

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DARZALEX 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon van 5 ml bevat 100 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml).

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 400 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml).

Daratumumab is een humaan monoklonaal IgG1 κ -antilichaam tegen CD38-antigeen, geproduceerd in een zoogdiercellijn (Chinese hamster ovarium) met gebruikmaking van recombinant-DNA-techniek.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke 5 ml injectieflacon oplossing voor infusie bevat 273,3 mg sorbitol (E420).

Elke 20 ml injectieflacon oplossing voor infusie bevat 1.093 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

De oplossing is kleurloos tot geel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

DARZALEX is geïndiceerd:

- in combinatie met lenalidomide en dexamethason of met bortezomib, melfalan en prednison voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie;
- in combinatie met bortezomib, thalidomide en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie;
- in combinatie met lenalidomide en dexamethason, of bortezomib en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die minstens 1 eerdere behandeling hebben gehad;
- als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom, bij wie voorgaande behandeling een proteasoomremmer en een immunomodulerend middel omvatte en die bij de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond.

4.2 Dosering en wijze van toediening

DARZALEX moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, in een omgeving waar reanimatiefaciliteiten voorhanden zijn.

Vóór en na de infusie moeten geneesmiddelen worden toegediend om het risico op infusiegerelateerde reacties (IRR's) met daratumumab te beperken. Zie verderop 'Aanbevolen gelijktijdige geneesmiddelen', 'Aanpak van infusiegerelateerde reacties' en rubriek 4.4.

Dosering

Behandelschema voor de combinatie met lenalidomide en dexamethason (schema met cycli van 4 weken) en voor monotherapie

De aanbevolen dosis is DARZALEX 16 mg/kg lichaamsgewicht toegediend als intraveneuze infusie volgens het volgende behandelschema in tabel 1.

Tabel 1: Behandelschema voor DARZALEX in combinatie met lenalidomide en dexamethason (Rd) (behandelschema met cycli van 4 weken) en voor monotherapie

Weken	Schema
Week 1 tot 8	elke week (in totaal 8 doses)
Week 9 tot 24 ^a	om de twee weken (in totaal 8 doses)
Week 25 en verder tot ziekteprogressie ^b	om de vier weken

^a De eerste dosis van het 2-wekelijks behandelschema wordt toegediend in week 9.

^b De eerste dosis van het 4-wekelijks behandelschema wordt toegediend in week 25.

Dexamethason moet worden toegediend in een dosis van 40 mg/week (of een verlaagde dosis van 20 mg/week voor patiënten > 75 jaar).

Zie rubriek 5.1 en de overeenkomstige Samenvatting van de productkenmerken voor de dosis en het schema van geneesmiddelen die met DARZALEX worden toegediend.

Behandelschema in combinatie met bortezomib, melfalan en prednison (schema met cycli van 6 weken)

De aanbevolen dosis is DARZALEX 16 mg/kg lichaamsgewicht toegediend als intraveneuze infusie volgens het volgende behandelschema in tabel 2.

Tabel 2: Behandelschema voor DARZALEX in combinatie met bortezomib, melfalan en prednison ([VMP]; behandelschema met cycli van 6 weken)

Weken	Schema
Week 1 tot 6	elke week (in totaal 6 doses)
Week 7 tot 54 ^a	om de drie weken (in totaal 16 doses)
Week 55 en verder tot ziekteprogressie ^b	om de vier weken

^a De eerste dosis van het 3-wekelijks behandelschema wordt toegediend in week 7.

^b De eerste dosis van het 4-wekelijks behandelschema wordt toegediend in week 55.

Bortezomib wordt tweemaal per week toegediend in week 1, 2, 4 en 5 gedurende de eerste cyclus van 6 weken, gevolgd door **eenmaal** per week in week 1, 2, 4 en 5 gedurende acht bijkomende cycli van 6 weken. Zie rubriek 5.1 voor informatie over de VMP-dosis en het behandelschema bij toediening in combinatie met DARZALEX.

Behandelschema in combinatie met bortezomib, thalidomide en dexamethason (schema met cycli van 4 weken) voor de behandeling van patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (ASCT)

De aanbevolen dosis is DARZALEX 16 mg/kg lichaamsgewicht toegediend als intraveneuze infusie volgens het volgende behandelschema in tabel 3.

Tabel 3: Behandelschema voor DARZALEX in combinatie met bortezomib, thalidomide en dexamethason ([VTd]; behandelschema met cycli van 4 weken)

Behandelfase	Weken	Schema
Inductie	week 1 tot 8	elke week (in totaal 8 doses)
	week 9 tot 16 ^a	om de twee weken (in totaal 4 doses)
Stop voor hoge dosis chemotherapie en ASCT		
Consolidatie	week 1 tot 8 ^b	om de twee weken (in totaal 4 doses)

^a De eerste dosis van het 2-wekelijks behandelschema wordt toegediend in week 9.

^b De eerste dosis van het 2-wekelijks behandelschema wordt toegediend in week 1 na hervatting van de behandeling na ASCT.

Dexamethason moet worden toegediend in een dosis van 40 mg op dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 en 23 van de cycli 1 en 2, en in een dosis van 40 mg op dag 1-2 en in een dosis van 20 mg op de daaropvolgende toedieningsdagen (dag 8, 9, 15, 16) van de cycli 3-4. Dexamethason moet worden toegediend in een dosis van 20 mg op dag 1, 2, 8, 9, 15, 16 in de cycli 5 en 6.

Zie rubriek 5.1 en de overeenkomstige Samenvatting van de productkenmerken voor de dosis en het schema van geneesmiddelen die met DARZALEX worden toegediend.

Behandelschema van de combinatie met bortezomib en dexamethason (schema met cycli van 3 weken)
De aanbevolen dosis is DARZALEX 16 mg/kg lichaamsgewicht toegediend als een intraveneuze infusie volgens het volgende behandelschema in tabel 4.

Tabel 4: Behandelschema voor DARZALEX in combinatie met bortezomib en dexamethason (Vd) (behandelschema met cycli van 3 weken)

Weken	Schema
Week 1 tot 9	elke week (in totaal 9 doses)
Week 10 tot 24 ^a	om de drie weken (in totaal 5 doses)
Week 25 en verder tot ziekteprogressie ^b	om de vier weken

^a De eerste dosis van het 3-wekelijks behandelschema wordt toegediend in week 10.

^b De eerste dosis van het 4-wekelijks behandelschema wordt toegediend in week 25.

Dexamethason moet worden toegediend in een dosis van 20 mg op dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 en 12 van de eerste 8 behandelcycli met bortezomib of in een verlaagde dosis van 20 mg/week voor patiënten >75 jaar, patiënten met ondergewicht (BMI <18,5), met slecht onder controle zijnde diabetes mellitus of eerdere intolerantie voor een behandeling met steroïden.

Zie rubriek 5.1 en de overeenkomstige Samenvatting van de productkenmerken voor de dosis en het schema van geneesmiddelen die met DARZALEX worden toegediend.

Infusiesnelheden

Na het verdunnen dient de infusie met DARZALEX intraveneus te worden toegediend met de initiële infusiesnelheid die wordt getoond in tabel 5 hieronder. Stapsgewijze verhoging van de infusiesnelheid dient alleen te worden overwogen bij afwezigheid van infusiegerelateerde reacties.

Om toediening te vergemakkelijken, kan de eerste voorgeschreven dosis van 16 mg/kg in week 1 worden verdeeld over twee opeenvolgende dagen, d.w.z. 8 mg/kg op zowel dag 1 als dag 2, zie tabel 5 hieronder.

Tabel 5: Infusiesnelheden voor toediening van DARZALEX (16 mg/kg)

	Verdunnings- volume	Initiële snelheid (eerste uur)	Verhogingen van snelheid ^a	Maximale snelheid
Infusie week 1				
<i>Optie 1 (infusie met eenmalige dosis)</i>				
Week 1 dag 1 (16 mg/kg)	1.000 ml	50 ml/uur	50 ml/uur ieder uur	200 ml/uur
<i>Optie 2 (infusie met verdeelde dosis)</i>				
Week 1 dag 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/uur	50 ml/uur ieder uur	200 ml/uur
Week 1 dag 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/uur	50 ml/uur ieder uur	200 ml/uur
Infusie week 2 (16 mg/kg)^b	500 ml	50 ml/uur	50 ml/uur ieder uur	200 ml/uur
Daaropvolgende infusies (vanaf week 3, 16 mg/kg)^c	500 ml	100 ml/uur	50 ml/uur ieder uur	200 ml/uur

-
- ^a Stapsgewijze verhoging van de infusiesnelheid dient alleen te worden overwogen bij afwezigheid van infusiegerelateerde reacties.
- ^b Een verdunningsvolume van 500 ml voor de dosis van 16 mg/kg dient alleen te worden gebruikt als er de voorgaande week geen IRR's waren. Als dat wel het geval was, gebruik dan een verdunningsvolume van 1.000 ml.
- ^c Een aangepaste initiële infusiesnelheid (100 ml/uur) voor daaropvolgende infusies (d.w.z. vanaf week 3) dient alleen te worden gebruikt als er geen IRR's waren tijdens de voorgaande infusie. Als dat wel het geval was, gebruik dan verder de instructies aangegeven in de tabel voor de infusiesnelheid voor week 2.

Aanpak van infusiegerelateerde reacties

Pre-infusiegenesmiddelen moeten toegediend worden voorafgaand aan de behandeling met DARZALEX teneinde het risico op IRR's te verkleinen.

In het geval van IRR's, ongeacht de graad/ernst, de DARZALEX-infusie onmiddellijk onderbreken en de symptomen behandelen.

Voor de behandeling van IRR's kan het daarnaast nodig zijn de infusiesnelheid te verlagen of de behandeling met DARZALEX stop te zetten, zoals hieronder beschreven (zie rubriek 4.4).

- Graad 1-2 (licht tot matig): Zodra de symptomen van de reactie verdwenen zijn, dient de infusie te worden hervat met niet meer dan de helft van de snelheid waarbij de IRR zich heeft voorgedaan. Indien de patiënt geen verdere IRR-symptomen ervaart, kan het verhogen van de infusiesnelheid worden hervat volgens klinisch gepaste verhogingen en intervallen tot een maximale infusiesnelheid van 200 ml/uur (tabel 5).
- Graad 3 (ernstig): Zodra de symptomen van de reactie verdwenen zijn, kan worden overwogen de infusie te hervatten, met niet meer dan de helft van de snelheid waarbij de reactie zich heeft voorgedaan. Indien de patiënt geen verdere symptomen vertoont, kan het verhogen van de infusiesnelheid worden hervat volgens de aangegeven verhogingen en intervallen (tabel 5). Indien opnieuw symptomen van graad 3 optreden, dient de bovenstaande procedure te worden herhaald. De behandeling met DARZALEX dient permanent te worden stopgezet nadat er drie keer een infusiegerelateerde reactie van graad 3 of hoger is opgetreden.
- Graad 4 (levensbedreigend): Behandeling met DARZALEX permanent stopzetten.

