zu keinen weiteren Symptomen kommt, kann wieder eine Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit in angemessenen Schritten und Intervallen erfolgen (Tabelle 5). Das oben beschriebene Vorgehen soll im Falle eines Wiederauftretens von Symptomen Grad 3 wiederholt werden. Wenn eine IRR Grad 3 oder höher zum dritten Mal auftritt, muss DARZALEX dauerhaft abgesetzt werden.
- Grad 4 (lebensbedrohlich): Die Behandlung mit DARZALEX ist dauerhaft abzusetzen.

Versäumte Dosis
Wurde eine geplante Dosis von DARZALEX versäumt, soll die Dosis sobald wie möglich gegeben und das Dosierungsschema unter Beibehaltung des Behandlungsintervalls entsprechend angepasst werden.

Dosismodifikationen
Dosisreduktionen von DARZALEX werden nicht empfohlen. Eine verzögerte Anwendung kann erforderlich sein, damit sich im Falle einer hämatologischen Toxizität die Zellzahl im Blut erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.4). Für Informationen bezüglich der Arzneimittel, die in Kombination mit DARZALEX angewendet werden, siehe entsprechende Fachinformationen.

Empfohlene Begleitmedikationen

Arzneimittel vor der Infusion
Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen allen Patienten 1-3 Stunden vor jeder Infusion von DARZALEX folgende Arzneimittel gegeben werden:

- Corticosteroide (lang oder mittellang wirksam)
  - Monotherapie:
    100 mg Methylprednisolon oder Äquivalent, intravenös angewendet. Nach der zweiten Infusion kann die Dosis des Corticosteroids reduziert werden (60 mg orales oder intravenöses Methylprednisolon).
  - Kombinationstherapie:
    20 mg Dexamethason (oder Äquivalent), angewendet vor jeder Infusion von DARZALEX. Wenn Dexamethason das Corticosteroid des Hintergrundregimes ist, dient die Behandlungsdosis Dexamethason an DARZALEX-Infusionstagen stattdessen als Arzneimittel für die Prämedikation (siehe Abschnitt 5.1).
    Dexamethason wird vor der ersten Infusion von DARZALEX intravenös angewendet. Vor den anschließenden Infusionen kann eine orale Anwendung in Betracht gezogen werden. Zusätzliche Corticosteroide als Teil weiterer Hintergrundregime (z. B. Prednison) sollen an DARZALEX-Infusionstagen nicht eingenommen werden, wenn Patienten Dexamethason als Arzneimittel für die Prämedikation erhalten haben.
- Antipyretika (650 bis 1 000 mg orales Paracetamol).
- Antihistaminikum (25 bis 50 mg orales oder intravenöses Diphenhydramin oder Äquivalent).

Arzneimittel nach der Infusion
Um das Risiko verzögerter IRRs zu reduzieren, sollen nach der Infusion folgende Arzneimittel gegeben werden:

- Monotherapie:
  Am ersten und am zweiten Tag nach jeder Infusion (beginnend am Tag nach der Infusion) soll ein orales Corticosteroid (20 mg Methylprednisolon oder eine äquivalente Dosis eines mittellang oder lang wirksamen Corticosteroids entsprechend den lokalen Standards) angewendet werden.
- Kombinationstherapie:
  Die Anwendung von oralem Methylprednisolon in niedriger Dosis (≤ 20 mg) oder eines Äquivalents ist am Tag nach der Infusion von DARZALEX in Erwägung zu ziehen. Wenn jedoch am Tag nach der Infusion von DARZALEX ein Regime-spezifisches Corticosteroid (z. B. Dexamethason, Prednison) angewendet wird, ist eine weitere Postmedikation mit einem Corticosteroid möglicherweise nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Infusion die Anwendung kurz und lang wirksamer Bronchodilatatoren und inhalativer Corticosteroide in Betracht gezogen werden. Wenn bei diesen Patienten keine bedeutenden IRRs auftreten, können nach den ersten vier Infusionen die Inhalativa nach der Infusion nach Ermessen des Arztes abgesetzt werden.

Prophylaxe einer Herpes-zoster-Virusreaktivierung
Zur Prävention einer Herpes-zoster-Virusreaktivierung soll eine antivirale Prophylaxe in Erwägung gezogen werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine formalen Studien mit Daratumumab durchgeführt. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden keine formalen Studien mit Daratumumab durchgeführt. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen sind bei Patienten mit Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten
Dosisanpassungen werden für nicht erforderlich erachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von DARZALEX bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

DARZALEX ist zur intravenösen Anwendung. Es wird als intravenöse Infusion nach Verdünnung mit 9-mg/ml-Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9 %) angewendet. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

DARZALEX kann schwere IRRs verursachen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen können lebensbedrohlich sein und es wurden Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet.

Alle Patienten sollen während der gesamten Infusion auf IRRs überwacht werden. Bei Patienten, bei denen eine IRR beliebigen Grades auftritt, ist die Überwachung nach der Infusion so lange fortzusetzen, bis die Symptome abgeklungen sind.

In klinischen Studien wurden IRRs bei etwa der Hälfte aller mit DARZALEX behandelten Patienten berichtet.

Die IRRs traten am häufigsten bei der ersten Infusion auf und waren meistens vom Grad 1–2 (siehe Abschnitt 4.8). Vier Prozent aller Patienten hatten bei mehr als einer Infusion eine IRR. Zu schweren IRRs gehörten Bronchospasmus, Hypoxie, Dyspnoe, Hypertonie, Larynxödem, Lungenödem und okulare Nebenwirkungen (einschließlich chorioidaler Erguss, akute Myopie und akutes Winkelblockglaukom). Symptome waren überwiegend eine verstopfte Nase, Husten, Rachenreizung, Schüttelfrost, Erbrechen und Übelkeit. Weniger häufige Symptome waren keuchende Atmung, allergische Rhinitis, Fieber, Beschwerden im Brustraum, Juckreiz, Hypotonie und verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.8).

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen Patienten vor der Behandlung mit DARZALEX eine Prämedikation mit Antihistaminika, Antipyretika und Corticosteroiden erhalten. Bei IRRs jeden Schweregrades soll die Infusion von DARZALEX unterbrochen werden und bei Bedarf sollen IRRs medikamentös behandelt und unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Bei Patienten mit IRRs vom Grad 1, 2 oder 3 soll die Infusionsgeschwindigkeit bei Fortführung der Infusion reduziert werden. Tritt eine anaphylaktische Reaktion oder eine lebensbedrohliche (Grad 4) Infusionsreaktion auf, ist umgehend eine entsprechende Notfall-Reanimation einzuleiten. Die Behandlung mit DARZALEX ist umgehend und dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Um das Risiko verzögerter IRRs zu reduzieren, sollen bei allen Patienten nach DARZALEX-Infusionen orale Corticosteroide angewendet werden. Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Infusion eine Anwendung entsprechender Arzneimittel (z. B. inhalative Corticosteroide, kurz und lang wirksame Bronchodilatatoren) in Erwägung gezogen werden, um möglicherweise auftretende respiratorische Komplikationen zu beherrschen. Im Falle eines Auftretens von okularen Symptomen ist die DARZALEX-Infusion zu unterbrechen und vor der Fortführung der DARZALEX-Behandlung eine sofortige augenärztliche Untersuchung durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2).

Neutropenie/Thrombozytopenie

DARZALEX kann eine Neutropenie und Thrombozytopenie, die durch die in Kombination mit DARZALEX angewendeten Arzneimittel induziert werden, verstärken (siehe Abschnitt 4.8).
Das gesamte Blutbild soll während der Behandlung gemäß der Fachinformationen für die in Kombination mit DARZALEX angewendeten Arzneimittel regelmäßig kontrolliert werden. Patienten mit einer Neutropenie sollen auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden. Eine verzögerte Anwendung von DARZALEX kann erforderlich sein, damit sich die Zellzahl im Blut erhöhen kann. Eine Dosisreduktion von DARZALEX wird nicht empfohlen. Unterstützende Maßnahmen mit Transfusionen oder Wachstumsfaktoren sind in Erwägung zu ziehen.

Infektionen

DARZALEX kann schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen verursachen (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollen vor und während der Behandlung mit DARZALEX engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Eine antimikrobielle Prophylaxe gemäß den Behandlungsleitlinien soll vor, während oder nach der Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Interferenz mit indirektem Antiglobulin-Test (Indirekter Coombs-Test)

Daratumumab bindet an CD38, das sich in geringer Konzentration auf Erythrozyten befindet. Das kann zu einem positiven indirekten Coombs-Test führen. Ein durch Daratumumab beeinflusster indirekter Coombs-Test kann bis zu 6 Monate nach der letzten Infusion von Daratumumab positiv ausfallen. Es ist zu berücksichtigen, dass an Erythrozyten gebundenes Daratumumab die Erkennung von Antikörpern gegen Minor-Antigene im Serum von Patienten maskieren kann. Die Bestimmung der Blutgruppe und des Rhesusfaktors von Patienten sind nicht beeinflusst.

Vor Beginn der Behandlung mit Daratumumab sollten Patienten typisiert und gescreent werden. Eine Phänotypisierung kann vor Beginn der Behandlung gemäß den lokalen Standards in Betracht gezogen werden. Eine Genotypisierung der Erythrozyten wird durch Daratumumab nicht beeinflusst und kann jederzeit durchgeführt werden.

Bei einer geplanten Transfusion sind die Bluttransfusionszentren über diese Interferenz mit indirekten Antiglobulin-Tests zu informieren (siehe Abschnitt 4.5). Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, können ungekreuzte AB0/Rh(D)-kompatible Erythrozytenkonzentrate gemäß den Standards der Blutbanken gegeben werden.

Interferenz mit der Bestimmung der kompletten Remission

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgGκ-Antikörper, der sowohl durch Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) als auch durch Immunfixations-Assays (IFE) detektiert werden kann; diese Methoden werden zur klinischen Überwachung des endogenen M-Proteins angewendet (siehe Abschnitt 4.5). Diese Interferenz kann eine Bestimmung des vollständigen Ansprechens und der Krankheitsprogression bei einigen Patienten mit IgGκ-Myelomprotein beeinflussen.

Hepatitis-B-Virus(HBV)-Reaktivierung

Bei Patienten, die DARZALEX erhielten, wurde über Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet, einige davon tödlich. Der HBV-Status soll bei allen Patienten vor Einleitung der Behandlung mit DARZALEX bestimmt werden.
Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie sollen während der Behandlung mit DARZALEX und für mindestens sechs Monate danach auf klinische Anzeichen und Laborparameter, die auf eine HBV-Reaktivierung hindeuten, kontrolliert werden. Die Patienten sollen in Übereinstimmung mit den medizinischen Leitlinien behandelt werden. Wenn klinisch notwendig, soll die Konsultation eines Hepatitis-Spezialisten in Betracht gezogen werden.
Bei Patienten, die unter DARZALEX eine HBV-Reaktivierung entwickeln, soll die Behandlung mit DARZALEX unterbrochen und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Eine Wiederaufnahme der DARZALEX-Behandlung bei Patienten, bei denen die HBV-Reaktivierung unter ausreichender Kontrolle ist, soll mit in der Behandlung von Hepatitis B erfahrenen Ärzten besprochen werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol (E 420). Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Eine renale Ausscheidung und eine enzymatische Metabolisierung in der Leber von intaktem Daratumumab als monoklonaler IgG1κ-Antikörper sind wahrscheinlich keine wesentlichen Eliminationswege. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Elimination von Daratumumab beeinträchtigen. Wegen der hohen Affinität zu einem spezifischen Epitop auf CD38 ist nicht davon auszugehen, dass Daratumumab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme verändert.

Klinische pharmakokinetische Untersuchungen von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid, Bortezomib und Dexamethason ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Daratumumab und diesen niedermolekularen Arzneimitteln.