Gemiste dosis

Indien een geplande dosis DARZALEX werd overgeslagen, moet de dosis zo snel mogelijk worden toegediend en het behandelingschema in overeenstemming daarmee worden aangepast, met behoud van het behandelingsinterval.

Aanpassingen van de dosis

Het wordt afgeraden de dosis van DARZALEX te verlagen. Bij hematologische toxiciteit kan het nodig zijn om de toediening op te schorten, zodat de bloedcellaantallen zich kunnen herstellen (zie rubriek 4.4). Zie de overeenkomstige Samenvatting van de productkenmerken voor informatie over genesmiddelen die in combinatie met DARZALEX worden gegeven.

Aanbevolen gelijktijdige genesmiddelen

Geneesmiddelen vóór de infusie

Voorafgaand aan de infusie moeten bij alle patiënten 1 tot 3 uur vóór elke infusie met DARZALEX onderstaande genesmiddelen worden toegediend om het risico op IRR's te vermijden:

- Corticosteroid (langwerkend of middellangwerkend)
 - Monotherapie:
Methylprednisolon 100 mg, of een equivalent, intraveneus toegediend. Na de tweede infusie kan de dosis van het corticosteroid worden verlaagd (methylprednisolon 60 mg, oraal of intraveneus toegediend).
 - Combinatietherapie:
Dexamethason 20 mg (of een equivalent), toegediend voorafgaand aan elke infusie met DARZALEX. Als dexamethason het basiscorticosteroid van de achtergrondbehandeling is, zal de behandelingsdosis dexamethason op de dagen van de infusie met DARZALEX in plaats hiervan dienen als pre-infusiegenesmiddel (zie rubriek 5.1).

Dexamethason wordt voorafgaand aan de eerste infusie met DARZALEX intraveneus toegediend en er kan worden overwogen om dexamethason voorafgaand aan de volgende infusies oraal toe te dienen. Aanvullende corticosteroiden in het kader van een achtergrondbehandeling (bijvoorbeeld prednison) dienen niet te worden gebruikt op de dagen van de infusie met DARZALEX als patiënten dexamethason als pre-infusiegeneesmiddel hebben ontvangen.

- Antipyretica (paracetamol 650 tot 1.000 mg, oraal toegediend)
- Antihistaminicum (difenhydramine 25 tot 50 mg of equivalent, oraal of intraveneus toegediend).

Geneesmiddelen na de infusie

Na de infusie dienen geneesmiddelen als volgt te worden toegediend om het risico op vertraagde IRR's te verminderen:

- **Monotherapie:**
Er dient op elk van de twee dagen na elke infusie (te beginnen op de dag na de infusie) een oraal corticosteroid (20 mg methylprednisolon of de equivalente dosis van een middellang- of langwerkend corticosteroid in overeenstemming met de lokale standaard) te worden toegediend.
- **Combinatietherapie:**
Er kan worden overwogen om op de dag na de infusie met DARZALEX een lage dosering methylprednisolon (≤ 20 mg) of een equivalent oraal toe te dienen. Als er echter op de dag na de infusie met DARZALEX een corticosteroid (bijv. dexamethason, prednison) in het kader van een achtergrondbehandeling wordt toegediend, zijn extra geneesmiddelen na de infusie wellicht niet nodig (zie rubriek 5.1).

Daarnaast moet voor patiënten met een voorgeschiedenis van chronische obstructieve longziekte worden overwogen om na de infusie geneesmiddelen zoals kort- en langwerkende bronchodilatoren en inhalatiecorticosteroiden te gebruiken. Na de eerste vier infusies kan de arts besluiten het gebruik van deze inhalatiegeneesmiddelen te stoppen indien de patiënt geen ernstige IRR's krijgt.

Profylaxe voor reactivatie van herpes zoster-virus

Ter preventie van reactivatie van het herpes zoster-virus dient antivirale profylaxe overwogen te worden.

Bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

Er is geen formeel onderzoek gedaan naar daratumumab bij patiënten met nierinsufficiëntie. Op basis van populatiefarmacokinetische analyses hoeft de dosis niet aangepast te worden voor patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen formeel onderzoek gedaan naar daratumumab bij patiënten met leverinsufficiëntie. Op basis van populatiefarmacokinetische analyses hoeft de dosis niet aangepast te worden voor patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Dosisaanpassingen worden niet noodzakelijk geacht (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van DARZALEX bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

DARZALEX is bestemd voor intraveneus gebruik. Het wordt toegediend als intraveneuze infusie na verdunning met 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infusiegerelateerde reacties

DARZALEX kan ernstige IRR's veroorzaken, zoals anafylactische reacties (zie rubriek 4.8). Deze reacties kunnen levensbedreigend zijn en er zijn meldingen geweest van fatale afloop.

Alle patiënten moeten tijdens de gehele infusie op IRR's gemonitord worden. Patiënten met IRR's ongeacht de graad moeten in de periode na de infusie gemonitord blijven worden totdat de symptomen zijn verdwenen.

In klinische studies werden IRR's gemeld bij ongeveer de helft van alle patiënten die werden behandeld met DARZALEX.

De meerderheid van de IRR's trad op bij de eerste infusie en was graad 1-2 (zie rubriek 4.8). Vier procent van alle patiënten kreeg bij meer dan één infusie een IRR. Er hebben zich ernstige reacties voorgedaan, waaronder bronchospasme, hypoxie, dyspneu, hypertensie, larynxoedeem, longoedeem en bijwerkingen met betrekking tot het oog (waaronder choroïd vochtophoping, acute myopie en acuut gesloten-hoekglaucoom). De meest voorkomende symptomen waren neusverstopping, hoesten, keelirritatie, koude rillingen, braken en nausea. Minder voorkomende symptomen waren piepende ademhaling, allergische rinitis, pyrexie, ongemak op de borst, pruritus, hypotensie en wazig zien (zie rubriek 4.8).

Patiënten dienen voorafgaand aan de behandeling met DARZALEX premedicatie met antihistaminica, antipyretica en corticosteroiden te krijgen om het risico op IRR's te verlagen. In het geval van IRR's, ongeacht de ernst, moet de infusie met DARZALEX worden onderbroken en indien nodig moet een medische aanpak/ondersteunende behandeling van IRR's worden ingesteld. Bij het heropstarten van de infusie moet de infusiesnelheid bij patiënten met IRR's van graad 1, 2 of 3 worden verlaagd. Als er een anafylactische reactie optreedt of zich een levensbedreigende (graad 4) infusiereactie voordoet, dient onmiddellijk adequate reanimatie te worden gestart. De behandeling met DARZALEX moet onmiddellijk en permanent worden stopgezet (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Er dienen ter vermindering van het risico op vertraagde IRR's na infusie met DARZALEX aan alle patiënten orale corticosteroiden te worden toegediend. Daarnaast moet het gebruik van geneesmiddelen na de infusie worden overwogen (bijv. inhalatiecorticosteroiden, kort- en langwerkende bronchodilatoren) voor patiënten met een voorgeschiedenis van chronische obstructieve longziekte, om ademhalingscomplicaties te behandelen indien die zouden optreden. Onderbreek de DARZALEX-infusie als er oogsymptomen optreden en laat onmiddellijk een oogheelkundige evaluatie doen voordat de behandeling met DARZALEX wordt hervat (zie rubriek 4.2).

Neutropenie/trombocytopenie

DARZALEX kan neutropenie en trombocytopenie, veroorzaakt door achtergrondbehandeling, verergeren (zie rubriek 4.8).

Het volledige bloedbeeld dient regelmatig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling volgens de voorschrijfinformatie met betrekking tot achtergrondbehandelingen. Patiënten met neutropenie dienen gecontroleerd te worden op tekenen van infectie. Het kan nodig zijn de behandeling met DARZALEX op te schorten totdat het bloedbeeld is hersteld. Het wordt afgeraden de dosis van DARZALEX te verlagen. Overweeg een ondersteunende behandeling met bloedtransfusies of groeifactoren.

Interferentie met indirecte antiglobulinetest (indirecte Coombstest)

Daratumumab bindt aan CD38 dat in geringe mate tot expressie komt op rode bloedcellen (RBC's), wat aanleiding kan geven tot een positieve indirecte Coombstest. Een positieve indirecte Coombstest ten gevolge van daratumumab kan tot 6 maanden na de laatste infusie met daratumumab voorkomen. Er dient rekening mee te worden gehouden dat aan RBC's gebonden daratumumab de detectie van antilichamen tegen *minor*-antigenen in het serum van de patiënt kan maskeren. De bepaling van de bloedgroep (ABO) en resusfactor van een patiënt wordt niet beïnvloed.

Patiënten dienen getypeerd en gescreend te worden alvorens de behandeling met daratumumab te starten. Voordat de behandeling met daratumumab wordt gestart kan fenotypering overwogen worden in overeenstemming met de lokale praktijken. Rode-bloedcelgenotypering wordt niet beïnvloed door daratumumab en kan op ieder moment uitgevoerd worden.

Indien een bloedtransfusie is gepland, dient het bloedtransfusiecentrum van deze interferentie met de indirecte antiglobulinetest op de hoogte te worden gesteld (zie rubriek 4.5). Wanneer een noodtransfusie nodig is, kunnen ABO/RhD-compatibele RBC's zonder kruisproef worden gegeven volgens de voorschriften van de lokale bloedbank.

Interferentie met bepaling van complete respons

Daratumumab is een humaan monoklonaal IgG-kappa antilichaam dat gedetecteerd kan worden via zowel serumproteïne-elektroforese (SPE) als immunofixatie (IFE), die beide gebruikt worden voor de klinische monitoring van endogeen M-proteïne (zie rubriek 4.5). Deze interferentie kan bij sommige patiënten met IgG-kappa myeloomproteïne invloed hebben op de bepaling van de complete respons en van de ziekteprogressie.

Reactivatie van het hepatitis B-virus (HBV)

Reactivatie van het hepatitis B-virus, in enkele gevallen fataal, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met DARZALEX. Bij alle patiënten dient voor het begin van de behandeling met DARZALEX een screening op HBV te worden uitgevoerd.

Bij patiënten met bewijs van seropositiviteit voor HBV dient gemonitord te worden op klinische en laboratoriumaanwijzingen van HBV-reactivatie gedurende de behandeling en gedurende minstens zes maanden na het eind van de behandeling met DARZALEX. Behandel patiënten in overeenstemming met de geldende klinische richtlijnen. Overweeg consultatie van een hepatitisdeskundige wanneer klinisch geïndiceerd.

Bij patiënten bij wie zich HBV-reactivatie ontwikkelt tijdens hun behandeling met DARZALEX dient de behandeling met DARZALEX te worden stopgezet en gepaste behandeling te worden opgestart. Hervatting van de behandeling met DARZALEX bij patiënten bij wie de HBV-reactivatie voldoende onder controle is, dient te worden besproken met artsen met deskundigheid op het gebied van HBV.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat sorbitol (E420). Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan patiënten met erfelijke fructose-intolerantie, tenzij strikt noodzakelijk.

Er moet bij iedere patiënt een uitgebreide anamnese met betrekking tot symptomen van erfelijke fructose-intolerantie worden afgenomen voordat dit geneesmiddel wordt toegediend.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Daratumumab is een monoklonaal IgG1 κ -antilichaam. Het is niet waarschijnlijk dat renale uitscheiding en metabolisme door leverenzymen van intact daratumumab belangrijke eliminatieroutes zullen vormen. Er wordt bijgevolg niet verwacht dat variaties in de enzymen die geneesmiddelen metaboliseren de eliminatie van daratumumab beïnvloeden. Door de hoge affiniteit voor een unieke epitoom op CD38 wordt niet verwacht dat daratumumab geneesmiddelmetaboliserende enzymen zal veranderen.

Klinische farmacokinetische evaluaties van daratumumab in combinatie met lenalidomide, pomalidomide, thalidomide, bortezomib en dexamethason wezen niet op klinisch relevante geneesmiddeleninteracties tussen daratumumab en deze klein-moleculaire geneesmiddelen.

Interferentie met indirecte antiglobulinetest (indirecte Coombstest)

Daratumumab bindt aan CD38 op RBC's en interfereert met compatibiliteitstests zoals de antilichaamscreening en kruisproef (zie rubriek 4.4). Methoden om de interferentie met daratumumab te mitigeren bestaan onder meer uit behandeling van reagens-RBC's met dithiothreitol (DTT) om de binding met daratumumab te verbreken, of andere lokaal gevalideerde methodes. Daar het Kellbloedgroepsysteem eveneens sensitief is voor behandeling met DTT, moeten Kell-negatieve bloedeenheden worden gebruikt na de uitsluiting of identificatie van alloantistoffen met behulp van met DTT behandelde RBC's. Fenotypering en genotypering kunnen ook als alternatief overwogen worden (zie rubriek 4.4).

Interferentie met serumproteïne-elektroforese en immunofixatie

Daratumumab kan worden gedetecteerd met serumproteïne-elektroforese (SPE) en immunofixatie (IFE) die beide gebruikt worden voor het monitoren van monoklonale ziekte-immunoglobulinen (M-proteïne). Dit kan leiden tot vals-positieve SPE- en IFE-resultaten voor patiënten met IgG-kappa myeloomproteïne, wat invloed heeft op de initiële beoordeling van complete respons met behulp van *International Myeloma Working Group*- (IMWG-)criteria. Overweeg bij patiënten met een aanhoudende zeer goede partiële respons bij wie daratumumab-interferentie vermoed wordt, het gebruik van een gevalideerde daratumumab-specifieke IFE-test om daratumumab te onderscheiden van mogelijk resterend endogeen M-proteïne in het serum van de patiënt. Dit om het bepalen van een complete respons te vergemakkelijken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 3 maanden na het stoppen van de behandeling met daratumumab.

Zwangerschap

Er zijn geen of slechts beperkte gegevens over het gebruik van daratumumab bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). DARZALEX wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of daratumumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met DARZALEX moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld. Hierbij moeten het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar om te bepalen wat de mogelijke effecten zijn van daratumumab op de vruchtbaarheid bij de man of de vrouw (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

DARZALEX heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid is echter gemeld bij patiënten die daratumumab gebruiken en dit dient in overweging te worden genomen bij het rijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen ongeacht de graad ($\geq 20\%$ van de patiënten) waren IRR's, vermoeidheid, nausea, diarree, constipatie, pyrexie, dyspneu, hoesten, neutropenie, trombocytopenie, anemie, oedeem perifeer, asthenie, perifere sensorische neuropathie en bovenste-luchtweginfectie. Ernstige bijwerkingen waren sepsis, pneumonie, bronchitis, bovenste-luchtweginfectie, longoedeem, griep, pyrexie, dehydratie, diarree en atriale fibrillatie.

Samenvattende tabel met bijwerkingen

Tabel 6 geeft een samenvatting van de bijwerkingen die optraden bij patiënten die DARZALEX kregen toegediend. De gegevens zijn een weergave van de blootstelling aan DARZALEX (16 mg/kg) bij 2.066 patiënten met multipel myeloom, waaronder 1.910 patiënten die werden behandeld met DARZALEX in combinatie met achtergrondbehandelingen en 156 patiënten die werden behandeld met DARZALEX als monotherapie. Postmarketingbijwerkingen zijn ook inbegrepen.

In studie MMY3006 was de opbrengst van het aantal CD34+-cellen in de D-VTd-arm numeriek lager in vergelijking met de VTd-arm (mediaan: D-VTd: $6,3 \times 10^6/\text{kg}$; VTd $8,9 \times 10^6/\text{kg}$) en van degenen met volledige mobilisatie ontvingen meer patiënten in de D-VTd-groep plerixafor in vergelijking met de VTd-arm (D-VTd: 21,7%; VTd: 7,9%). De percentages *engraftment* en hematopoëtische reconstitutie waren bij de getransplanteerde proefpersonen in de D-VTd-arm en de VTd-arm gelijk (D-VTd: 99,8%; VTd: 99,6%; zoals gemeten aan het herstel van neutrofielen $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$, leukocyten $> 1,0 \times 10^9/\text{l}$ en plaatjes $> 50 \times 10^9/\text{l}$ zonder transfusie).

De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen aangegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 6: Bijwerkingen bij patiënten met multipel myeloom die werden behandeld met DARZALEX 16 mg/kg

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie	Incidentie (%)	
			Alle graden	Graad 3-4
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste-luchtweginfectie ^a	Zeer vaak	41	3
	Bronchitis ^a		17	2
	Pneumonie ^a		16	10
	Urineweginfectie	Vaak	8	1

	Griep		5	1*
	Sepsis ^a		4	4
	Cytomegalovirusinfectie ^a		1	<1*
	COVID-19 ^d		7	4
	Hepatitis B-virus reactivatie ^b	Soms	-	-
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie ^a	Zeer vaak	44	39
	Trombocytopenie ^a		31	19
	Anemie ^a		27	12
	Lymfopenie ^a		14	11
	Leukopenie ^a		12	6
Immuunsysteemaandoeningen	Hypogammaglobulinemie ^a	Vaak	3	<1*
	Anafylactische reactie ^b	Zelden	-	-
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Zeer vaak	12	1
	Hyperglykemie	Vaak	7	3
	Hypocalciëmie		6	1
	Dehydratie		3	1*
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere sensorische neuropathie	Zeer vaak	32	3
	Hoofdpijn		12	<1*
	Paresthesie		11	<1
	Syncope	Vaak	2	2*
Hartaandoeningen	Atriale fibrillatie	Vaak	4	1
Bloedvataandoeningen	Hypertensie ^a	Zeer vaak	10	5
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Hoesten ^a	Zeer vaak	25	<1*
	Dyspneu ^a		21	3
	Longoedeem ^a	Vaak	1	<1
Maagdarmstelselaandoeningen	Constipatie	Zeer vaak	33	1
	Diarree		32	4
	Nausea		26	2*
	Braken		16	1*
	Pancreatitis ^a	Vaak	1	1
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn	Zeer vaak	18	2
	Spierspasmen		14	<1*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Zeer vaak	26	4
	Oedeem perifeer ^a		26	1
	Pyrexie		23	2
	Asthenie		21	2
	Koude rillingen	Vaak	9	<1*
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Infusiegerelateerde reactie ^c	Zeer vaak	40	4

* Geen graad 4.

^a Verzamelterm.

^b Postmarketingbijwerking.

^c Onder infusiegerelateerde reactie vallen termen waarvan de onderzoekers hebben vastgesteld dat ze gerelateerd zijn aan de infusie, zie hieronder.

^d De incidentie is gebaseerd op een subset van patiënten uit studies MMY3003, MMY3006, MMY3008 en MMY3013 die op of na 1 februari 2020 (het begin van de COVID-19 pandemie) ten minste 1 dosis studiemedicatie kregen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reacties (IRR's)

In klinische studies (monotherapie en combinatietherapie; N=2 066) bedroeg de incidentie van de IRR's van alle graden bij de eerste infusie (16 mg/kg, week 1) met DARZALEX 37%, 2% bij de infusie in week 2 en bij de volgende infusies cumulatief 6%. Bij minder dan 1% van de patiënten trad een IRR van graad 3 of 4 op bij de infusie in week 2 of volgende infusies.

De mediane tijd tot het begin van een reactie was 1,5 uur (spreiding: 0 tot 72,8 uur). De incidentie van aanpassingen van een infusie vanwege reacties was 36%. De mediane infusieduur voor de infusies van 16 mg/kg in de 1^e week, de 2^e week en de volgende weken was respectievelijk ongeveer 7, 4 en 3 uur.

Ernstige IRR's waren bronchospasme, dyspneu, larynxoedeem, longoedeem, bijwerkingen met betrekking tot het oog (waaronder choroid vochtophoping, acute myopie en acuut gesloten-hoekglaucoom) hypoxie en hypertensie. Andere IRR's waren onder meer neusverstopping, hoesten, koude rillingen, keelirritatie, wazig zien, braken en nausea (zie rubriek 4.4).

Indien toediening van DARZALEX vanwege ASCT werd onderbroken (studie MMY3006) gedurende een mediaan van 3,75 maanden (spreiding 2,4; 6,9), was de incidentie van IRR's na hervatting van de behandeling met DARZALEX 11% bij de eerste infusie na ASCT. De infusiesnelheid/het verdunningsvolume gebruikt na hervatting was hetzelfde als wat was gebruikt voor de laatste infusie van DARZALEX voor de onderbreking vanwege ASCT. IRR's die optraden na hervatting van DARZALEX na ASCT waren wat betreft symptomen en ernst (graad 3/4: <1%) consistent met IRR's gemeld in eerdere studies in week 2 of daaropvolgende infusies.

In studie MMY1001 kregen patiënten die de daratumumab combinatiebehandeling kregen (n=97) de eerste dosis daratumumab van 16 mg/kg in week 1 verdeeld over twee dagen toegediend, d.w.z. 8 mg/kg op zowel dag 1 als dag 2. De incidentie van IRR's van alle graden was 42%, waarbij 36% van de patiënten IRR's ervaarde op dag 1 van week 1, 4% op dag 2 van week 1 en 8% bij de daaropvolgende infusies. De mediane tijd tot het begin van een reactie was 1,8 uur (variatie: 0,1 tot 5,4 uur). De incidentie van onderbrekingen van de infusie als gevolg van reacties was 30%. De mediane duur van infusies was 4,2 uur voor week 1-dag 1, 4,2 uur voor week 1-dag 2, en 3,4 uur voor de daaropvolgende infusies.