Interferenz mit indirektem Antiglobulin-Test (Coombs-Test)

Daratumumab bindet an CD38 auf Erythrozyten und beeinflusst Kompatibilitätstests, einschließlich Antikörperscreening und Kreuzproben (siehe Abschnitt 4.4). Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz durch Daratumumab umfassen die Behandlung der Test-Erythrozyten mit Dithiothreitol (DTT), um die Bindung von Daratumumab zu verhindern, oder andere lokal validierte Methoden. Da das Kell-Blutgruppensystem auch gegen eine DTT-Behandlung empfindlich ist, sollen Kell-negative Einheiten zugeführt werden, nachdem Alloantikörper mithilfe DTT-behandelter Erythrozyten ausgeschlossen oder identifiziert wurden. Alternativ kann auch eine Phänotypisierung oder eine Genotypisierung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Interferenz mit Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) und Immunfixations-Assays (IFE)

Daratumumab kann durch Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) und Immunfixations-Assays (IFE) detektiert werden; diese Methoden werden zur Überwachung krankheitsbedingter monoklonaler Immunglobuline (M-Protein) angewendet. Dies kann zu falsch positiven Ergebnissen der SPE und IFE-Assays bei Patienten mit IgGκ-Myelomprotein führen, was die initiale Bewertung des vollständigen Ansprechens nach den Kriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG) beeinflusst. Bei Patienten mit persistierendem, sehr gutem partiellen Ansprechen, bei denen eine Interferenz mit Daratumumab vermutet wird, ist die Anwendung eines validierten Daratumumab-spezifischen IFE-Assays in Erwägung zu ziehen, um Daratumumab von endogenem M-Protein im Patientenserum zu unterscheiden und somit die Bestimmung eines vollständigen Ansprechens zu ermöglichen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Daratumumab und bis 3 Monate nach Beenden der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Daratumumab bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von DARZALEX während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Daratumumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht.
Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit DARZALEX verzichtet werden soll / die Behandlung mit DARZALEX zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu potentiellen Auswirkungen von Daratumumab auf die Fertilität bei Männern oder Frauen vor (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

DARZALEX hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch wurde bei Patienten, die Daratumumab erhielten, über Ermüdung/Fatigue berichtet. Dies ist beim Fahren oder beim Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen aller Grade (≥ 20 % der Patienten) waren IRRs, Ermüdung/Fatigue, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Fieber, Dyspnoe, Husten, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, periphere Ödeme, Asthenie, periphere Neuropathie, Infektion der oberen Atemwege, muskuloskelettaler Schmerz und COVID-19. Schwerwiegende Nebenwirkungen waren Sepsis, Pneumonie, Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, Lungenödem, Fieber, Dehydratation, Diarrhö, Vorhofflimmern und Synkope.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 6 fasst die Nebenwirkungen bei Patienten zusammen, die DARZALEX erhielten. Die Daten stammen von 2 066 Patienten mit multiplem Myelom, die mit DARZALEX
(16 mg/kg Körpergewicht) behandelt wurden, darunter 1 910 Patienten, die DARZALEX in

Kombination mit einem Hintergrundregime erhielten und 156 Patienten, die DARZALEX als Monotherapie erhielten. Nebenwirkungen nach Markteinführung sind ebenfalls berücksichtigt.

In der Studie MMY3006 war die Anzahl der gesammelten CD34+-Zellen im D-VTd-Arm im Vergleich zum VTd-Arm numerisch niedriger (Median: D-VTd: 6,3 x 10^6/kg; VTd 8,9 x 10^6/kg). Bei Patienten mit abgeschlossener Mobilisierung erhielten mehr Patienten im D-VTd-Arm Plerixafor als im VTd-Arm (D-VTd:21,7 %; VTd: 7,9 %). Die Raten des Anwachsens der Stammzellen (*Engraftment*) und der hämatopoetischen Rekonstitution waren bei den transplantierten Patienten in den Armen D-VTd und VTd ähnlich (D-VTd: 99,8 %; VTd: 99,6 %; gemessen anhand der Erholung von Neutrophilen > 0,5 x 10^9/l, Leukozyten > 1,0 x 10^9/l und Thrombozyten > 50 x 10^9/l ohne Transfusion).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000) und sehr selten (< 1/10 000). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 6: Nebenwirkungen bei Patienten mit multiplem Myelom, die mit DARZALEX 16 mg/kg Körpergewicht behandelt wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit	Inzidenz (%)	
			Alle Grade	Grad 3-4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege[a]	Sehr häufig	46	4
	COVID-19[a,d]		23	6
	Pneumonie[a]		19	11
	Bronchitis[a]		17	2
	Harnwegsinfektion	Häufig	8	1
	Sepsis[a]		4	4
	Zytomegalievirus-Infektion[a]		1	< 1*
	Hepatitis-B-Virus-Reaktivierung[b]	Gelegentlich	-	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie[a]	Sehr häufig	44	39
	Thrombozytopenie[a]		31	19
	Anämie[a]		27	12
	Lymphopenie[a]		14	11
	Leukopenie[a]		12	6
Erkrankungen des Immunsystems	Hypogammaglobulinämie[a]	Häufig	3	< 1*
	Anaphylaktische Reaktion[b]	Selten	-	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Sehr häufig	12	1
	Hypokaliämie[a]		10	3
	Hyperglykämie	Häufig	7	3
	Hypokalzämie		6	1
	Dehydratation		3	1*
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Sehr häufig	16	1*
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere Neuropathie[a]	Sehr häufig	35	4
	Kopfschmerzen		12	< 1*
	Parästhesie		11	< 1
	Schwindelgefühl		10	< 1*
	Synkope	Häufig	2	2*
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern	Häufig	4	1

Tabelle 6: Nebenwirkungen bei Patienten mit multiplem Myelom, die mit DARZALEX 16 mg/kg Körpergewicht behandelt wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit	Inzidenz (%)	
			Alle Grade	Grad 3-4
Gefäßerkrankungen	Hypertonie[a]	Sehr häufig	10	5
	Hypotonie[a]	Häufig	7	1*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten[a]	Sehr häufig	25	< 1*
	Dyspnoe[a]		21	3
	Lungenödem[a]	Häufig	1	< 1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation	Sehr häufig	33	1
	Diarrhö		32	4
	Übelkeit		26	2*
	Erbrechen		16	1*
	Abdominalschmerz[a]		16	1
	Pankreatitis[a]	Häufig	1	1
Erkankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	Sehr häufig	13	1*
	Pruritus	Häufig	7	< 1*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskuloskelettaler Schmerz[a, e]	Sehr häufig	37	4
	Arthralgie		14	1
	Muskelspasmen		14	< 1*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem[a]	Sehr häufig	27	1
	Ermüdung/Fatigue		26	4
	Fieber		23	2
	Asthenie		21	2
	Schüttelfrost	Häufig	9	< 1*
Untersuchungen	Gewicht erniedrigt	Häufig	9	1*
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Infusionsbedingte Reaktion[c]	Sehr häufig	40	4

* Kein Grad 4.

[a] Gibt eine Gruppierung von Begriffen an.

[b] Nebenwirkung nach Markteinführung.

[c] Infusionsbedingte Reaktion schließt Begriffe ein, die von Prüfärzten als infusionsbedingt definiert wurden, siehe unten.

[d] Die Inzidenz basiert auf einer Untergruppe von Patienten, die am oder nach dem 1. Februar 2020 (dem Beginn der COVID-19-Pandemie) mindestens eine Dosis der Studienbehandlung im Rahmen der Studien MMY3003, MMY3006, MMY3008 und MMY3013 erhalten haben, sowie auf allen mit Daratumumab behandelten Patienten der Studien MMY3014, MMY3019 und SMM3001 (N = 1 177).

[e] Muskuloskelettaler Schmerz schließt Rückenschmerzen, Flankenschmerzen, Leistenschmerzen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, muskuloskelettale Steifigkeit, Myalgie, Nackenschmerzen, Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs und Schmerzen in einer Extremität ein.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen (IRRs)
In klinischen Studien (Monotherapie und Kombinationstherapien; n = 2 066) betrug die Inzidenz für IRRs aller Grade 37 % bei der ersten Infusion von DARZALEX (16 mg/kg, Woche 1), 2 % bei der Infusion in Woche 2 und insgesamt 6 % bei anschließenden Infusionen. Weniger als 1 % der Patienten hatte bei der Infusion in Woche 2 oder anschließenden Infusionen eine IRR Grad 3/4.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Reaktion betrug 1,5 Stunden (Bereich: 0 bis 72,8 Stunden). Die Häufigkeit von Unterbrechungen/Anpassungen der Infusion aufgrund von Reaktionen lag bei 36 %. Die mediane Infusionsdauer bei 16 mg/kg der Infusionen in der 1. Woche, 2. Woche und der anschließenden Infusionen betrug etwa 7, 4 bzw. 3 Stunden.
Schwere IRRs waren Bronchospasmus, Dyspnoe, Larynxödem, Lungenödem, okulare Nebenwirkungen (einschließlich chorioidaler Erguss, akute Myopie und akutes Winkelblockglaukom), Hypoxie und Hypertonie. Andere IRRs umfassten eine verstopfte Nase, Husten, Schüttelfrost, Rachenreizung, verschwommenes Sehen, Erbrechen und Übelkeit (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einer Unterbrechung der DARZALEX-Anwendung in der ASZT-Situation (Studie MMY3006) über einen Median von 3,75 Monaten (Bereich: 2,4 bis 6,9) betrug die Inzidenz von IRRs bei Wiedereinleitung von DARZALEX 11 % bei der ersten Infusion nach ASZT. Die Infusionsrate/das Verdünnungsvolumen, die bei der Wiedereinleitung verwendet wurden, waren diejenigen, die für die letzte DARZALEX-Infusion vor der Unterbrechung wegen ASZT verwendet wurden. Die bei der Wiedereinleitung von DARZALEX nach ASZT auftretenden IRRs stimmten in Bezug auf Symptome und Schweregrad (Grade 3/4: < 1 %) mit denen in früheren Studien in Woche 2 oder nachfolgenden Infusionen berichteten überein.

In der Studie MMY1001 wurde den Patienten, die eine Daratumumab-Kombinationstherapie erhielten (n = 97), die erste Dosis von 16 mg/kg Daratumumab in Woche 1 aufgeteilt über zwei Tage gegeben, d. h. jeweils 8 mg/kg an Tag 1 und an Tag 2. Die Inzidenz IRRs aller Grade betrug 42 %, wobei 36 % der Patienten an Tag 1 von Woche 1 IRRs zeigten, 4 % der Patienten an Tag 2 von Woche 1 und 8 % bei den anschließenden Infusionen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Reaktion betrug 1,8 Stunden (Bereich: 0,1 bis 5,4 Stunden). Die Häufigkeit von Unterbrechungen der Infusion aufgrund von Reaktionen lag bei 30 %. Die mediane Infusionsdauer betrug 4,2 Stunden in Woche 1-Tag 1; 4,2 Stunden in Woche 1-Tag 2 und 3,4 Stunden bei den anschließenden Infusionen.

Infektionen
Bei Patienten in den DARZALEX-Kombinationsstudien wurden Infektionen Grad 3 oder 4 wie folgt berichtet:
Studien mit rezidivierten/refraktären Patienten: DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 28 %, Rd: 23 %; DPd: 28 %
Studien mit neu diagnostizierten Patienten: D-VMP: 23 %, VMP: 15 %; DRd: 32 %, Rd: 23 %; D-VTd: 22 %, VTd: 20 %.
Pneumonie war in allen Studien die am häufigsten berichtete schwere Infektion (Grad 3 oder 4). In aktiv kontrollierten Studien kam es bei 1-4 % der Patienten zu einem Therapieabbruch aufgrund von Infektionen. Tödlich verlaufene Infektionen waren hauptsächlich die Folge einer Pneumonie oder Sepsis.

Bei Patienten, die eine DARZALEX-Kombinationstherapie erhielten, wurden tödliche Infektionen (Grad 5) wie folgt berichtet:
Studien mit rezidivierten/refraktären Patienten: DVd: 1 %, Vd: 2 %; DRd: 2 %, Rd: 1 %; DPd: 2 %
Studien mit neu diagnostizierten Patienten: D-VMP: 1 %, VMP: 1 %; DRd: 2 %, Rd: 2 %; DVTd: 0 %, VTd: 0 %.
Legende: D = Daratumumab; Vd = Bortezomib-Dexamethason; Rd = Lenalidomid-Dexamethason; Pd = Pomalidomid-Dexamethason; VMP = Bortezomib-Melphalan-Prednison; VTd = Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Hämolyse
Es besteht ein theoretisches Risiko für eine Hämolyse. Eine kontinuierliche Überwachung dieses möglichen Sicherheitssignals wird in klinischen Studien und in verfügbaren Sicherheitsdaten nach Marktzulassung erfolgen.

Andere besondere Patientengruppen

Die Phase-III-Studie MMY3007 bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet waren, verglich die Behandlung mit D-VMP versus VMP. Das Sicherheitsprofil in der Subgruppe von Patienten mit einem ECOG-Score (*Eastern Cooperative Oncology Group*) von 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) entsprach den Ergebnissen der Gesamtpopulation (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten
Von den 2 459 Patienten, die DARZALEX in der empfohlenen Dosis erhielten, waren 38 % zwischen 65 und 75 Jahre alt, und 15 % waren 75 Jahre oder älter. Insgesamt wurden aufgrund des Alters keine Unterschiede in der Wirksamkeit beobachtet. Die Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen war bei älteren Patienten höher als bei jüngeren Patienten. Bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom (n = 1 213) waren die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die bei älteren Patienten häufiger auftraten (≥ 65 Jahre), Pneumonie und Sepsis. Bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind (n = 710), war Pneumonie die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung, die häufiger bei älteren Patienten auftrat (≥ 75 Jahre).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon +49 6103 77 0, Telefax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Erfahrungen aus klinischen Studien zu Überdosierungen liegen nicht vor. In einer klinischen Studie wurden Dosen von bis zu 24 mg/kg Körpergewicht intravenös angewendet.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung von Daratumumab. Im Falle einer Überdosierung soll der Patient auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht und umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FC01.

Wirkmechanismus

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper (*monoclonal antibody*, mAb), der an das CD38-Protein bindet, das in hoher Konzentration auf der Oberfläche der Tumorzellen des

multiplen Myeloms sowie in unterschiedlichen Konzentrationen auf anderen Zelltypen und Geweben exprimiert wird. Das CD38-Protein hat verschiedene Funktionen, wie z. B. rezeptorvermittelte Adhäsion, Signalübertragung und enzymatische Aktivität.