Infecties

Bij patiënten die werden behandeld met een DARZALEX-combinatietherapie zijn infecties van graad 3 of 4 als volgt gemeld:

Studies met patiënten met gerecidiveerde/refractaire ziekte: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%.

Studies met nieuw gediagnosticeerde patiënten: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

Pneumonie was de vaakst gemelde ernstige (graad 3 of 4) infectie bij alle studies. In studies met een actieve controle kwam stopzetten van de behandeling vanwege infecties voor bij 1-4% van de patiënten. Fatale infecties waren voornamelijk het gevolg van pneumonie en sepsis.

Bij patiënten die DARZALEX-combinatietherapie kregen, werden fatale infecties (graad 5) als volgt gerapporteerd:

Studies met gerecidiveerde/refractaire patiënten: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%

Studies met nieuw gediagnosticeerde patiënten: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

Verklaring: D=daratumumab; Vd=bortezomib-dexamethason; Rd=lenalidomide-dexamethason; Pd=pomalidomide-dexamethason; VMP=bortezomib-melfalan-prednison; VTd=bortezomib-thalidomide-dexamethason.

Hemolyse

Er is een theoretisch risico op hemolyse. In klinische studies en post-marketing veiligheidsdata zal continue monitoring op dit veiligheidssignaal plaatsvinden.

Andere speciale populaties

In de fase III-studie MMY3007, die behandeling met D-VMP vergeleek met behandeling met VMP bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie, was de veiligheidsanalyse van de subgroep van patiënten met een ECOG-performantiescore van 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) consistent met de algehele populatie (zie rubriek 5.1).

Oudere patiënten

Van de 2 459 patiënten die DARZALEX kregen in de aanbevolen dosis was 38% tussen de 65 en 75 jaar oud en 15% was 75 jaar of ouder. Op basis van leeftijd werden er geen algemene verschillen in werkzaamheid gezien. De incidentie van ernstige bijwerkingen was hoger bij oudere dan bij jongere

patiënten. Bij patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom (n=1 213) waren pneumonie en sepsis de meest voorkomende ernstige bijwerkingen die vaker optraden bij ouderen (≥ 65 jaar). Bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (n=710), was pneumonie de meest voorkomende ernstige bijwerking die vaker optrad bij ouderen (≥ 75 jaar).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Klachten en verschijnselen

Er was geen ervaring met overdosering in klinische studies. Er zijn dosissen tot 24 mg/kg intraveneus toegediend in een klinische studie.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum bekend voor een overdosering met daratumumab. Bij een overdosering moet de patiënt gemonitord worden op klachten en verschijnselen van bijwerkingen en moet onmiddellijk de gepaste symptomatische behandeling worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddel conjugaten, CD38 (*cluster of differentiation 38*) remmers, ATC-code: L01FC01.

Werkingsmechanisme

Daratumumab is een humaan monoklonaal IgG1 κ -antilichaam (mAb) dat bindt aan het CD38-eiwit dat in hoge mate tot expressie komt op het oppervlak van multipel myeloom-tumorcellen, alsook in variërende mate op het oppervlak van andere celtypen en weefsels. Het CD38-eiwit heeft meerdere functies zoals receptorgemedieerde adhesie, signalering en enzymatische activiteit.

Er werd aangetoond dat daratumumab *in vivo* de groei van tumorcellen die CD38 tot expressie brengen, sterk remt. Op basis van *in-vitro*-studies blijkt dat daratumumab meerdere effectorfuncties kan gebruiken, wat leidt tot immunologisch gemedieerde tumorceldoding. Deze studies suggereren dat daratumumab tumorcellulys kan induceren, door middel van complementafhankelijke cytotoxiciteit, antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit en antilichaamafhankelijke cellulaire fagocytose in maligniteiten waarin CD38 tot expressie komt. Een subset van suppressorcellen van myeloïde oorsprong (CD38+MDSC's), regulatoire T-cellen (CD38+T_{regs}) en B-cellen (CD38+B_{regs}) neemt af door daratumumab gemedieerde cellulys. Van T-cellen (CD3+, CD4+ en CD8+) is ook bekend dat ze CD38 tot expressie brengen afhankelijk van het stadium van ontwikkeling en de mate van activatie. Bij een behandeling met daratumumab werden in perifeer bloed en in het beenmerg significante stijgingen waargenomen van de absolute aantallen CD4+ en CD8+ T-cellen en de percentages lymfocyten. Daarnaast werd bij DNA-sequentiebepaling van T-celreceptoren geïdentificeerd dat de klonaliteit van T-cellen was toegenomen bij een behandeling met daratumumab, wat wijst op immunomodulerende effecten die kunnen bijdragen aan de klinische respons.

Daratumumab induceerde apoptose *in vitro* na Fc-gemedieerde *cross-linking*. Daarnaast moduleerde daratumumab de enzymatische activiteit van CD38 en zorgde zo voor remming van de activiteit van cyclase-enzymen en stimulatie van de activiteit van hydrolasen. De significantie van deze *in-vitro*-effecten in een klinische setting, en de implicaties ervan op de tumorgroei, worden niet goed begrepen.

Farmacodynamische effecten

Aantallen naturalkillerzellen (NK-cellen) en T-cellen

Van NK-cellen is bekend dat ze hoge CD38-expressieniveaus hebben en gevoelig zijn voor door daratumumab gemedieerde cellysis. Bij behandeling met daratumumab werden dalingen van de absolute aantallen en de percentages totale NK-cellen (CD16+CD56+) en geactiveerde NK-cellen (CD16+CD56^{dim}) in perifere bloed en in beenmerg waargenomen. De baselinewaarden van NK-cellen vertoonden echter geen verband met klinische respons.

Immunogeniciteit

Bij patiënten die in klinische studies behandeld werden met intraveneus daratumumab, ontwikkelde minder dan 1% van de patiënten behandelingenrelateerde antilichamen tegen daratumumab.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom

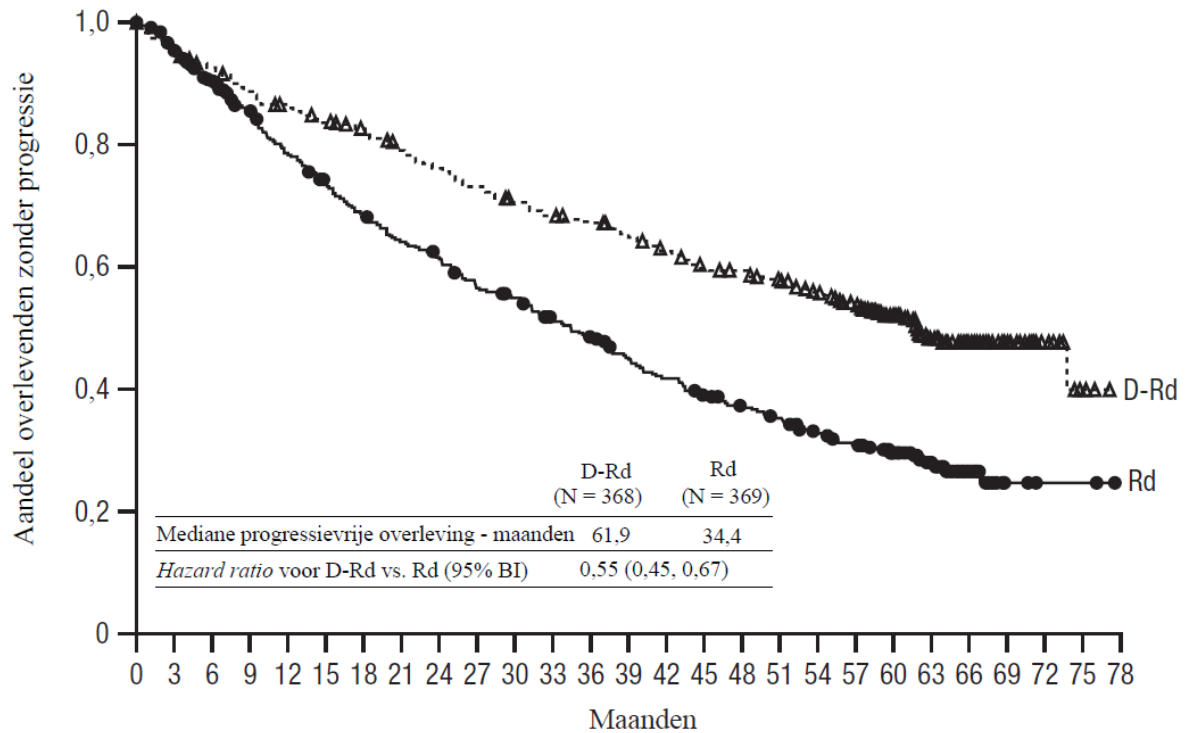
Combinatiebehandeling met lenalidomide en dexamethason bij patiënten die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie

In studie MMY3008, een open-label, gerandomiseerde fase III-studie met actieve controle werd behandeling met DARZALEX 16 mg/kg in combinatie met lenalidomide en een lage dosis dexamethason (DRd) vergeleken met behandeling met lenalidomide en een lage dosis dexamethason (Rd) bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom. Lenalidomide (25 mg eenmaal daags oraal op dag 1-21 van herhaalde cycli van 28 dagen [4 weken]) werd gegeven met een lage dosis van 40 mg/week oraal of intraveneus toegediende dexamethason (of een verlaagde dosis van 20 mg/week voor patiënten > 75 jaar of met een body mass index [BMI] van < 18,5). Op de dagen van de infusie met DARZALEX werd de dosis dexamethason als pre-infusiegeneesmiddel gegeven. Dosisaanpassingen voor lenalidomide en dexamethason werden toegepast volgens de voorschriftinformatie van de fabrikant. De behandeling werd in beide groepen voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

In totaal werden 737 patiënten gerandomiseerd: 368 naar de DRd-arm en 369 naar de Rd-arm. De *baseline* demografische gegevens en ziektekenmerken waren vergelijkbaar tussen de twee behandelgroepen. De mediane leeftijd van de patiënten was 73 jaar (spreiding: 45 tot 90 jaar) en 44% van de patiënten was ≥ 75 jaar. De meerderheid van de patiënten was blank (92%), man (52%); 34% had een *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-performantiescore van 0, 49,5% had een ECOG-performantiescore van 1 en 17% had een ECOG-performantiescore van ≥ 2 . Bij 27% viel de ziekte in *International Staging System* (ISS)-stadium I, bij 43% in ISS-stadium II en bij 29% in ISS-stadium III. De werkzaamheid werd geëvalueerd aan de hand van de progressievrije overleving (PFS) gebaseerd op criteria van de *International Myeloma Working Group* (IMWG) en algehele overleving (OS).