Es wurde nachgewiesen, dass Daratumumab das *in vivo*-Wachstum von CD38-exprimierenden Tumorzellen stark hemmt. Basierend auf *in vitro*-Studien nutzt Daratumumab möglicherweise verschiedene Effektorfunktionen, was zum immunvermittelten Tumorzelltod führt. Diese Studien weisen darauf hin, dass Daratumumab bei malignen Erkrankungen, die CD38 exprimieren, die Tumorzelllyse durch komplementabhängige Zytotoxizität, antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität und antikörperabhängige zelluläre Phagozytose induzieren kann. Ein Teil der myeloiden Suppressorzellen (CD38+MDSCs), der regulatorischen T-Zellen (CD38+T_{regs}) und der B-Zellen (CD38+B_{regs}) nahm unter der Daratumumab-vermittelten Zelllyse ab. Von T-Zellen (CD3+, CD4+ und CD8+) ist ebenfalls bekannt, dass sie abhängig von Entwicklungsstadium und Aktivierungsgrad CD38 exprimieren. Während der Behandlung mit Daratumumab wurde eine signifikante Zunahme der absoluten Zahlen der CD4+- und CD8+-T-Zellen und des Prozentsatzes der Lymphozyten im peripheren Vollblut und im Knochenmark beobachtet. Darüber hinaus wurde durch DNA-Sequenzierung des T-Zellrezeptors nachgewiesen, dass die T-Zell-Klonalität während der Behandlung mit Daratumumab erhöht war, was auf immunmodulatorische Effekte hinweist, die möglicherweise zum klinischen Ansprechen beitragen.

Daratumumab löste *in vitro* nach Fc-vermittelter Vernetzung Apoptose aus. Darüber hinaus modulierte Daratumumab die enzymatische Aktivität von CD38 durch Hemmung der Cyclaseaktivität und Stimulierung der Hydrolaseaktivität. Die klinische Bedeutung dieser *in vitro* beobachteten Effekte und deren Auswirkungen auf das Tumorwachstum sind nicht vollständig geklärt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Natürliche-Killer(NK)- und T-Zellzahl
Es ist bekannt, dass NK-Zellen CD38 in hohem Maße exprimieren und für die durch Daratumumab vermittelte Zelllyse empfänglich sind. Während der Behandlung mit Daratumumab wurde eine Abnahme der absoluten Zellzahlen und des Prozentsatzes der Gesamt-NK-Zellen (CD16+CD56+) sowie der aktivierten NK-Zellen (CD16+$CD56^{dim}$) im peripheren Gesamtblut und im Knochenmark beobachtet. Zwischen den Ausgangswerten der NK-Zellen und dem klinischen Ansprechen bestand jedoch kein Zusammenhang.

Immunogenität

Weniger als 1 % der Patienten, die in klinischen Studien mit intravenösem Daratumumab behandelt wurden, entwickelten therapiebedingt Anti-Daratumumab-Antikörper.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

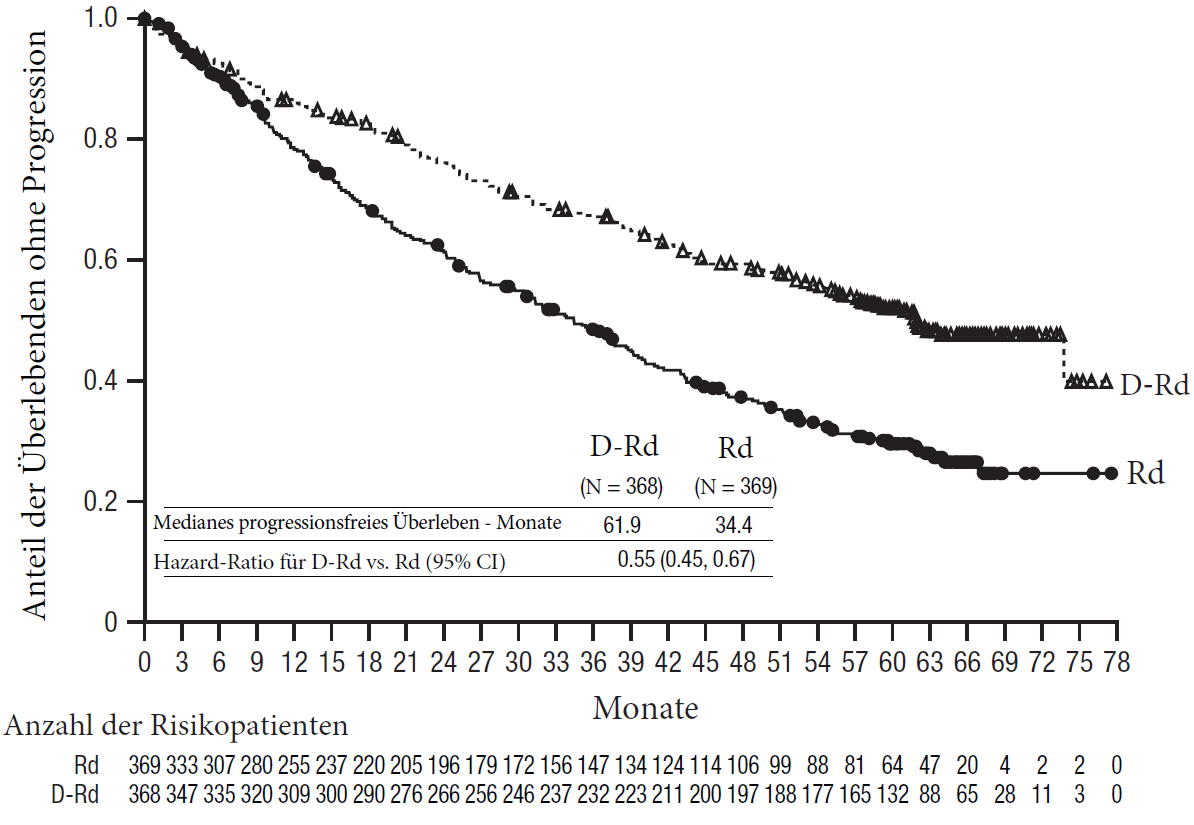
Neu diagnostiziertes multiples Myelom
Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind
In der Studie MMY3008, einer offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie, wurde die Behandlung mit DARZALEX 16 mg/kg Körpergewicht in Kombination mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (DRd) mit der Behandlung mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (Rd) bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom verglichen. Lenalidomid (25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1–21 innerhalb der sich wiederholenden 28-Tage[4-Wochen]-Zyklen) wurde mit niedrig dosiertem oral oder intravenös angewendetem Dexamethason in einer Dosis von 40 mg/Woche (oder in einer reduzierten Dosis von 20 mg/Woche bei Patienten > 75 Jahre oder mit einem *Body Mass Index* [BMI] < 18,5) gegeben. An den Tagen der

DARZALEX-Infusion wurde die Dexamethason-Dosis als Prämedikation vor der Infusion gegeben. Dosisanpassungen von Lenalidomid und Dexamethason wurden gemäß den Fachinformationen der Hersteller vorgenommen. Die Behandlung wurde in beiden Armen bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Insgesamt wurden 737 Patienten randomisiert, wobei 368 Patienten dem DRd-Arm und 369 Patienten dem Rd-Arm zugeordnet wurden. Zu Studienbeginn waren die demografischen und Krankheitscharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Das mediane Alter betrug 73 Jahre (Bereich: 45-90), wobei 44 % der Patienten ≥ 75 Jahre alt waren. Die meisten waren Kaukasier (92 %), Männer (52 %), 34 % hatten einen ECOG-Score von 0; 49,5 % hatten einen ECOG-Score von 1 und 17 % hatten einen ECOG-Score von ≥ 2. Siebenundzwanzig Prozent hatten ein Myelom im ISS-Stadium (internationales System zur Stadieneinteilung, *International Staging System*) I, 43 % im ISS-Stadium II und 29 % im ISS-Stadium III. Die Wirksamkeit wurde anhand des progressionsfreien Überlebens (*Progression Free Survival*, PFS) nach den Kriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG) und des allgemeinen Überlebens (*Overall Survival*, OS) bewertet.

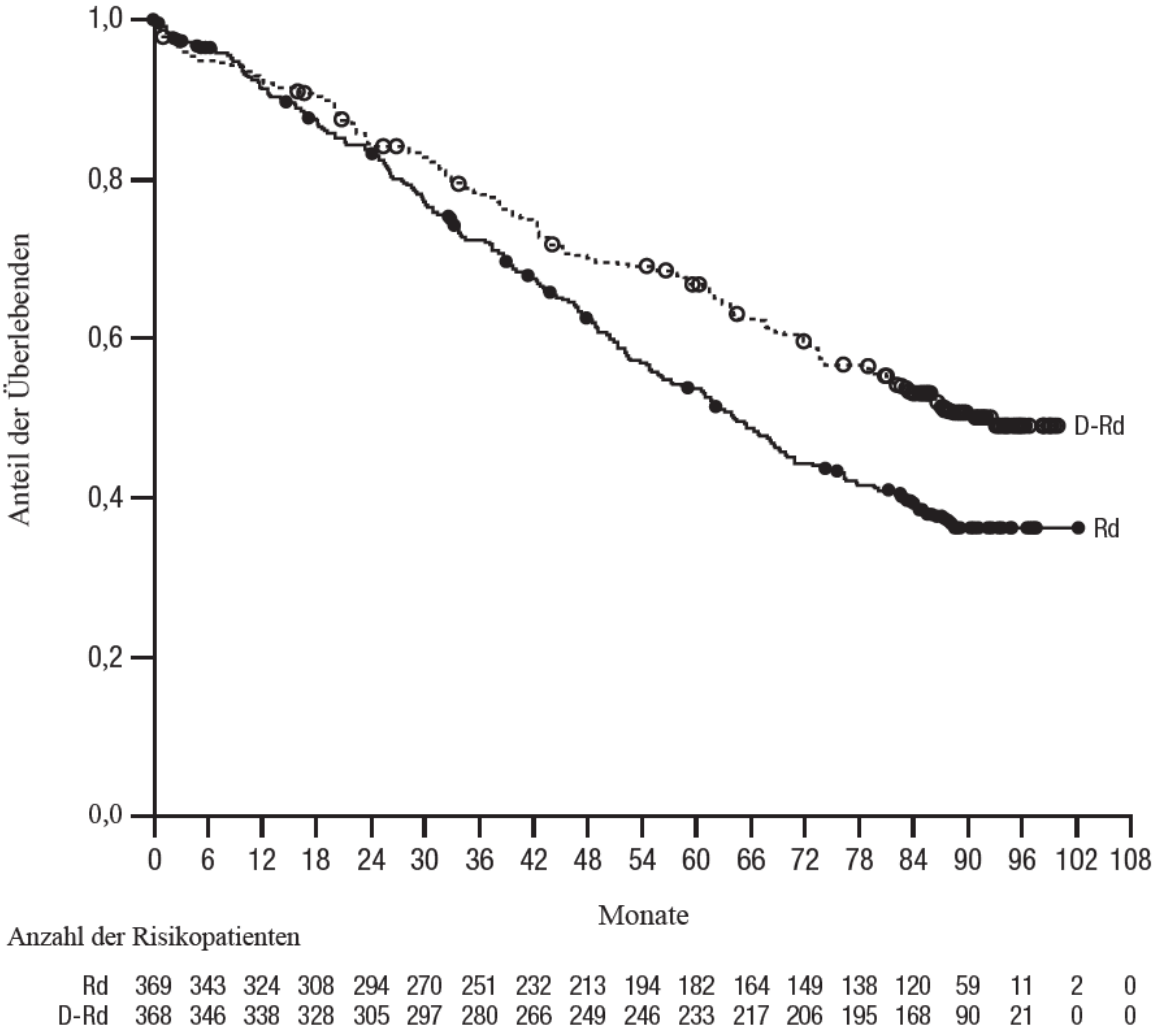
Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28 Monaten zeigte die primäre Analyse des PFS in der Studie MMY3008 eine Verbesserung im DRd-Arm im Vergleich zum Rd-Arm. Das mediane PFS wurde im DRd-Arm nicht erreicht und betrug 31,9 Monate im Rd-Arm (*Hazard-Ratio* [HR] = 0,56; 95 % CI: 0,43; 0,73; p < 0,0001). Dies ist gleichbedeutend mit einer 44 %igen Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes bei Patienten mit DRd. Die Ergebnisse einer aktualisierten PFS-Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 64 Monaten zeigten weiterhin eine Verbesserung des PFS bei Patienten im DRd-Arm im Vergleich zum Rd-Arm. Das mediane PFS betrug 61,9 Monate im DRd-Arm und 34,4 Monate im Rd-Arm (HR = 0,55; 95 % CI: 0,45; 0,67).

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Studie MMY3008



Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 56 Monaten zeigte DRd einen OS-Vorteil gegenüber dem Rd-Arm (HR = 0,68; 95 % CI: 0,53; 0,86; p = 0,0013). Die Ergebnisse einer aktualisierten OS-Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 89 Monaten zeigten weiterhin eine Verbesserung des OS für Patienten im DRd-Arm im Vergleich zum Rd-Arm. Das mediane OS im DRd-Arm betrug 90,3 Monate und 64,1 Monate im Rd-Arm (HR = 0,67; 95 % CI: 0,55; 0,82).