Bij een mediane follow-up van 28 maanden toonde de primaire analyse van PFS in studie MMY3008 een verbetering in de DRd-arm ten opzichte van de Rd-arm; de mediane PFS werd niet bereikt in de DRd-arm en was 31,9 maanden in de Rd-arm (*hazard ratio* [HR]=0,56; 95%-BI: 0,43, 0,73; $p < 0,0001$), wat neerkomt op 44% vermindering van het risico van ziekteprogressie of overlijden bij patiënten die worden behandeld met DRd. Resultaten van een bijgewerkte PFS-analyse na een mediane follow-up van 64 maanden bleven een verbetering in PFS laten zien voor patiënten in de DRd-arm in vergelijking met de Rd-arm. De mediane PFS was 61,9 maanden in de DRd-arm en 34,4 maanden in de Rd-arm (HR=0,55; 95%-BI: 0,45, 0,67).

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve van PFS in Studie MMY3008

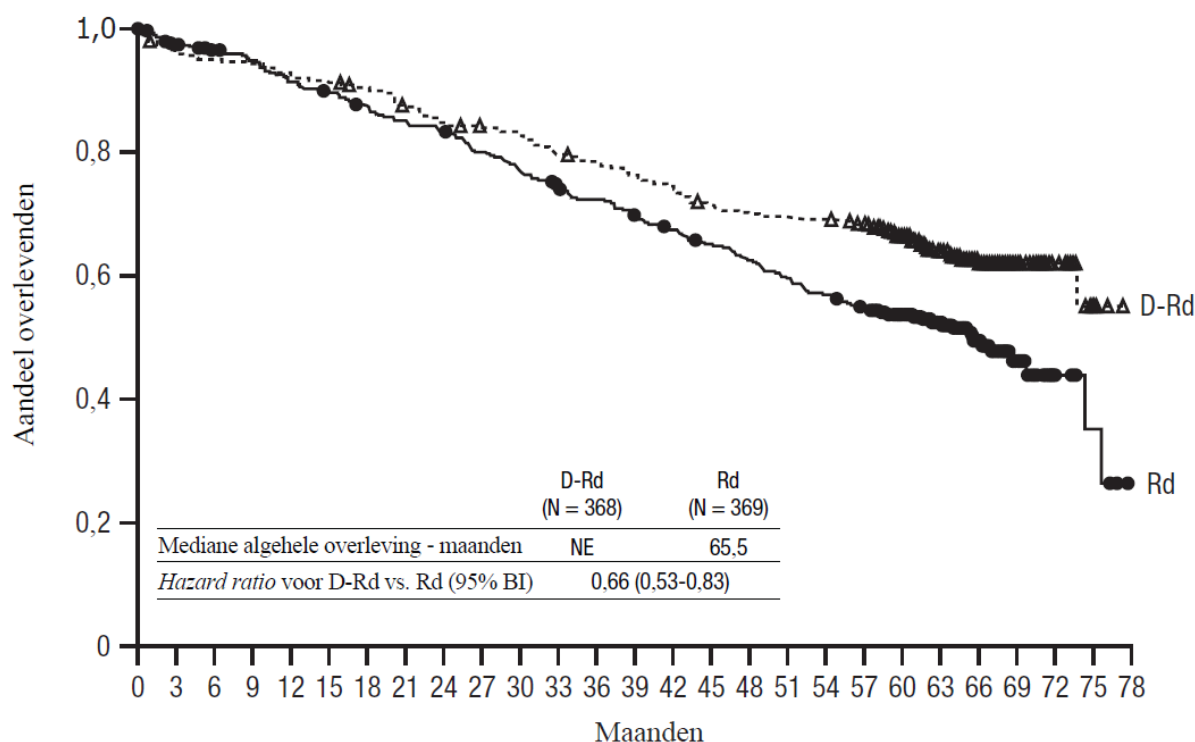


Nr. at risk

Rd	369	333	307	280	255	237	220	205	196	179	172	156	147	134	124	114	106	99	88	81	64	47	20	4	2	2	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	276	266	256	246	237	232	223	211	200	197	188	177	165	132	88	65	28	11	3	0

Bij een mediane follow-up van 56 maanden vertoonde de DRd-arm een voordeel voor de OS ten opzichte van de Rd-arm (HR=0,68; 95%-BI: 0,53, 0,86; p=0,0013). Resultaten van een bijgewerkte OS-analyse na een mediane follow-up van 64 maanden bleven een verbetering in OS laten zien voor patiënten in de DRd-arm in vergelijking met de Rd-arm. De mediane OS werd niet bereikt in de DRd-arm en was 65,5 maanden in de Rd-arm (HR=0,66; 95%-BI: 0,53, 0,83).

Figuur 2: Kaplan-Meier curve van OS in studie MMY3008



Nr. at risk

Rd	369	351	343	336	324	317	308	300	294	281	270	258	251	241	232	223	214	204	195	186	157	117	65	26	8	4	0
D-Rd	368	350	346	344	338	334	328	316	305	302	297	286	280	273	266	255	249	248	246	240	200	148	103	42	16	5	0

Aanvullende resultaten voor de werkzaamheid uit studie MMY3008 worden in tabel 7 hieronder weergegeven.

Tabel 7: Aanvullende resultaten voor de werkzaamheid uit studie MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Totaalresponspercentage (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) ^a	342 (92,9%)	300 (81,3%)
p-waarde ^b	< 0,0001	
Stringente complete respons (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Complete respons (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Zeer goede partiële respons (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Partiële respons (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR of beter (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
p-waarde ^b	< 0,0001	
VGPR of beter (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
p-waarde ^b	< 0,0001	
MRD-negativiteit ^{a,c} n (%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95%-BI (%)	(19,9%, 28,9%)	(4,9%, 10,5%)
Odds ratio met 95%-BI ^d	4,04 (2,55, 6,39)	
p-waarde ^e	< 0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomide-dexamethason; Rd=lenalidomide-dexamethason; MRD=*minimal residual disease*; BI=betrouwbaarheidsinterval.

^a Gebaseerd op *intent-to-treat* populatie.

^b p-waarde uit Cochran Mantel-Haenszel chi-kwadraattoets.

^c Gebaseerd op drempel van 10^{-5} .

^d Er werd gebruik gemaakt van een Mantel-Haenszelschatting van de *odds ratio* voor ongestratificeerde tabellen. Een *odds ratio* > 1 duidt op een voordeel voor DRd.

^e p-waarde van de Fisher-exacttest.

Bij de responders was de mediane tijd tot respons 1,05 maanden (spreiding: 0,2 tot 12,1 maanden) in de DRd-groep en 1,05 maanden (spreiding: 0,3 tot 15,3 maanden) in de Rd-groep. De mediane responsduur werd niet bereikt in de DRd-groep en was 34,7 maanden (95%-BI: 30,8; niet schatbaar) in de Rd-groep.

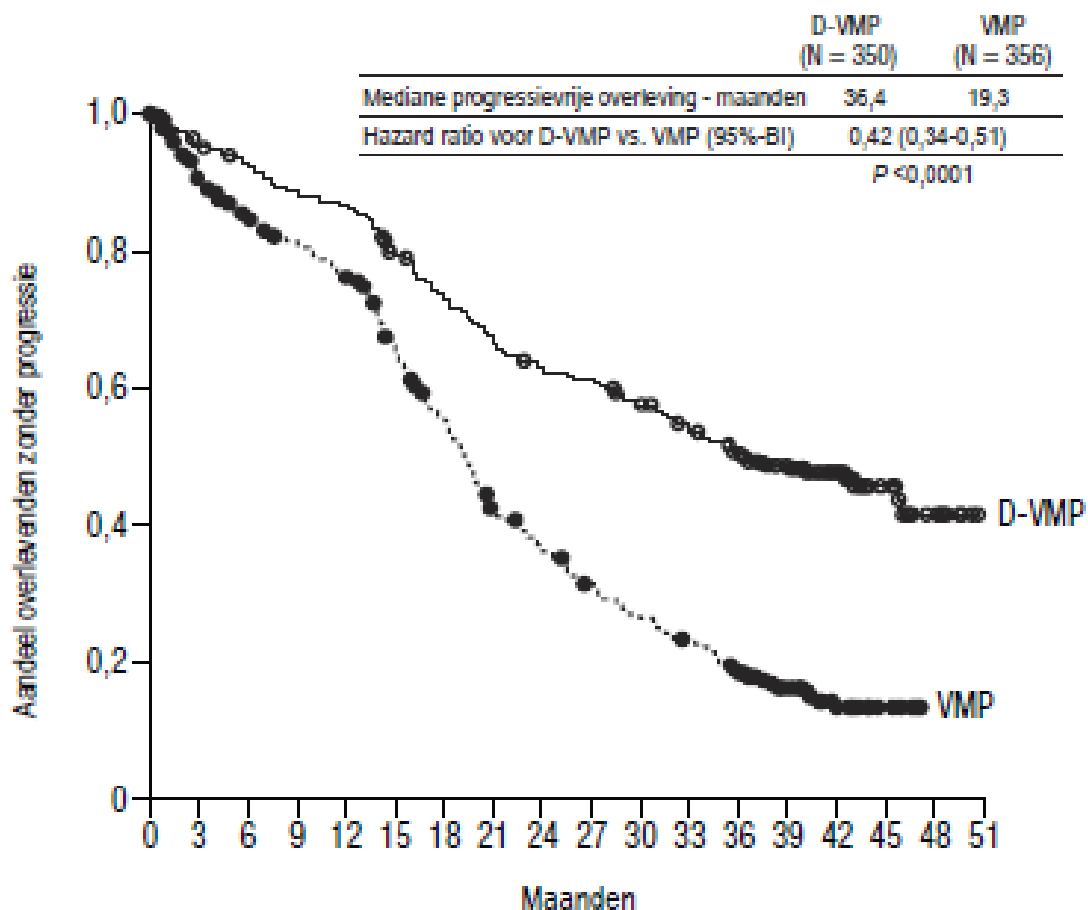
Combinatiebehandeling met bortezomib, melfalan en prednison (VMP) bij patiënten die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie

Studie MMY3007, een open-label, gerandomiseerde, actief gecontroleerde fase III-studie, vergeleek de behandeling met DARZALEX 16 mg/kg in combinatie met bortezomib, melfalan en prednison (D-VMP), met behandeling met VMP bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom. Bortezomib werd toegediend via subcutane injectie in een dosis van 1,3 mg/m² lichaamsoppervlak tweemaal per week in week 1, 2, 4 en 5 gedurende de eerste cyclus van 6 weken (cyclus 1; 8 doses), gevolgd door toedieningen eenmaal per week in week 1, 2, 4 en 5 gedurende nog acht cycli van 6 weken (cycli 2-9; 4 doses per cyclus). Melfalan 9 mg/m² en prednison 60 mg/m² werden oraal toegediend op dag 1 tot 4 van de negen cycli van 6 weken (cycli 1-9). De behandeling met DARZALEX werd voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

In totaal werden 706 patiënten gerandomiseerd: 350 naar de D-VMP-arm en 356 naar de VMP-arm. De demografische en ziektekenmerken op *baseline* waren vergelijkbaar tussen de twee behandelingsgroepen. De mediane leeftijd was 71 (spreiding: 40-93) jaar, waarbij 30% van de patiënten ≥ 75 jaar oud was. De meerderheid was blank (85%), vrouw (54%), 25% had een ECOG-performantiescore van 0, 50% had een ECOG-performantiescore van 1 en 25% had een ECOG-performantiescore van 2. In 64% / 22% / 10% van de gevallen hadden patiënten IgG/IgA/lichte-ketenmyeloom, 19% had ISS stadium I, 42% had ISS stadium II, 38% had ISS stadium III en 84% had een standaardrisico wat betreft cytogenetica. De werkzaamheid werd geëvalueerd aan de hand van de PFS op basis van criteria van de IMWG en de algehele overleving (OS).