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des OS in Studie MMY3008



Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3008 sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3008[a]

	DRd (n = 368)	**Rd (n = 369)**
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)[a]	342 (92,9 %)	300 (81,3 %)
p-Wert[b]	< 0,0001	
Stringentes komplettes Ansprechen (*stringent Complete Response*, sCR)	112 (30,4 %)	46 (12,5 %)
Komplettes Ansprechen (*Complete Response*, CR)	63 (17,1 %)	46 (12,5 %)

Tabelle 7: Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3008[a]

	DRd (n = 368)	**Rd (n = 369)**
Sehr gutes partielles Ansprechen (*Very Good Partial Response*, VGPR)	117 (31,8 %)	104 (28,2 %)
Partielles Ansprechen (*Partial Response*, PR)	50 (13,6 %)	104 (28,2 %)
CR oder besser (sCR + CR)	175 (47,6 %)	92 (24,9 %)
p-Wert[b]	< 0,0001	
VGPR oder besser (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3 %)	196 (53,1 %)
p-Wert[b]	< 0,0001	
MRD-Negativitätsrate[a, c] n (%)	89 (24,2 %)	27 (7,3 %)
95 % CI (%)	(19,9 %; 28,9 %)	(4,9 %; 10,5 %)
Odds Ratio mit 95 % CI[d]	4,04 (2,55; 6,39)	
p-Wert[e]	< 0,0001	

DRd = Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; Rd = Lenalidomid-Dexamethason; MRD = minimale Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*); CI = Konfidenzintervall (*Confidence Interval*).

[a] Basierend auf der *Intent-to-Treat*-Population.

[b] p-Wert berechnet mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

[c] Basierend auf einem Grenzwert von 10^{-5}.

[d] Anwendung einer Mantel-Haenszel-Schätzung der *Odds Ratio* für unstratifizierte Tabellen. Eine *Odds Ratio* > 1 weist auf einen Vorteil für DRd hin.

[e] p-Wert mittels exaktem Test nach Fisher.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen bei Respondern betrug 1,05 Monate (Bereich: 0,2 bis 12,1 Monate) in der DRd-Gruppe und 1,05 Monate (Bereich: 0,3 bis 15,3 Monate) in der Rd-Gruppe. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde in der DRd-Gruppe nicht erreicht und betrug 34,7 Monate (95 % CI: 30,8; nicht bestimmbar) in der Rd-Gruppe.

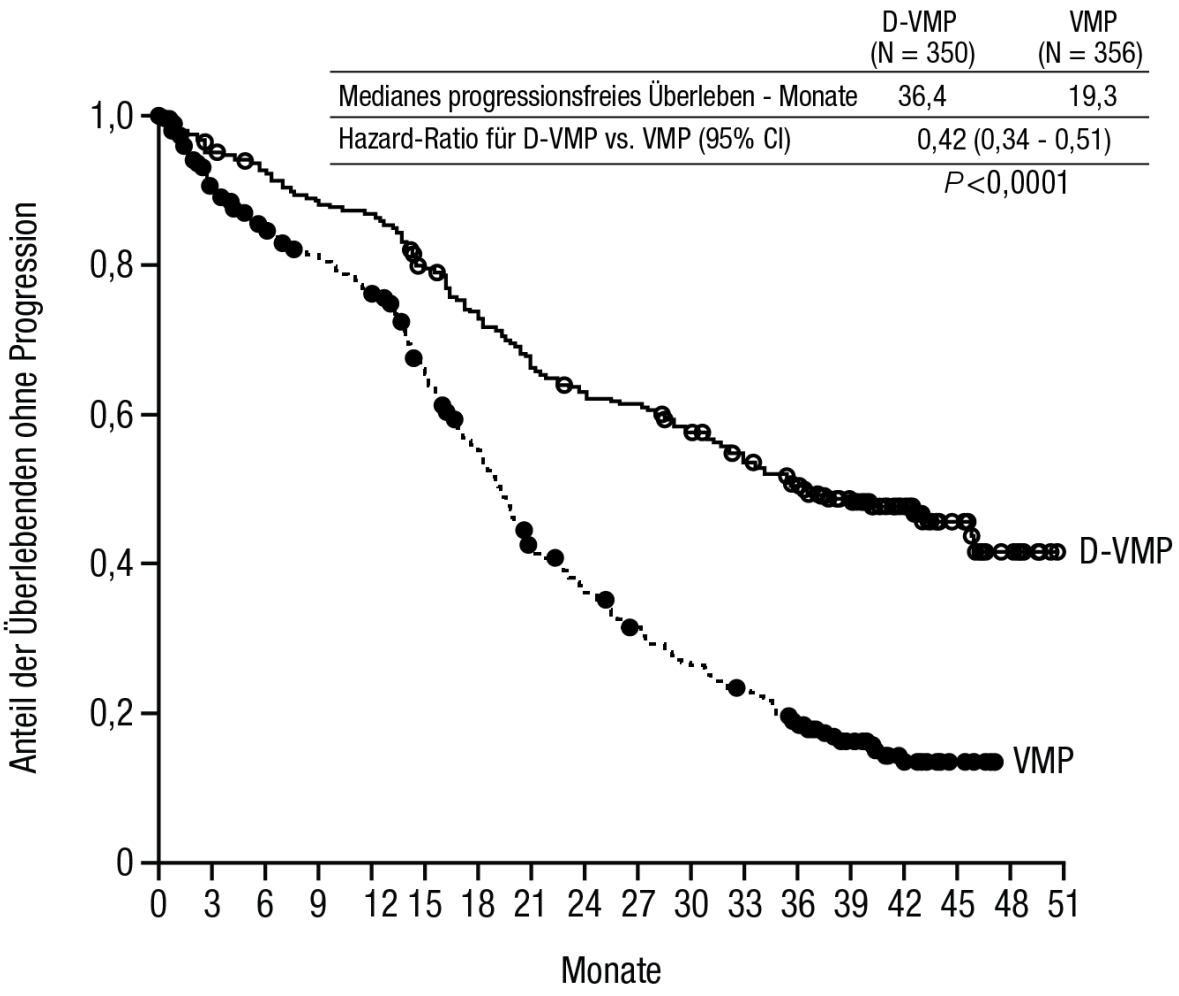
Kombinationstherapie mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP) bei Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind
In der Studie MMY3007, einer offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie, wurde die Behandlung mit DARZALEX 16 mg/kg Körpergewicht in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) mit der Behandlung mit VMP bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom verglichen. Bortezomib wurde mittels subkutaner Injektion in einer Dosis von 1,3 mg/m^2 Körperoberfläche im ersten 6-Wochen-Zyklus (Zyklus 1; 8 Dosen) zweimal wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5 gegeben und anschließend über acht weitere 6-Wochen-Zyklen einmal wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5 (Zyklen 2 bis 9; 4 Dosen pro Zyklus). Melphalan 9 mg/m^2 und Prednison 60 mg/m^2 wurden an den Tagen 1 bis 4 der neun 6-Wochen-Zyklen (Zyklen 1 bis 9) peroral gegeben. Die Behandlung mit DARZALEX wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Insgesamt wurden 706 Patienten randomisiert, wobei 350 Patienten dem D-VMP-Arm und 356 Patienten dem VMP-Arm zugeordnet wurden. Zu Studienbeginn waren die demografischen und Krankheitscharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Das mediane Alter betrug 71 Jahre (Bereich: 40–93), wobei 30 % der Patienten ≥ 75 Jahre alt waren. Die meisten waren Kaukasier (85 %), Frauen (54 %), 25 % hatten einen ECOG-Score von 0, 50 % hatten einen ECOG-Score von 1 und 25 % hatten einen ECOG-Score von 2. Die Patienten hatten in 64 %, 22 % bzw. 10 % der Fälle ein IgG/IgA/-Leichtkettenmyelom, 19 % ein Myelom im ISS-Stadium I, 42 % im ISS-Stadium II, 38 % im ISS-Stadium III und 84 % eine Zytogenetik mit Standardrisiko. Die Wirksamkeit wurde anhand des PFS nach den Kriterien der IMWG und des allgemeinen Überlebens (*Overall Survival*, OS) bewertet.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16,5 Monaten zeigte die Primäranalyse des PFS in der Studie MMY3007 im D-VMP-Arm eine Verbesserung im Vergleich zum VMP-Arm. Das mediane

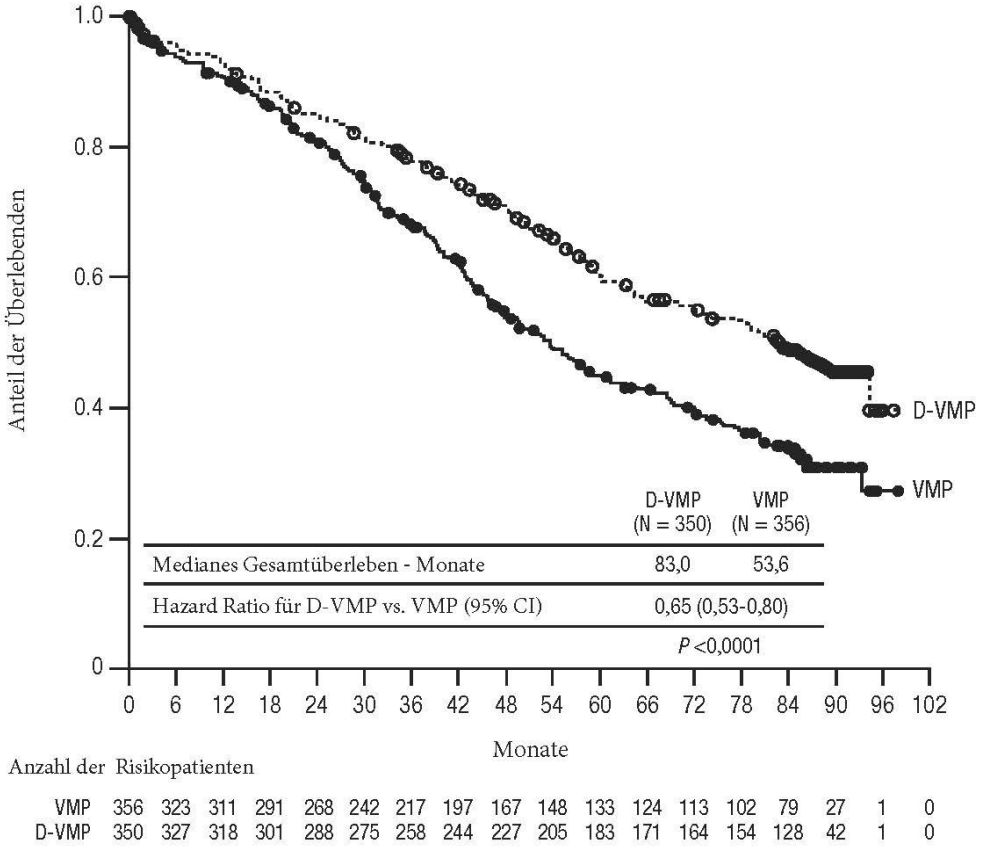
PFS wurde im D-VMP-Arm nicht erreicht und betrug 18,1 Monate im VMP-Arm (HR = 0,5; 95 % CI: 0,38; 0,65; p < 0,0001). Die Ergebnisse einer aktualisierten PFS-Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten zeigten weiterhin eine Verbesserung des PFS bei Patienten im D-VMP-Arm im Vergleich zum VMP-Arm. Das mediane PFS betrug 36,4 Monate im D-VMP-Arm und 19,3 Monate im VMP-Arm (HR = 0,42; 95 % CI: 0,34; 0,51; p < 0,0001), was eine 58 %ige Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod für D-VMP-behandelte Patienten bedeutet.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Studie MMY3007



Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten zeigte D-VMP einen Vorteil des OS gegenüber dem VMP-Arm (HR = 0,60; 95 % CI: 0,46; 0,80; p = 0,0003), was eine 40 %ige Reduktion des Risikos für Tod für im D-VMP-Arm behandelten Patienten bedeutet. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 87 Monaten betrug das mediane OS 83 Monate (95 % CI: 72,5; nicht schätzbar) im D-VMP-Arm und 53,6 Monate (95 % CI: 46,3; 60,9) im VMP-Arm.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des OS in Studie MMY3007



Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3007 sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3007[a]

	D-VMP (n = 350)	**VMP (n = 356)**
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-Wert[b]	< 0,0001	
Stringentes komplettes Ansprechen (*stringent Complete Response*, sCR) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Komplettes Ansprechen (*Complete Response*, CR) [n (%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Sehr gutes partielles Ansprechen (*Very Good Partial Response*, VGPR) [n (%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Partielles Ansprechen (PR) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD-Negativitätsrate (95 % CI)[c] (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Odds Ratio mit 95 % CI[d]	4,36 (2,64; 7,21)	
p-Wert[e]	< 0,0001	

D-VMP = Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; VMP = Bortezomib-Melphalan-Prednison; MRD = minimale Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*); CI = Konfidenzintervall (*Confidence Interval*).

[a] Basierend auf *der Intent-to-Treat* Population.

[b] p-Wert berechnet mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

[c] Basierend auf einem Grenzwert von 10^{-5}.

[d] Anwendung einer Mantel-Haenszel-Schätzung der gemeinsamen *Odds Ratio* für stratifizierte Tabellen. Eine *Odds Ratio* > 1 weist auf einen Vorteil für D-VMP hin.

[e] p-Wert mittels exaktem Test nach Fisher.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen bei Respondern betrug 0,79 Monate (Bereich: 0,4 bis 15,5 Monate) in der D-VMP-Gruppe und 0,82 Monate (Bereich: 0,7 bis 12,6 Monate) in der VMP-Gruppe. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde in der D-VMP-Gruppe nicht erreicht und betrug 21,3 Monate (Bereich: 18,4; nicht bestimmbar) in der VMP-Gruppe.

Es wurde eine Subgruppenanalyse bei Patienten durchgeführt, die mindestens 70 Jahre alt waren, oder die 65 – 69 Jahre alt waren und einen ECOG-Score von 2 hatten, oder die jünger als 65 Jahre alt waren und eine klinisch relevante Komorbidität oder einen ECOG-Score von 2 hatten (D-VMP: n = 273, VMP: n = 270). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit in dieser Subgruppe entsprachen den Ergebnissen der Gesamtpopulation. In dieser Subgruppe wurde das mediane PFS in der D-VMP-Gruppe nicht erreicht und betrug 17,9 Monate in der VMP-Gruppe (HR = 0,56; 95 % CI: 0,42; 0,75; p < 0,0001). Die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR) betrug 90 % in der D-VMP-Gruppe und 74 % in der VMP-Gruppe (VGPR-Rate: 29 % in der D-VMP-Gruppe und 26 % in der VMP-Gruppe; CR: 22 % in der D-VMP-Gruppe und 18 % in der VMP-Gruppe; sCR-Rate: 20 % in der D-VMP-Gruppe und 7 % in der VMP-Gruppe). Die Ergebnisse zur Sicherheit in dieser Subgruppe entsprachen den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Auch die Analysen zur Sicherheit der Subgruppe von Patienten mit einem ECOG-Score von 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) entsprachen den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

Kombinationsbehandlung mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTd) bei Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet waren
Die Studie MMY3006 ist eine 2-teilige, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. In Teil 1 wurde die Induktions- und Konsolidierungsbehandlung mit DARZALEX 16 mg/kg in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) mit einer Behandlung mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTd) bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom verglichen, die für eine ASZT geeignet waren. Die Konsolidierungsphase der Behandlung

begann mindestens 30 Tage nach der ASZT, sobald sich der Patient ausreichend erholt hatte und das Anwachsen der Stammzellen (*Engraftment*) abgeschlossen war. In Teil 2 wurden Patienten mit mindestens einem partiellen Ansprechen (PR) an Tag 100 nach der Transplantation im Verhältnis 1:1 in eine Daratumumab-Erhaltungstherapie oder in eine reine Beobachtung re-randomisiert. Nur die Ergebnisse aus Teil 1 werden im Folgenden beschrieben.

Bortezomib wurde mittels subkutaner oder intravenöser Injektion mit einer Dosis von 1,3 mg/m^2 Körperoberfläche zweimal wöchentlich für zwei Wochen (Tage 1, 4, 8 und 11) in den sich wiederholenden 28-tägigen (4-wöchigen) Induktionsbehandlungszyklen (Zyklus 1 bis 4) angewendet sowie in den zwei Konsolidierungszyklen (Zyklus 5 und 6) im Anschluss an die ASZT nach Zyklus 4. Thalidomid wurde oral mit 100 mg täglich während der sechs Bortezomib-Zyklen angewendet. Dexamethason (oral oder intravenös) wurde mit 40 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 der Zyklen 1 und 2 angewendet, und mit 40 mg an den Tagen 1 bis 2 und 20 mg an den folgenden Dosierungstagen (Tage 8, 9, 15, 16) der Zyklen 3 bis 4. Dexamethason 20 mg wurde an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16 in den Zyklen 5 und 6 angewendet. An den Tagen der DARZALEX-Infusion wurde die Dexamethason-Dosis intravenös als Prämedikation vor der Infusion angewendet. Die Dosisanpassungen für Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason wurden gemäß den Herstellerangaben vorgenommen.

Insgesamt 1 085 Patienten wurden randomisiert: 543 in den D-VTd-Arm und 542 in den VTd-Arm. Die demographischen und krankheitsspezifischen Merkmale bei Baseline waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Das mittlere Alter betrug 58 Jahre (Bereich: 22 bis 65). Alle Patienten waren ≤ 65 Jahre alt: 43 % waren in der Altersgruppe ≥ 60 bis 65 Jahre, 41 % waren in der Altersgruppe ≥ 50 bis 60 Jahre und 16 % unter 50 Jahre. Die Mehrheit war männlich (59 %), 48 % hatten einen ECOG-Aktivitätsindex von 0; 42 % hatten einen ECOG-Index von 1; 10 % hatten einen ECOG-Index von 2. Bei 40 % lag eine Erkrankung gemäß *International Staging System* (ISS) vom Stadium I vor, bei 45 % lag ISS-Stadium II und bei 15 % ISS-Stadium III vor.

Die Wirksamkeit wurde anhand der Rate des stringenten kompletten Ansprechens (sCR) an Tag 100 nach der Transplantation und dem PFS bewertet.

Tabelle 9: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3006[a]

	D-VTd (n = 543)	**VTd (n = 542)**	**p-Wert[b]**
Bewertung des Ansprechens an Tag 100 nach der Transplantation			
Stringentes komplettes Ansprechen (*stringent Complete Response*, sCR)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)	0,0010
Komplettes Ansprechen (*Complete Response*, CR) oder besser (sCR+CR)	211 (38,9 %)	141 (26,0 %)	< 0,0001
Sehr gutes partielles Ansprechen (*Very Good Partial Response*, VGPR) oder besser (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4 %)	423 (78,0 %)	
MRD-Negativität[c, d] n (%)	346 (63,7 %)	236 (43,5 %)	< 0,0001
95 % CI (%)	(59,5 %; 67,8 %)	(39,3 %; 47,8 %)	
Odds Ratio mit 95 % CI[e]	2,27 (1,78; 2,90)		
MRD-Negativität in Kombination mit CR oder besser[c] n (%)	183 (33,7 %)	108 (19,9 %)	< 0,0001
95 % CI (%)	(29,7 %; 37,9 %)	(16,6 %; 23,5 %)	
Odds Ratio mit 95 % CI[d]	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd = Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; VTd = Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; MRD = minimale Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*); CI = Konfidenzintervall (*Confidence Interval*).

[a] Basierend auf der *Intent-to-Treat* Population.

[b] p-Wert berechnet mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

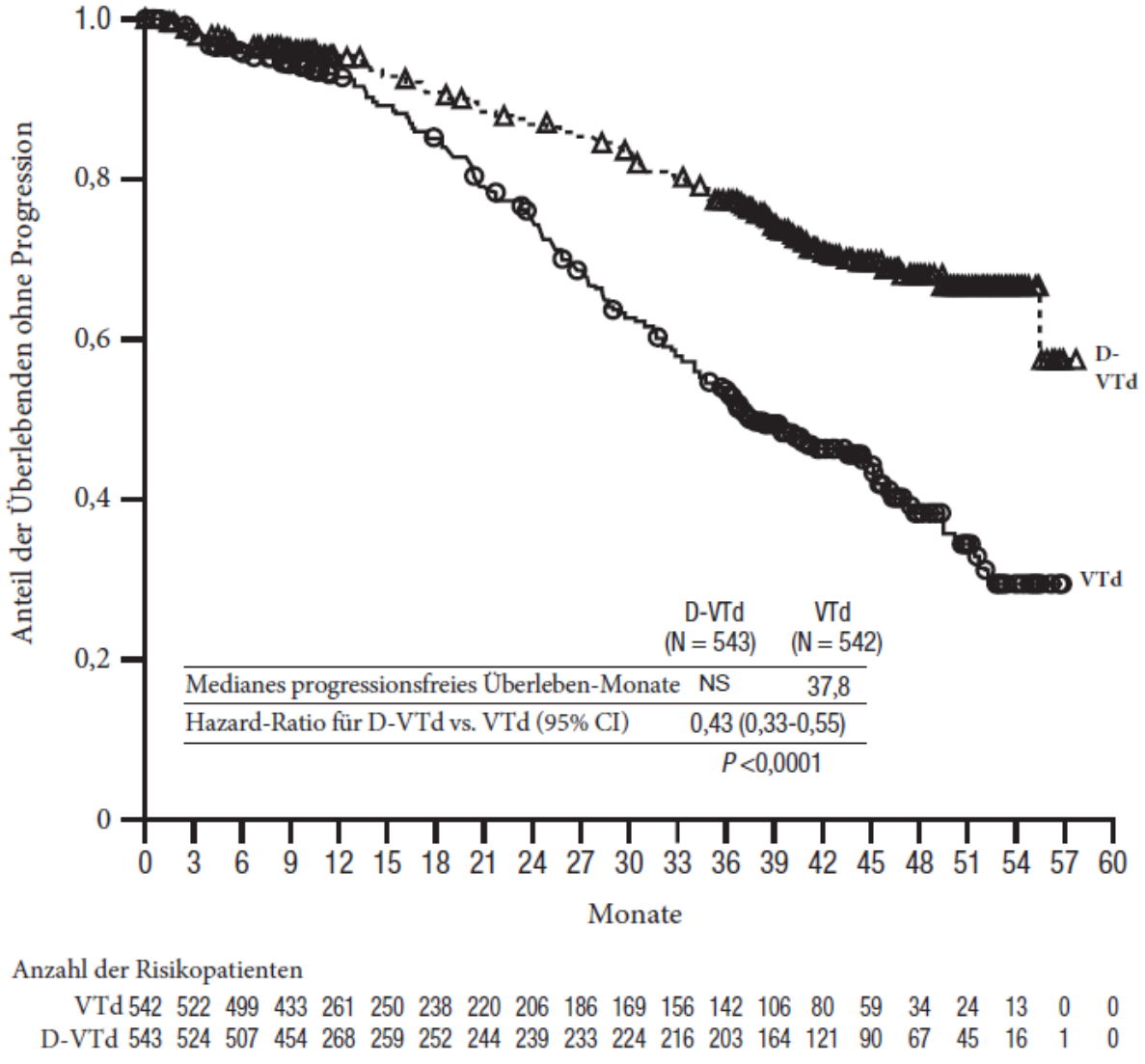
[c] Basierend auf einem Grenzwert von 10^{-5}.

[d] Unabhängig von den Ansprechkriterien der IMWG.

[e] Anwendung einer Mantel-Haenszel-Schätzung der gemeinsamen *Odds Ratio* für stratifizierte Tabellen.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18,8 Monaten zeigte die primäre PFS-Analyse durch Zensur von Patienten, die in der zweiten Randomisierung zur Daratumumab-Erhaltung randomisiert wurden, zum Zeitpunkt der zweiten Randomisierung eine HR = 0,50; 95 % CI: 0,34, 0,75; p = 0,0005. Die Ergebnisse einer aktualisierten PFS-Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 44,5 Monaten, bei der die Patienten, die in der zweiten Randomisierung zur Daratumumab-Erhaltung randomisiert wurden, zensiert wurden, zeigten HR = 0,43; 95 % CI: 0,33, 0,55; p < 0,0001. Das mediane PFS wurde in der D-VTd-Gruppe nicht erreicht und lag in der VTd-Gruppe bei 37,8 Monaten.

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Studie MMY3006



Rezidiviertes/refraktäres multiples Myelom
Monotherapie:
Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der DARZALEX-Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wurden in zwei offenen Studien nachgewiesen.

In der Studie MMY2002 erhielten 106 Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom 16 mg/kg Körpergewicht DARZALEX bis zur Krankheitsprogression. Das mediane Alter der Patienten betrug 63,5 Jahre (Bereich: 31 bis 84 Jahre), 11 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre, 49 % waren Männer und 79 % Kaukasier. Die Patienten hatten zuvor im Median 5 Therapielinien erhalten. 80 % der Patienten hatten vorher eine autologe Stammzelltransplantation erhalten. Vorangegangene Therapien beinhalteten Bortezomib (99 %), Lenalidomid (99 %), Pomalidomid (63 %) und Carfilzomib (50 %). Vor Studienbeginn waren 97 % der Patienten refraktär gegen die letzte Therapielinie, 95 % waren sowohl gegen einen Proteasom-Inhibitor (PI) als auch gegen einen Immunmodulator (IMiD) refraktär, 77 % waren gegen alkylierende Substanzen refraktär, 63 % gegen Pomalidomid und 48 % gegen Carfilzomib.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit der vorher festgelegten Zwischenanalyse, die auf der Beurteilung durch eine unabhängige Prüfungskommission (*Independent Review Committee*, IRC) basieren, sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Vom IRC beurteilte Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY2002

Wirksamkeitsendpunkt	**DARZALEX 16 mg/kg Körpergewicht n = 106**
Gesamtansprechrate[1] (ORR: sCR + CR + VGPR + PR) [n (%)] 95 % CI (%)	31 (29,2) (20,8; 38,9)
Stringentes komplettes Ansprechen (*stringent Complete Response*, sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Komplettes Ansprechen (*Complete Response*, CR) [n]	0
Sehr gutes partielles Ansprechen (*Very Good Partial Response*, VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Partielles Ansprechen (*Partial Response*, PR) [n (%)]	18 (17,0)
Klinische Nutzenrate (ORR + MR) [n (%)]	36 (34,0)
Mediane Dauer des Ansprechens [Monate (95 % CI)]	7,4 (5,5; NS)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen [Monate (Bereich)]	1 (0,9; 5,6)

[1] Primärer Wirksamkeitsendpunkt (Kriterien der *International Myeloma Working Group*).
CI = Konfidenzintervall (*Confidence Interval*); NS = nicht schätzbar; MR = minimales Ansprechen (*Minimal Response*); ORR = Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*).