Bij een mediane follow-up van 16,5 maanden toonde de primaire analyse van de PFS in studie MMY3007 een verbetering in de D-VMP-arm vergeleken met de VMP-arm; de mediane PFS werd niet bereikt in de D-VMP-arm en was 18,1 maanden in de VMP-arm (HR=0,5; 95%-BI: 0,38, 0,65; $p < 0,0001$). Resultaten van een bijgewerkte PFS-analyse na een mediane follow-up van 40 maanden bleven een verbetering in PFS tonen voor patiënten in de D-VMP-arm in vergelijking met patiënten in de VMP-arm. De mediane PFS was 36,4 maanden in de D-VMP-arm en 19,3 maanden in de VMP-arm (HR=0,42; 95%-BI: 0,34; 0,51; $p < 0,0001$), wat neerkomt op 58% vermindering van het risico van ziekteprogressie of overlijden bij patiënten die werden behandeld met D-VMP.

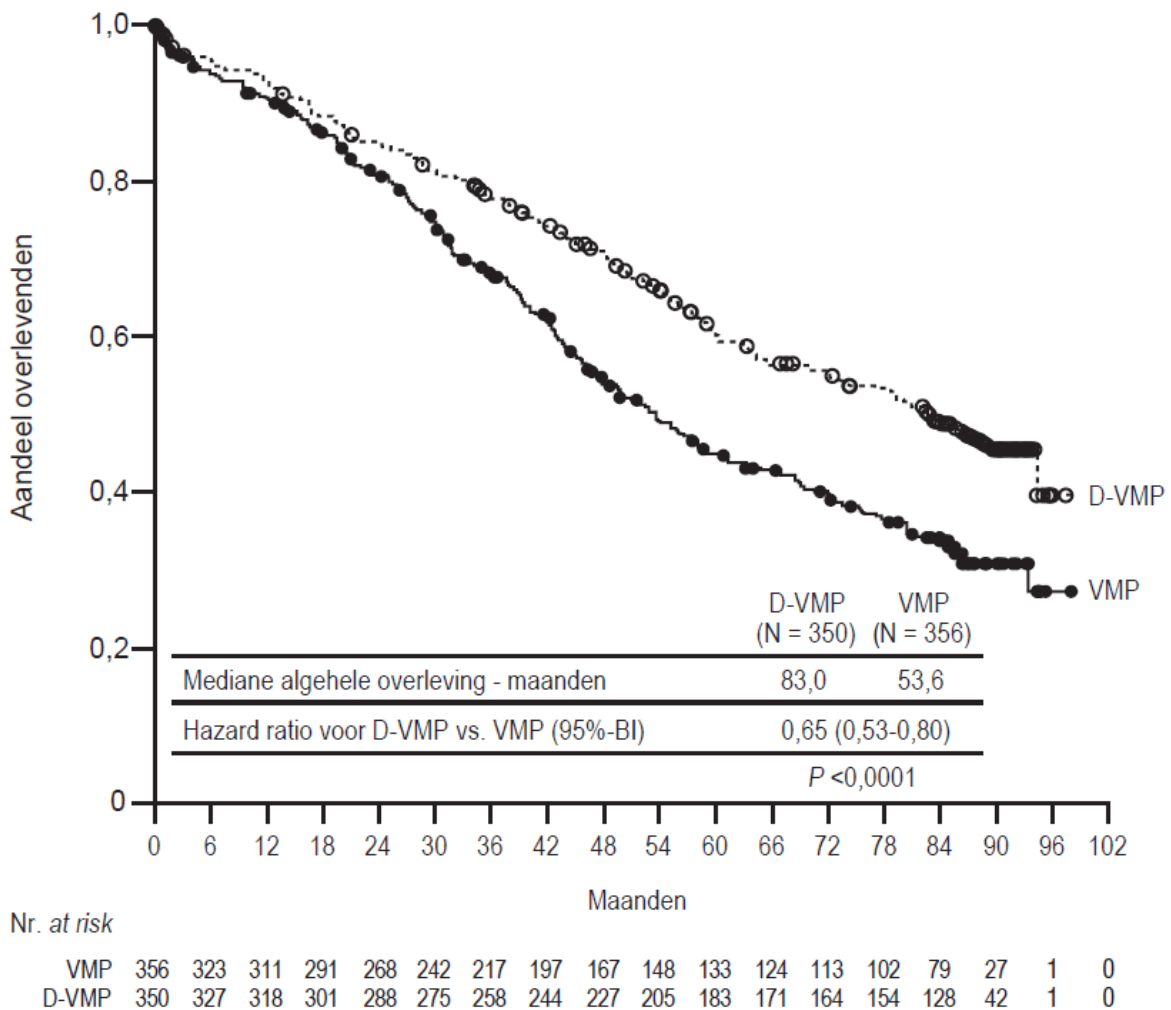
Figuur 3: Kaplan-Meier-curve van PFS in studie MMY3007



Nr. at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
VMP	356	304	278	263	246	207	171	128	110	93	78	67	51	29	15	7	0	0	0
D-VMP	350	322	312	298	292	265	243	220	207	202	188	173	160	113	63	26	9	0	0

Na een mediane follow-up van 40 maanden vertoonde de D-VMP-arm een voordeel in OS ten opzichte van de VMP-arm (HR=0,60; 95%-BI: 0,46; 0,80; p=0,0003), wat neerkomt op 40% vermindering van het risico op overlijden bij patiënten die werden behandeld in de D-VMP-arm. Na een mediane follow-up van 87 maanden was de mediane OS 83 maanden (95%-BI: 72,5; NE) in de D-VMP-arm en 53,6 maanden (95%-BI: 46,3; 60,9) in de VMP-arm.

Figuur 4: Kaplan-Meier-curve van OS in studie MMY3007



Aanvullende resultaten voor de werkzaamheid uit studie MMY3007 worden in tabel 8 hieronder weergegeven.

Tabel 8: Aanvullende resultaten voor de werkzaamheid uit studie MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Totaalresponspercentage (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-waarde ^b	< 0,0001	
Stringente complete respons (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Complete respons (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Zeer goede partiële respons (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Partiële respons (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD-negativiteit (95%-BI) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Odds ratio met 95%-BI ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
p-waarde ^e	< 0,0001	

D-VMP= daratumumab-bortezomib-melfalan-prednison; VMP= bortezomib-melfalan-prednison; MRD= *minimal residual disease*; BI= betrouwbaarheidsinterval.

^a Gebaseerd op *intent-to-treat* populatie.

^b p-waarde uit Cochran Mantel-Haenszel chikwadraattoets.

^c Gebaseerd op drempel van 10^{-5} .

^d Er werd gebruik gemaakt van een Mantel-Haenszelschatting van de gemeenschappelijke *odds ratio* voor gestratificeerde tabellen. Een *odds ratio* >1 duidt op voordeel voor D-VMP

^e p-waarde van de Fisher-exacttest.

Bij responders was de mediane tijd tot respons 0,79 maanden (spreiding: 0,4 tot 15,5 maanden) in de D-VMP-groep en 0,82 maanden (spreiding: 0,7 tot 12,6 maanden) in de VMP-groep. De mediane responsduur werd niet bereikt in de D-VMP-groep en was 21,3 maanden (spreiding: 18,4, niet schatbaar) in de VMP-groep.

Een subgroepanalyse werd uitgevoerd bij patiënten van ten minste 70 jaar oud, of die 65-69 jaar oud waren met een ECOG-performantiescore van 2, of jonger dan 65 jaar met significante comorbiditeit of een ECOG-performantiescore van 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). De resultaten voor de werkzaamheid in deze subgroep waren consistent met de totale populatie. In deze subgroep werd de mediane PFS niet bereikt in de D-VMP-groep en was deze 17,9 maanden in de VMP-groep (HR=0,56, 95% BI: 0,42, 0,75; $p < 0,0001$). Het totaalresponspercentage was 90% in de D-VMP-groep en 74% in de VMP-groep (VGPR-percentage: 29% in de D-VMP-groep en 26% in de VMP-groep; CR: 22% in de D-VMP-groep en 18% in de VMP-groep; sCR-percentage: 20% in de DVMP-groep en 7% in de VMP-groep). De veiligheidsresultaten van deze subgroep waren consistent met die van de totale populatie. Bovendien was de veiligheidsanalyse van de subgroep van patiënten met een ECOG-performantiescore van 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) ook consistent met die van de totale populatie.

Combinatiebehandeling met bortezomib, thalidomide en dexamethason (VTd) bij patiënten die in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie (ASCT)

Studie MMY3006 is een 2delige open-label, gerandomiseerde, fase III-studie met actieve controle. Deel 1 vergeleek inductie- en consolidatiebehandeling met DARZALEX 16 mg/kg in combinatie met bortezomib, thalidomide en dexamethason (D-VTd) enerzijds met behandeling met bortezomib, thalidomide en dexamethason (VTd) anderzijds bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die in aanmerking kwamen voor autologe stamceltransplantatie. De consolidatiefase van de behandeling begon minimaal 30 dagen na ASCT, als de patiënt voldoende was hersteld en de *engraftment* volledig was. In deel 2 werden patiënten met ten minste een partiële respons (PR) op dag 100 na transplantatie opnieuw gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 voor onderhoud met daratumumab of enkel observatie. Enkel resultaten van deel 1 worden hierna beschreven.