Die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR) in der Studie MMY2002 war unabhängig von der Art der vorangegangenen Anti-Myelomtherapie ähnlich.
Bei einem Update der Überlebensdaten bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,7 Monaten betrug das mediane OS 17,5 Monate (95 % CI: 13,7, nicht schätzbar).

In der Studie GEN501 erhielten 42 Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom 16 mg/kg Körpergewicht DARZALEX bis zur Krankheitsprogression. Das mediane Alter der Patienten betrug 64 Jahre (Bereich: 44 bis 76 Jahre), 64 % waren Männer und 76 % Kaukasier. Die Patienten in der Studie hatten zuvor im Median 4 Therapielinien erhalten. 74 % der Patienten hatten vorher eine autologe Stammzelltransplantation erhalten. Vorangegangene Therapien beinhalteten Bortezomib (100 %), Lenalidomid (95 %), Pomalidomid (36 %) und Carfilzomib (19 %). Vor

Studienbeginn waren 76 % der Patienten refraktär gegen die letzte Therapielinie, 64 % waren sowohl gegen einen PI als auch gegen einen IMiD refraktär, 60 % waren gegen alkylierende Substanzen refraktär, 36 % gegen Pomalidomid und 17 % gegen Carfilzomib.

Eine vorher festgelegte Zwischenanalyse ergab, dass die Behandlung mit Daratumumab in der Dosis von 16 mg/kg Körpergewicht zu einer ORR von 36 % mit einer CR bei 5 % und einer VGPR bei 5 % führte. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen des Ansprechens betrug 1 Monat (Bereich: 0,5 bis 3,2). Die mediane Dauer des Ansprechens wurde nicht erreicht (95 % CI: 5,6 Monate, nicht schätzbar).

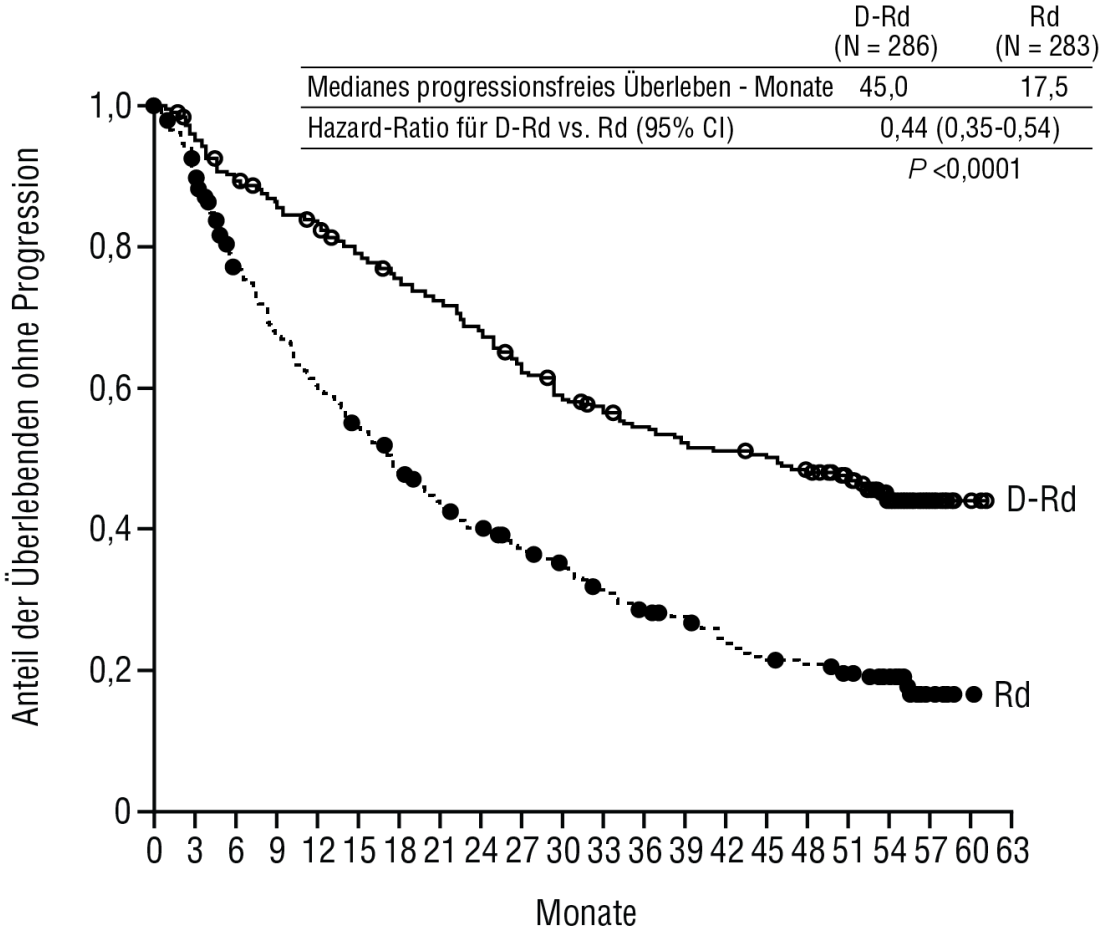
Bei einem Update der Überlebensdaten bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,2 Monaten wurde das mediane OS nicht erreicht (95 % CI: 19,9 Monate, nicht schätzbar). 74 % der Patienten waren noch am Leben.

Kombinationstherapie mit Lenalidomid
In der Studie MMY3003, einer offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie, wurde die Behandlung mit DARZALEX 16 mg/kg Körpergewicht in Kombination mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (DRd) mit der Behandlung mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (Rd) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten hatten, verglichen. Lenalidomid (25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1-21 innerhalb der sich wiederholenden 28-Tage[4-Wochen]-Zyklen) wurde mit niedrig dosiertem Dexamethason in einer Dosis von 40 mg/Woche (oder in einer reduzierten Dosis von 20 mg/Woche bei Patienten > 75 Jahre oder mit einem BMI < 18,5) gegeben. An den Tagen der DARZALEX-Infusion wurden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation vor der Infusion und der Rest am Tag nach der Infusion gegeben. Die Behandlung wurde in beiden Armen bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Insgesamt wurden 569 Patienten randomisiert, wobei 286 Patienten dem DRd-Arm und 283 Patienten dem Rd-Arm zugeordnet wurden. Die demografischen und Krankheitscharakteristika vor Studienbeginn waren zwischen dem DARZALEX- und dem Kontrollarm vergleichbar. Das mediane Alter der Patienten betrug 65 Jahre (Bereich: 34 bis 89 Jahre), 11 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre alt. Die Mehrzahl der Patienten (86 %) hatte vorher einen PI erhalten. 55 % der Patienten, einschließlich 18 % der Patienten, die vorher mit Lenalidomid behandelt worden waren, hatten vorher ein IMiD erhalten. 44 % der Patienten hatten vorher sowohl einen PI als auch ein IMiD erhalten. Vor Studienbeginn waren 27 % der Patienten gegen die letzte Therapielinie refraktär. 18 % der Patienten waren ausschließlich gegen einen PI refraktär und 21 % gegen Bortezomib refraktär. Gegen Lenalidomid refraktäre Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,5 Monaten zeigte die Primäranalyse des PFS in der Studie MMY3003 im DRd-Arm im Vergleich zum Rd-Arm eine Verbesserung. Das mediane PFS wurde im DRd-Arm nicht erreicht und betrug 18,4 Monate im Rd-Arm (HR = 0,37; 95 % CI: 0,27; 0,52; p < 0,0001). Die Ergebnisse einer aktualisierten PFS-Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 55 Monaten zeigten weiterhin eine Verbesserung des PFS bei Patienten im DRd-Arm im Vergleich zum Rd-Arm. Das mediane PFS betrug 45 Monate im DRd-Arm und 17,5 Monate im Rd-Arm (HR = 0,44; 95 % CI: 0,35; 0,54; p < 0,0001), was eine 56 %ige Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod für mit DRd behandelte Patienten bedeutet (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Studie MMY3003

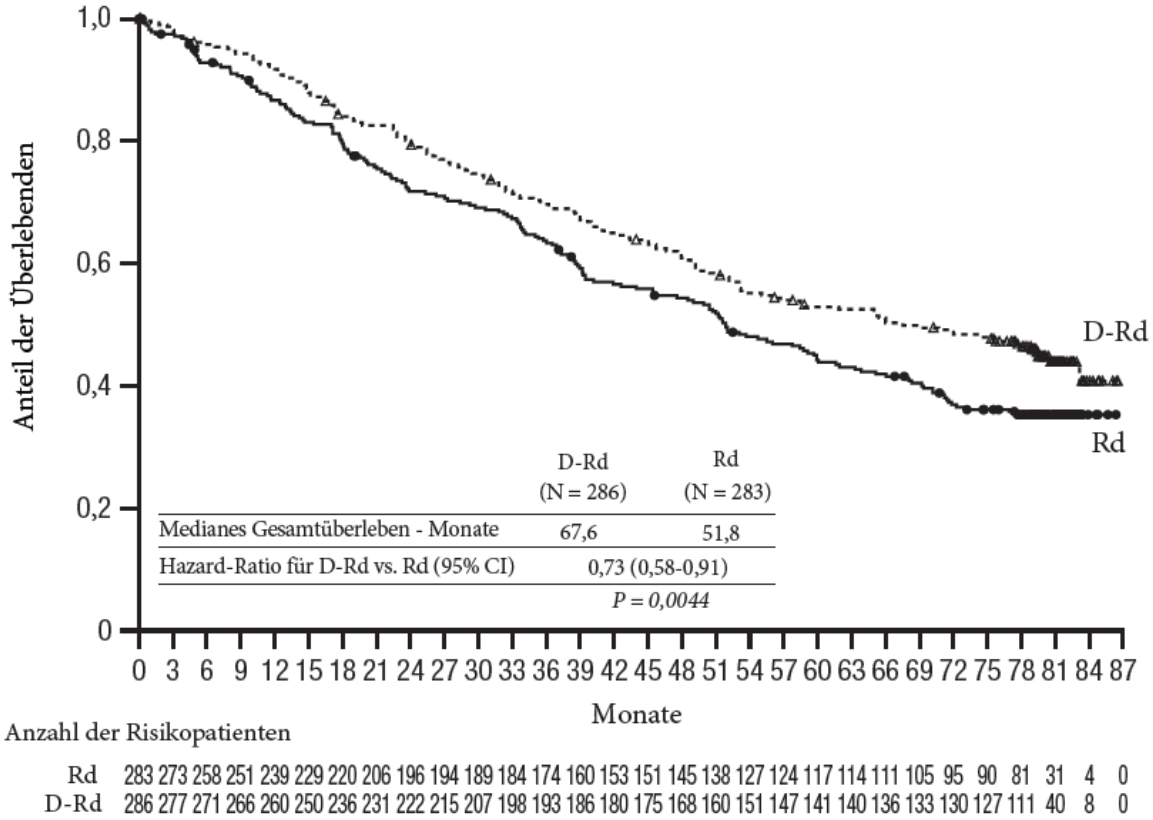


Anzahl der Risikopatienten

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

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 80 Monaten zeigte DRd einen Vorteil des OS gegenüber dem Rd-Arm (HR = 0,73; 95 % CI: 0,58; 0,91; p = 0,0044). Das mediane OS betrug 67,6 Monate im DRd-Arm und 51,8 Monate im Rd-Arm.

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des OS in Studie MMY3003



Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3003 sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3003

Für das Ansprechen auswertbare Patientenzahlen	**DRd (n = 281)**	**Rd (n = 276)**
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-Wert[a]	< 0,0001	
Stringentes komplettes Ansprechen (*stringent Complete Response*, sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Komplettes Ansprechen (*Complete Response*, CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Sehr gutes partielles Ansprechen (*Very Good Partial Response*, VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Partielles Ansprechen (*Partial Response*, PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen [Monate (95 % CI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Mediane Dauer des Ansprechens [Monate (95 % CI)]	NS (NS, NS)	17,4 (17,4; NS)
MRD-Negativitätsrate (95 % CI)[b] (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Odds Ratio (95 % CI)[c]	9,31 (4,31; 20,09)	
p-Wert[d]	< 0,0001	

DRd = Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; Rd = Lenalidomid-Dexamethason; MRD = minimale Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*); CI = Konfidenzintervall (*Confidence Interval*); NS = nicht schätzbar.

[a] p-Wert berechnet mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

[b] Basierend auf der *Intent-to-Treat*-Population und einem Grenzwert von 10^{-5}.

[c] Anwendung einer Mantel-Haenszel-Schätzung der gemeinsamen *Odds Ratio*. Eine *Odds Ratio* > 1 weist auf einen Vorteil für DRd hin.

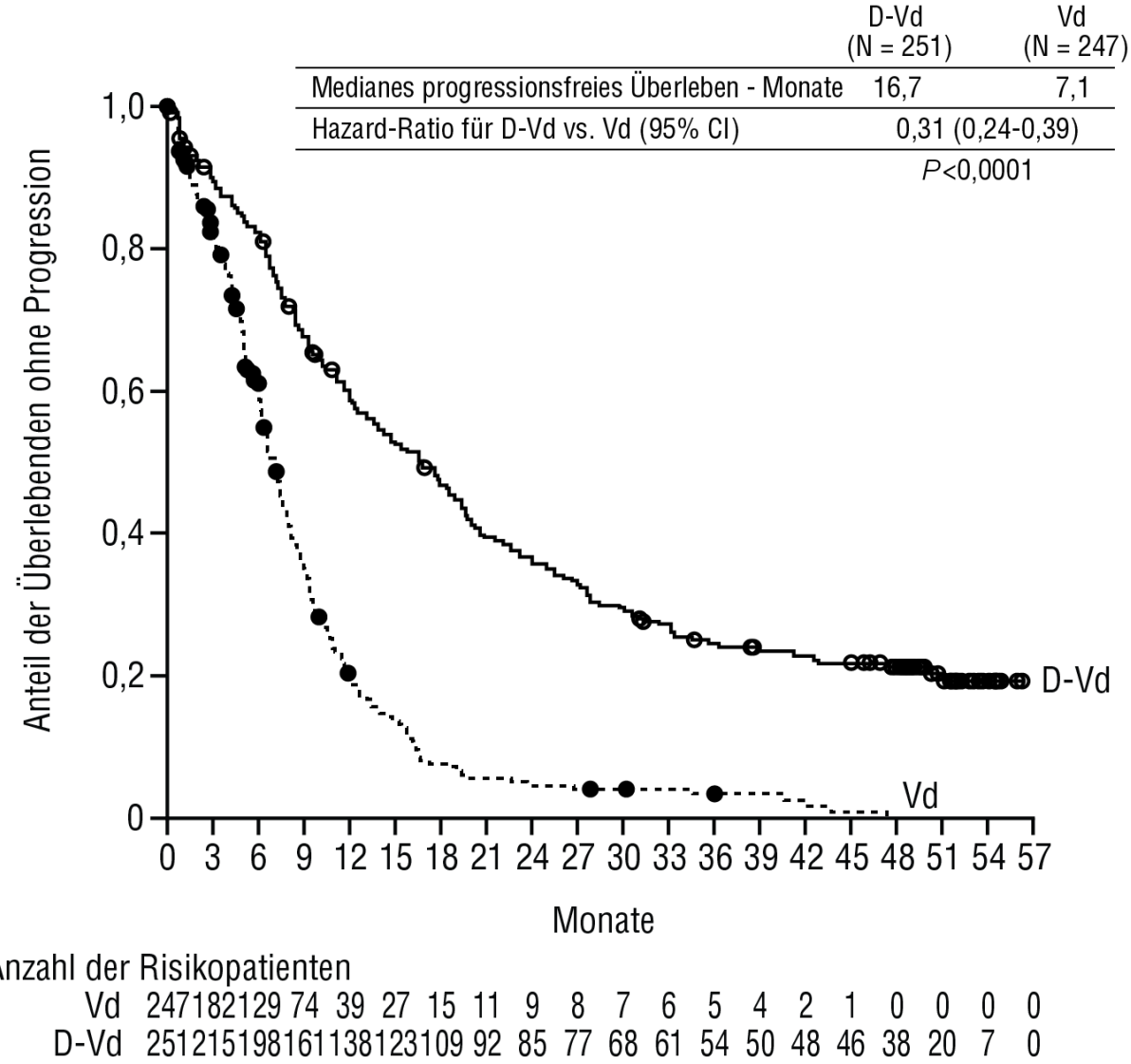
[d] p-Wert mittels exaktem Test nach Fisher.

Kombinationstherapie mit Bortezomib
In der Studie MMY3004, einer offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie, wurde die Behandlung mit DARZALEX 16 mg/kg Körpergewicht in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVd) mit der Behandlung mit Bortezomib und Dexamethason (Vd) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten hatten, verglichen. Bortezomib wurde als subkutane Injektion oder intravenöse Injektion in einer Dosis von 1,3 mg/m^2 Körperoberfläche zweimal wöchentlich für zwei Wochen (an den Tagen 1, 4, 8 und 11) innerhalb der sich wiederholenden 21-Tage(3-Wochen)-Zyklen für insgesamt 8 Zyklen angewendet. Dexamethason wurde oral in einer Dosis von 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 der 8 Bortezomib-Zyklen (80 mg/Woche in zwei der drei Wochen des Bortezomib-Zyklus) oder in einer reduzierten Dosis von 20 mg/Woche für Patienten > 75 Jahre, mit BMI < 18,5, schlecht eingestelltem Diabetes mellitus oder früherer Unverträglichkeit gegen eine Corticosteroidtherapie gegeben. An den Tagen der DARZALEX-Infusion wurden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation vor der Infusion gegeben. Die Behandlung mit DARZALEX wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Insgesamt wurden 498 Patienten randomisiert, wobei 251 Patienten dem DVd-Arm und 247 Patienten dem Vd-Arm zugeordnet wurden. Die demografischen und Krankheitscharakteristika vor Studienbeginn waren zwischen dem DARZALEX- und dem Kontrollarm vergleichbar. Das mediane Alter der Patienten betrug 64 Jahre (Bereich: 30 bis 88 Jahre) und 12 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre alt. 69 % der Patienten hatten vorher einen PI erhalten (66 % wurden mit Bortezomib behandelt) und 76 % der Patienten hatten vorher ein IMiD (42 % wurden mit Lenalidomid behandelt) erhalten. Vor Studienbeginn waren 32 % der Patienten refraktär gegen die letzte Therapielinie. 33 % der Patienten waren ausschließlich gegen ein IMiD und 28 % gegen Lenalidomid refraktär. Gegen Bortezomib refraktäre Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen.

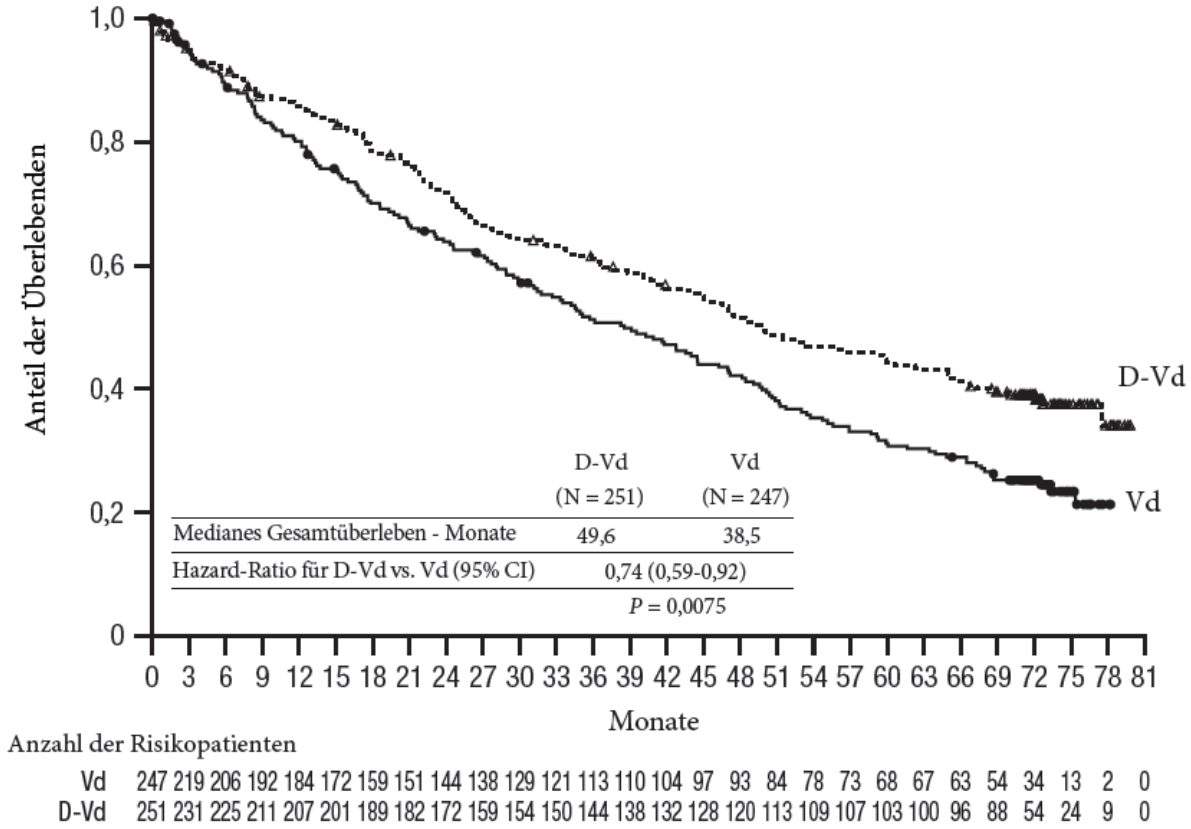
Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,4 Monaten zeigte die Primäranalyse des PFS in der Studie MMY3004 im DVd-Arm im Vergleich zum Vd-Arm eine Verbesserung. Das mediane PFS wurde im DVd-Arm nicht erreicht und betrug 7,2 Monate im Vd-Arm (HR [95 % CI]: 0,39 [0,28; 0,53]; p < 0,0001). Die Ergebnisse einer aktualisierten PFS-Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 50 Monaten zeigten weiterhin eine Verbesserung des PFS bei Patienten im DVd-Arm im Vergleich zum Vd-Arm. Das mediane PFS betrug 16,7 Monate im DVd-Arm und 7,1 Monate im Vd-Arm (HR [95 % CI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-Wert < 0,0001), was eine 69 %ige Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod für mit DVd behandelte Patienten bedeutet (siehe Abbildung 8).

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Studie MMY3004



Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 73 Monaten zeigte DVd einen Vorteil des OS gegenüber dem Vd-Arm (HR = 0,74; 95 % CI: 0,59; 0,92; p = 0,0075). Das mediane OS betrug 49,6 Monate im DVd-Arm und 38,5 Monate im Vd-Arm.

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des OS in Studie MMY3004



Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3004 sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3004

Für das Ansprechen auswertbare Patientenzahlen	**DVd (n = 240)**	**Vd (n = 234)**
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-Wert[a]	< 0,0001	
Stringentes komplettes Ansprechen (*stringent Complete Response*, sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Komplettes Ansprechen (*Complete Response*, CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Sehr gutes partielles Ansprechen (*Very Good Partial Response*, VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Partielles Ansprechen (*Partial Response*, PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen [Monate (Bereich)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Mediane Dauer des Ansprechens [Monate (95 % CI)]	NS (11,5; NS)	7,9 (6,7; 11,3)
MRD-Negativitätsrate (95 % CI)[b] (%)	8,8 % (5,6 %; 13,0 %)	1,2 % (0,3 %; 3,5 %)
Odds Ratio mit 95 % CI[c]	9,04 (2,53; 32,21)	
p-Wert[d]	0,0001	

DVd = Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason; Vd = Bortezomib-Dexamethason; MRD = minimale Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*); CI = Konfidenzintervall (*Confidence Interval*); NS = nicht schätzbar.

[a] p-Wert berechnet mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

[b] Basierend auf der *Intent-to-Treat* Population und einem Grenzwert von 10^{-5}.

[c] Anwendung einer Mantel-Haenszel-Schätzung der gemeinsamen *Odds Ratio*. Eine *Odds Ratio* > 1 weist auf einen Vorteil für DVd hin.

[d] p-Wert mittels exaktem Test nach Fisher.

Kardiale Elektrophysiologie

Daratumumab geht als großes Protein nur mit geringer Wahrscheinlichkeit direkte Interaktionen mit Ionenkanälen ein. Der Einfluss von Daratumumab auf das QTc-Intervall wurde in einer offenen Studie (Studie GEN501) bei 83 Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom nach Gabe von Daratumumab-Infusionen (4 bis 24 mg/kg Körpergewicht) untersucht. Lineare gemischte pharmakokinetische/pharmakodynamische Analysen zeigten keinen großen Anstieg des mittleren QTcF-Intervalls (d. h. größer als 20 ms) bei maximaler Konzentration von Daratumumab (C_{max}).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für DARZALEX eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei multiplem Myelom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Daratumumab nach intravenöser Gabe von Daratumumab als Monotherapie wurde bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom in Dosen von 0,1 mg/kg bis 24 mg/kg Körpergewicht untersucht.