Bortezomib werd toegediend via een subcutane of een intraveneuze injectie in een dosis van 1,3 mg/m² lichaamsoppervlak tweemaal per week gedurende twee weken (op de dagen 1, 4, 8 en 11) van herhaalde cycli voor inductiebehandeling van 28 dagen (4 weken) (cycli 1-4) en twee consolidatiecycli (cycli 5 en 6) na ASCT na cyclus 4. Thalidomide werd oraal toegediend in 100 mg per dag tijdens de zes bortezomib-cycli. Dexamethason (oraal of intraveneus) werd toegediend in een dosis van 40 mg op de dagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 en 23 van de cycli 1 en 2, en in een dosis van 40 mg op de dagen 1-2 en in een dosis van 20 mg op de daaropvolgende toedieningsdagen (dagen 8, 9, 15, 16) van de cycli 3-4. Dexamethason 20 mg werd toegediend op de dagen 1, 2, 8, 9, 15, 16 in de cycli 5 en 6. Op de dagen dat de DARZALEX-infusie werd gegeven, werd de dosis dexamethason intraveneus toegediend als pre-infusiegeneesmiddel. Dosisaanpassingen voor bortezomib, thalidomide en dexamethason werden toegepast overeenkomstig de voorschrijfinformatie van de fabrikant.

In totaal werden er 1.085 patiënten gerandomiseerd: 543 naar de D-VTd-arm en 542 naar de VTd-arm. De demografische kenmerken en ziektekenmerken op *baseline* in de twee behandelgroepen waren gelijk. De mediane leeftijd was 58 (spreiding: 22 tot 65) jaar. Alle patiënten waren ≤ 65 jaar: 43% in de leeftijdsgroep ≥ 60 -65 jaar, 41% in de leeftijdsgroep ≥ 50 -60 jaar en 16% was jonger dan 50 jaar. De meerderheid was man (59%), 48% had een ECOG-performantiescore van 0, 42% had een ECOG-performantiescore van 1 en 10% had een ECOG-performantiescore van 2. Bij 40% viel de ziekte in *International Staging System* (ISS)-stadium I, bij 45% in ISS-stadium II en bij 15% in ISS-stadium III.

De werkzaamheid werd geëvalueerd aan de hand van het percentage stringente complete respons (sCR) op dag 100 na de transplantatie, en PFS.

Tabel 9: Werkzaamheidsresultaten uit studie MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	P-waarde^b
Beoordeling respons op dag 100 na transplantatie			
Stringente complete respons (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR of beter (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	< 0,0001
Zeer goede partiële respons (VGPR) of beter (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
MRD negativiteit ^{c, d} n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	< 0,0001
95%-BI (%)	(59,5%; 67,8%)	(39,3%; 47,8%)	
<i>Odds ratio met 95%-BI^e</i>	2,27 (1,78; 2,90)		
MRD negativiteit in combinatie met CR of beter ^c n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	< 0,0001
95%-BI (%)	(29,7%; 37,9%)	(16,6%; 23,5%)	
<i>Odds ratio met 95%-BI^e</i>	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd=daratumumab-bortezomib-thalidomide-dexamethason; VTd=bortezomib-thalidomide-dexamethason; MRD=*minimal residual disease*; BI=betrouwbaarheidsinterval.

^a Op basis van *intent-to-treat*-populatie.

^b p-waarde uit de Cochran Mantel-Haenszel chikwadraattoets.

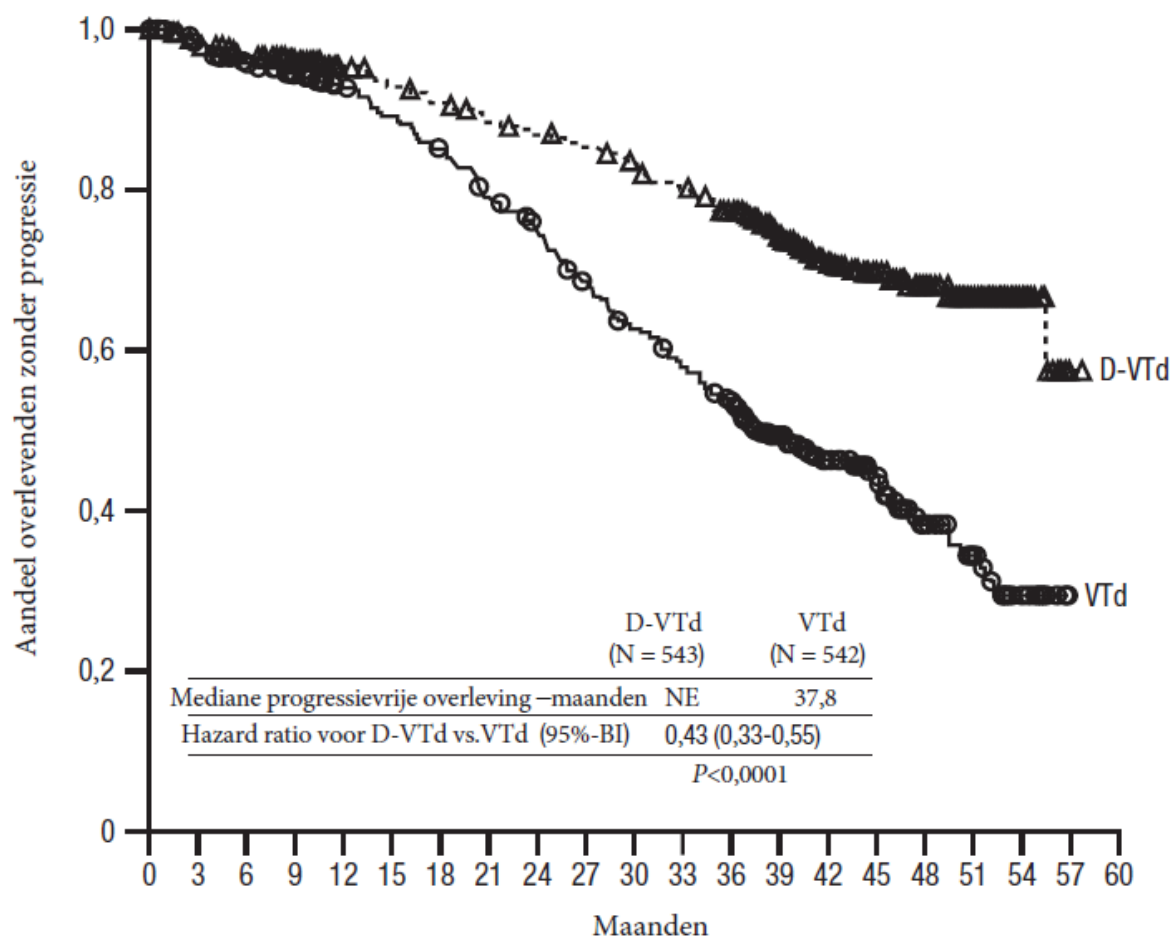
^c Op basis van een drempel van 10^{-5} .

^d Ongeacht de respons volgens IMWG.

^e Er werd gebruik gemaakt van een Mantel-Haenszelschatting van de gemeenschappelijke *odds ratio* voor gestratificeerde tabellen.

Bij een mediane follow-up van 18,8 maanden toonde de primaire analyse van PFS door het censureren van patiënten die gerandomiseerd werden naar onderhoud met daratumumab in de tweede randomisatie op de datum van de tweede randomisatie, een $HR=0,50$; 95%-BI: 0,34;0,75; $p=0,0005$. Resultaten van een bijgewerkte PFS-analyse met een mediane follow-up van 44,5 maanden, waarbij patiënten die gerandomiseerd werden naar onderhoud met daratumumab in de tweede randomisatie gecensureerd werden, toonden een $HR=0,43$; 95%-BI: 0,33; 0,55; $p < 0,0001$. De mediane PFS werd niet bereikt in de D-VTd-arm en was 37,8 maanden in de VTd-arm.

Figuur 5: Kaplan-Meier-curve van PFS in studie MMY3006



Nr. at risk

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

Gerecidiveerd/refractair multipel myeloom

Monotherapie:

De klinische werkzaamheid en veiligheid van DARZALEX-monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom, die eerder waren behandeld met een proteasoomremmer en een immunomodulerend middel en bij wie bij de laatste therapie ziekteprogressie was opgetreden, werden aangetoond in twee open-label studies.

In studie MMY2002 kregen 106 patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom 16 mg/kg DARZALEX tot aan ziekteprogressie. De mediane leeftijd van de patiënten was 63,5 jaar (spreiding 31 tot en met 84 jaar), 11% van de patiënten was ≥ 75 jaar, 49% was man en 79% was blank. Het mediane aantal eerdere behandellijnen dat patiënten hadden gehad, was 5. Tachtig procent van de patiënten had eerder een autologe stamceltransplantatie (ASCT) gekregen. Voorafgaande behandelingen bevatten onder meer bortezomib (99%), lenalidomide (99%), pomalidomide (63%) en carfilzomib (50%). Bij baseline was 97% van de patiënten refractair voor de laatste behandellijn, 95% was refractair voor zowel een proteasoomremmer (*proteasome inhibitor*, PI) als een immunomodulerend middel (*immunomodulatory agent*, IMiD), 77% was refractair voor alkylerende stoffen, 63% was refractair voor pomalidomide en 48% van de patiënten was refractair voor carfilzomib.

De resultaten voor de werkzaamheid uit de vooraf geplande interimanalyse op basis van de evaluatie door de onafhankelijke toetsingscommissie (*Independent Review Committee*, IRC) worden weergegeven in tabel 10 hieronder.

Tabel 10: Door IRC geëvalueerde resultaten voor de werkzaamheid voor studie MMY2002

Werkzaamheidseindpunt	DARZALEX 16 mg/kg N=106
Totaalresponspercentage ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95%-BI (%)	31 (29,2) (20,8; 38,9)
Stringente complete respons (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Complete respons (CR) [n]	0
Zeer goede partiële respons (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Partiële respons (PR) [n (%)]	18 (17,0)
<i>Clinical Benefit Rate</i> (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Mediane responsduur [maanden (95%-BI)]	7,4 (5,5, NE)
Mediane tijd tot respons [maanden (spreiding)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Primair werkzaamheidseindpunt (International Myeloma Working Group-criteria).

BI= betrouwbaarheidsinterval; NE= *not estimable*, niet schatbaar; MR= minimale respons.

Het totaalresponspercentage (*overall response rate*, ORR) in MMY2002 was vergelijkbaar, ongeacht het type eerdere behandeling voor myeloom.

Bij een update van de overleving met een mediane duur van de follow-up van 14,7 maanden, was de mediane OS 17,5 maanden (95%-BI: 13,7 niet schatbaar).

In studie GEN501 kregen 42 patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom 16 mg/kg DARZALEX tot aan ziekteprogressie. De mediane leeftijd van de patiënten was 64 jaar (spreiding 44 tot en met 76 jaar), 64% was man en 76% was blank. Het mediane aantal voorafgaande behandellijnen dat de patiënten in de studie hadden gehad, was 4. Vierenzeventig procent van de patiënten had eerder een ASCT ondergaan. Eerdere behandelingen waren onder meer bortezomib (100%), lenalidomide (95%), pomalidomide (36%) en carfilzomib (19%). Bij baseline was 76% van de patiënten refractair voor de laatste behandellijn, 64% was refractair voor zowel een PI als een IMiD, 60% was refractair voor alkylerende stoffen, 36% was refractair voor pomalidomide en 17% was refractair voor carfilzomib.

Uit de vooraf geplande interimanalyse bleek dat behandeling met daratumumab met 16 mg/kg leidde tot 36% ORR met 5% CR en 5% VGPR (*very good partial response*, zeer goede partiële respons). De mediane tijd tot respons was 1 maand (spreiding: 0,5 tot en met 3,2). De mediane duur van de respons werd niet bereikt (95%-BI: 5,6 maanden, niet schatbaar).

Bij een update van de overleving bij een mediane duur van de follow-up van 15,2 maanden, werd de mediane OS niet bereikt (95%-BI: 19,9 maanden, niet schatbaar), met 74% van de personen nog in leven.

Combinatietherapie met lenalidomide

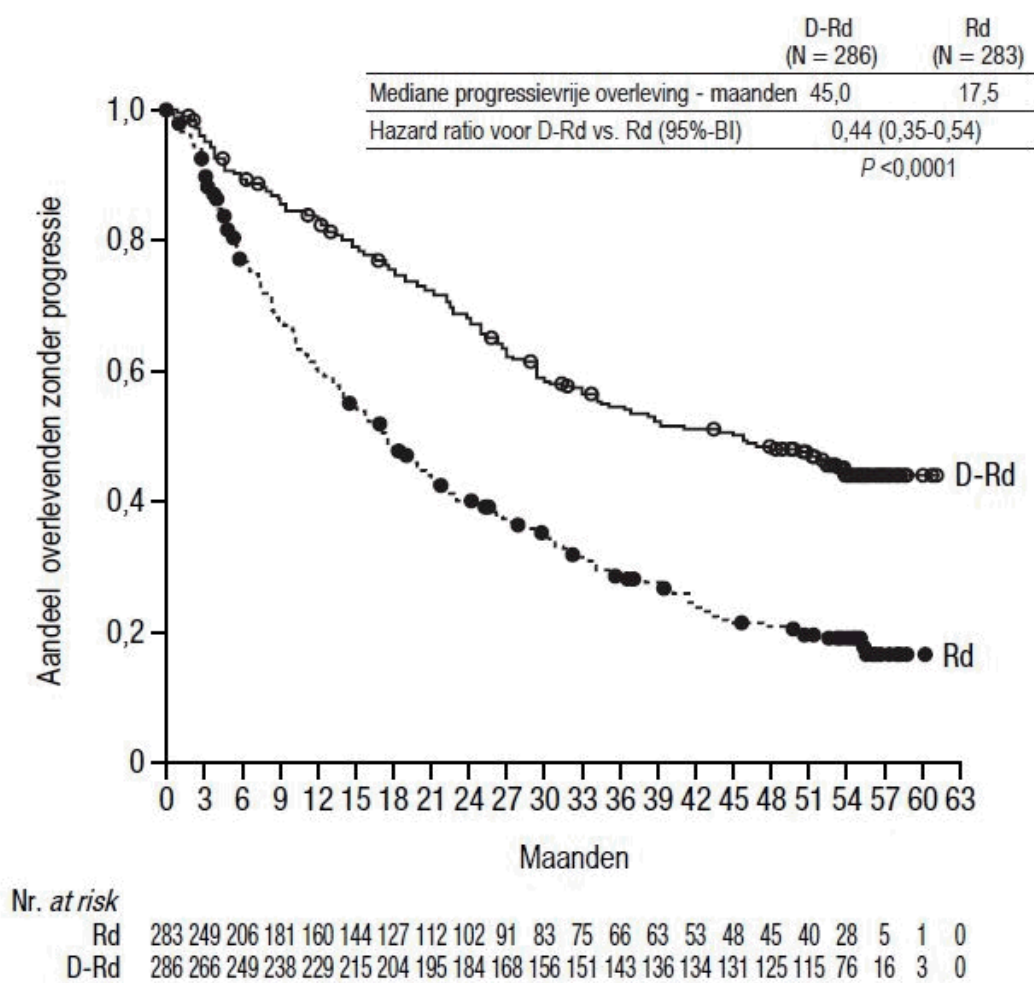
In studie MMY3003, een open-label, gerandomiseerde, actief gecontroleerde fase III-studie, werd de behandeling met DARZALEX 16 mg/kg in combinatie met lenalidomide en een lage dosis dexamethason (DRd) vergeleken met een behandeling met lenalidomide en een lage dosis dexamethason (Rd) bij patiënten met gerecidiveerd of refractair multipel myeloom die minstens 1 eerdere behandeling hadden gekregen. Lenalidomide (25 mg eenmaal daags oraal op dag 1-21 van herhaalde cycli van 28 dagen [4 weken]) werd gegeven met dexamethason in een lage dosis van 40 mg/week (of een verlaagde dosis van 20 mg/week voor patiënten > 75 jaar of met een BMI van < 18,5). Op de dagen van de infusie met DARZALEX werd 20 mg van de dosis dexamethason voorafgaand aan de infusie gegeven en de rest de dag na de infusie. De behandeling werd in beide groepen voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

In totaal werden 569 patiënten gerandomiseerd; 286 naar de DRd-arm en 283 naar de Rd-arm. De baseline demografische gegevens en ziektekenmerken waren vergelijkbaar in de DARZALEX-arm en de controle-arm. De mediane leeftijd van de patiënten was 65 jaar (spreiding: 34 tot 89 jaar) en 11% van de patiënten was \geq 75 jaar. De meerderheid van de patiënten (86%) was eerder met een proteasoomremmer (PI) behandeld, 55% van de patiënten was eerder met een immunomodulerend middel (IMiD) behandeld, waaronder 18% van de patiënten die eerder met lenalidomide waren

behandeld; en 44% van de patiënten was eerder met zowel een PI als IMiD behandeld. Op baseline was 27% van de patiënten refractair voor de laatste behandellijn. Achttien procent (18%) van de patiënten was alleen refractair voor een PI en 21% was refractair voor bortezomib. Patiënten die refractair waren voor lenalidomide werden uitgesloten van de studie.

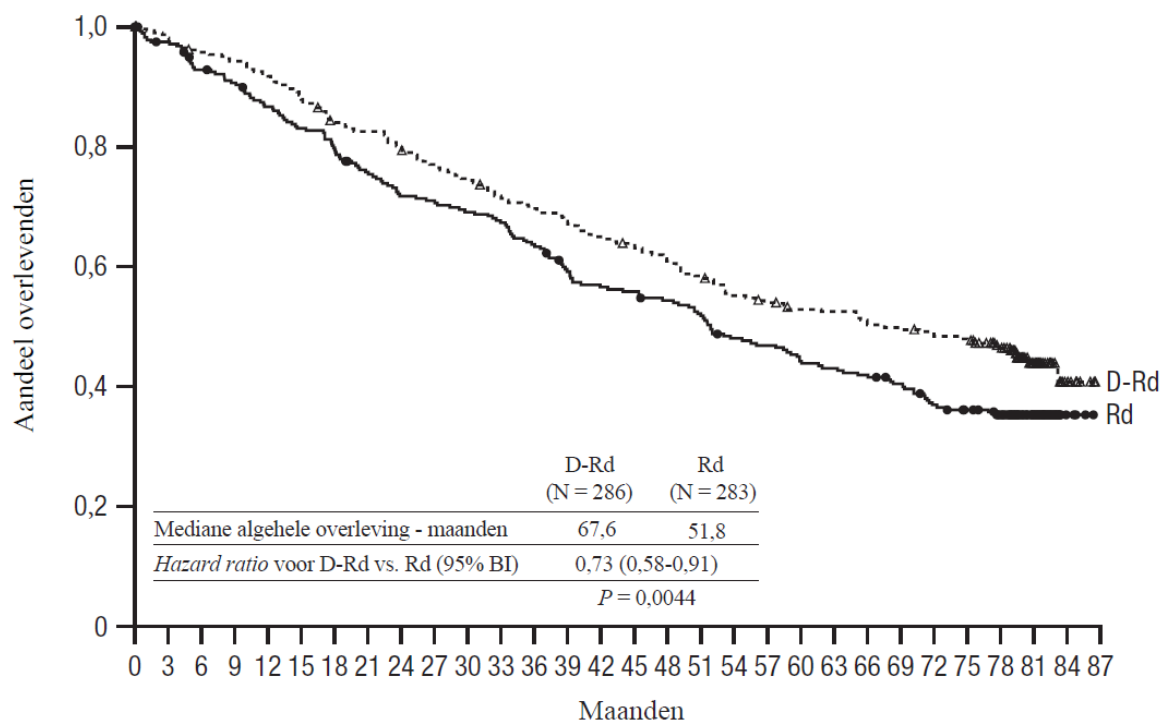
Bij een mediane follow-up van 13,5 maanden toonde de primaire analyse van de PFS in studie MMY3003 een verbetering in de DRd-arm ten opzichte van de Rd-arm; de mediane PFS was nog niet bereikt in de DRd-arm en was 18,4 maanden in de Rd-arm (HR = 0,37; 95%-BI: 0,27; 0,52; $p < 0,0001$). Resultaten van een bijgewerkte PFS-analyse na een mediane follow-up van 55 maanden bleven een verbetering in PFS laten zien voor patiënten in de DRd-arm in vergelijking met patiënten in de Rd-arm. De mediane PFS was 45,0 maanden in de DRd-arm en 17,5 maand in de Rd-arm (HR=0,44; 95%-BI: 0,35; 0,54; $p < 0,0001$), wat een vermindering van 56% betekent van het risico op ziekteprogressie of overlijden bij patiënten die met DRd werden behandeld (zie figuur 6).

Figuur 6: Kaplan-Meier-curve van PFS in studie MMY3003



Na een mediane follow-up van 80 maanden vertoonde DRd een voordeel in OS ten opzichte van de Rd-arm (HR=0,73; 95%-BI: 0,58, 0,91; $p=0,0044$). De mediane OS was 67,6 maanden in de DRd-arm en 51,8 maanden in de Rd-arm.

Figuur 7: Kaplan-Meier-curve van OS in studie MMY3003



Nr. at risk

Rd	283	273	258	251	239	229	220	206	196	194	189	184	174	160	153	151	145	138	127	124	117	114	111	105	95	90	81	31	4	0
D-Rd	286	277	271	266	260	250	236	231	222	215	