In den Kohorten mit 1 bis 24 mg/kg Körpergewicht stiegen die maximalen Serumkonzentrationen (C_{max}) nach der ersten Dosis etwa proportional zur Dosis an. Das Verteilungsvolumen war konsistent mit einer initialen Verteilung in das Plasmakompartiment. Nach der letzten wöchentlichen Infusion stieg die C_{max} mehr als dosisproportional an, was mit der Zielstruktur-vermittelten Arzneimittel-Disposition übereinstimmte. Die Zunahme der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (*Area under the Curve*, AUC) war mehr als dosisproportional und die *Clearance* (Cl) nahm mit steigender Dosis ab. Diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass CD38 in höheren Dosen möglicherweise gesättigt wird, wonach der Einfluss der Zielstruktur-Bindung auf die *Clearance* minimiert wird und sich die *Clearance* von Daratumumab der linearen *Clearance* von endogenem IgG1 nähert. Die *Clearance* nahm auch bei mehrfachen Dosen ab, was mit der Abnahme der Tumorlast in Zusammenhang stehen kann.

Die terminale Halbwertszeit nimmt mit steigender Dosis und wiederholter Gabe zu. Die mittlere (Standardabweichung [*standard deviation*, SD]) geschätzte terminale Halbwertszeit von Daratumumab nach der ersten Dosis von 16 mg/kg Körpergewicht betrug 9 Tage (4,3 Tage). Die geschätzte terminale Halbwertszeit von Daratumumab nach der letzten Dosis von 16 mg/kg Körpergewicht war erhöht, es gibt jedoch nur unzureichende Daten für eine zuverlässige Bestimmung. Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse lag die mittlere (SD), mit nicht spezifischer linearer Elimination assoziierte Halbwertszeit bei etwa 18 Tagen (9 Tage); dies ist die terminale Halbwertszeit, die bei vollständiger Sättigung der Zielstruktur-vermittelten *Clearance* und wiederholter Gabe erwartet werden kann.

Am Ende der wöchentlichen Gabe entsprechend dem empfohlenen Dosierungsschema für die Monotherapie und einer Dosis von 16 mg/kg Körpergewicht betrug die mittlere (SD) Serum-C_{max}

915 Mikrogramm/ml (410,3 Mikrogramm/ml) und war damit um etwa das 2,9-Fache höher als nach der ersten Infusion. Die mittlere (SD) Serumkonzentration vor der nächsten wöchentlichen Gabe (Talspiegel) betrug 573 Mikrogramm/ml (331,5 Mikrogramm/ml).

Es wurden vier populationspharmakokinetische Analysen durchgeführt, um die pharmakokinetischen Eigenschaften von Daratumumab zu beschreiben und den Einfluss von Kovariaten auf die Disposition von Daratumumab bei Patienten mit multiplem Myelom zu untersuchen; Analyse 1 (n = 223) bei Patienten, die eine DARZALEX-Monotherapie erhielten, während Analyse 2 (n = 694), Analyse 3 (n = 352) und Analyse 4 (n = 355) bei Patienten mit multiplem Myelom durchgeführt wurden, die eine Daratumumab-Kombinationstherapie erhielten. Analyse 2 umfasste 694 Patienten (n = 326 für Lenalidomid-Dexamethason; n = 246 für Bortezomib-Dexamethason; n = 99 für Pomalidomid-Dexamethason; n = 11 für Bortezomib-Melphalan-Prednison sowie n = 12 für Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason), Analyse 3 umfasste 352 Patienten (Bortezomib-Melphalan-Prednison) und Analyse 4 umfasste 355 Patienten (Lenalidomid-Dexamethason).

Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse der Daratumumab-Monotherapie (Analyse 1) wird das *Steady State* von Daratumumab etwa nach 5 Monaten in der Phase mit 4-wöchentlicher Dosierung (ab der 21. Infusion) erreicht. Das mittlere (SD) Verhältnis der C_{max} im Steady State zur C_{max} nach der ersten Dosis betrug 1,6 (0,5). Das mittlere (SD) zentrale Verteilungsvolumen betrug 56,98 ml/kg (18,07 ml/kg).

Drei weitere populationspharmakokinetische Analysen (Analyse 2, Analyse 3 und Analyse 4) wurden bei Patienten mit multiplem Myelom durchgeführt, die Daratumumab in Kombinationstherapien erhielten. Die Konzentrations-Zeit-Profile von Daratumumab waren nach der Monotherapie und den Kombinationstherapien vergleichbar. Die geschätzte mittlere, mit linearer *Clearance* assoziierte terminale Halbwertszeit betrug bei der Kombinationstherapie etwa 15 - 23 Tage.

In den vier populationspharmakokinetischen Analysen (Analysen 1-4) wurde das Körpergewicht als statistisch signifikante Kovariate für die Daratumumab-*Clearance* identifiziert. Deshalb ist die auf dem Körpergewicht basierende Dosierung eine geeignete Dosierungsstrategie für Patienten mit multiplem Myelom.

Bei 1 309 Patienten mit multiplem Myelom wurde eine Simulation der Pharmakokinetik von Daratumumab für alle empfohlenen Dosierungsschemata durchgeführt. Die Simulationsergebnisse bestätigten, dass die Anwendung der ersten Dosis aufgeteilt oder als Einzeldosis eine ähnliche Pharmakokinetik zeigt, mit Ausnahme des PK-Profils am ersten Behandlungstag.

<u>Besondere Patientengruppen</u>

Alter und Geschlecht
Die vier einzelnen populationspharmakokinetischen Analysen (1-4) von Patienten, die Daratumumab als Monotherapie oder verschiedene Kombinationstherapien (Analysen 1-4) erhielten, zeigten, dass das Alter (Bereich: 31 bis 93 Jahre) keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Daratumumab hatte. Die Exposition von Daratumumab war bei jüngeren Patienten (Alter < 65 Jahre, n = 518) und älteren Patienten (Alter ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre, n = 761; Alter ≥ 75 Jahre, n = 334) vergleichbar.

Das Geschlecht hatte in den populationspharmakokinetischen Analysen keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Exposition von Daratumumab.

Nierenfunktionsstörung
Es wurden keine formalen Daratumumab-Studien mit Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Es wurden vier einzelne populationspharmakokinetische Analysen basierend auf

vorbestehenden Daten zur Nierenfunktion von Patienten, die Daratumumab als Monotherapie oder verschiedene Kombinationstherapien (Analysen 1-4) erhielten, durchgeführt. Diese schlossen insgesamt 441 Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-*Clearance* [CrCl] ≥ 90 ml/min), 621 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (CrCl < 90 und ≥ 60 ml/min), 523 Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CrCl < 60 und ≥ 30 ml/min) und 27 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min) ein. Zwischen den Patienten mit Nierenfunktionsstörung und den Patienten mit normaler Nierenfunktion wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Exposition von Daratumumab beobachtet.

Leberfunktionsstörung
Es wurden keine formalen Daratumumab-Studien mit Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Es ist unwahrscheinlich, dass Veränderungen der Leberfunktion einen Einfluss auf die Elimination von Daratumumab haben, da IgG1-Moleküle wie Daratumumab nicht über Stoffwechselwege in der Leber metabolisiert werden.
Es wurden vier einzelne populationspharmakokinetische Analysen von Patienten, die Daratumumab als Monotherapie oder verschiedene Kombinationstherapien (Analysen 1-4) erhielten, durchgeführt. Diese schlossen insgesamt 1 404 Patienten mit normaler Leberfunktion (Gesamtbilirubin [TB] und Aspartataminotransferase [AST] ≤ obere Grenze des Normwerts [ULN]), 189 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (TB 1,0 x bis 1,5 x ULN oder AST > ULN), 8 Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (TB > 1,5 x bis 3,0 x ULN, n = 7) oder schwerer Leberfunktionsstörung (TB > 3,0 x ULN; n = 1) ein. Zwischen den Patienten mit Leberfunktionsstörung und Patienten mit normaler Leberfunktion wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Exposition von Daratumumab beobachtet.

Ethnische Zugehörigkeit
Vier einzelne populationspharmakokinetischen Analysen von Patienten, die entweder Daratumumab als Monotherapie oder verschiedene Kombinationstherapien (Analysen 1–4) erhielten, zeigten, dass die Exposition gegenüber Daratumumab zwischen kaukasischen (n = 1 371) und nicht-kaukasischen Patienten (n = 242) vergleichbar war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Daten stammen aus Studien mit Daratumumab bei Schimpansen und mit einem Anti-CD38-Antikörper-Surrogat bei Cynomolgus-Affen. Es wurden keine Untersuchungen zur chronischen Toxizität durchgeführt.

Kanzerogenität und Mutagenität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Untersuchung des kanzerogenen Potentials von Daratumumab durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Untersuchung der potentiellen Wirkungen von Daratumumab auf Reproduktion und Entwicklung durchgeführt.

Fertilität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Bestimmung potentieller Wirkungen von Daratumumab auf die Fertilität bei Männern oder Frauen durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Methionin
Polysorbat 20 (E 432)
Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

3 Jahre.

Nach Verdünnung

Die Infusionslösung soll unmittelbar nach Zubereitung verwendet werden, es sei denn die Zubereitungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Falls die Infusionslösung nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Die zubereitete Lösung darf maximal 24 Stunden lichtgeschützt bei Kühlschranktemperatur (2 °C - 8 °C) aufbewahrt werden, gefolgt von 15 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) bei Raumtemperatur (15 °C - 25 °C) und Raumlicht. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank soll die Lösung vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Konzentrat mit 100 mg Daratumumab in einer Durchstechflasche aus Glas Typ I mit einem Elastomerverschluss und einer Aluminiumversiegelung mit einem Schnappdeckel. Packung mit 1 Durchstechflasche.

20 ml Konzentrat mit 400 mg Daratumumab in einer Durchstechflasche aus Glas Typ I mit einem Elastomerverschluss und einer Aluminiumversiegelung mit einem Schnappdeckel. Packung mit 1 Durchstechflasche.

DARZALEX ist auch als Starterpackung mit 11 Durchstechflaschen (6 x 5-ml-Durchstechflaschen + 5 x 20-ml-Durchstechflaschen) erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.
Die Infusionslösung ist unter aseptischen Bedingungen wie folgt zuzubereiten:

- Auf Basis des Körpergewichts des Patienten sind die Dosis (mg), das Gesamtvolumen (ml) der erforderlichen DARZALEX-Lösung und die Anzahl der benötigten DARZALEX-Durchstechflaschen zu berechnen.
- Es ist zu überprüfen, ob die DARZALEX-Lösung farblos bis gelb ist. Nicht verwenden, wenn trübe Partikel, Verfärbungen oder andere Fremdpartikel vorhanden sind.
- Unter aseptischen Bedingungen ist dem Infusionsbeutel/-behältnis die Menge an 9-mg/ml-Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9 %) zu entnehmen, die dem erforderlichen Volumen der DARZALEX-Lösung entspricht.
- Die erforderliche Menge der DARZALEX-Lösung ist unter aseptischen Bedingungen zu entnehmen und auf das zutreffende Volumen zu verdünnen, indem sie in den/das vorbereitete/n Infusionsbeutel/-behältnis gegeben wird, der/das 9-mg/ml-Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9 %) enthält (siehe Abschnitt 4.2). Die Infusionsbeutel/-behältnisse müssen aus Polyvinylchlorid (PVC), Polypropylen (PP), Polyethylen (PE) oder Polyolefinblend (PP + PE) bestehen. Die nicht verwendete, in der Durchstechflasche verbleibende Restmenge ist zu verwerfen.
- Beutel/Behältnis vorsichtig umdrehen, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln.
- Parenteral anzuwendende Arzneimittel vor der Applikation visuell auf Schwebstoffe und Verfärbung untersuchen. In der verdünnten Lösung können sich sehr kleine, durchscheinende bis weiße proteinartige Partikel bilden, da Daratumumab ein Protein ist. Nicht verwenden, wenn trübe Partikel, Verfärbungen oder Fremdpartikel sichtbar sind.
- Da DARZALEX kein Konservierungsmittel enthält, sollen verdünnte Lösungen innerhalb von 15 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) bei Raumtemperatur (15 °C – 25 °C) und Raumlicht angewendet werden.
- Falls die verdünnte Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, kann sie vor der Anwendung bis zu 24 Stunden bei Kühlschranktemperatur (2 °C – 8 °C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Nicht einfrieren. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank soll die Lösung vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen.
- Die verdünnte Lösung ist durch intravenöse Infusion über ein Infusionsset mit einem Durchflussregler und einem sterilen, nicht pyrogenen In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) (Porengröße 0,22 oder 0,20 Mikrometer) mit geringer Proteinbindung anzuwenden. Es müssen Infusionssets aus Polyurethan (PU), Polybutadien (PBD), PVC, PP oder PE verwendet werden.
- DARZALEX nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln in demselben Schlauchsystem infundieren.
- Nicht verwendete Restmengen der Infusionslösung nicht zur Wiederverwendung aufbewahren. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/16/1101/001
EU/1/16/1101/002
EU/1/16/1101/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Mai 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Januar 2022

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig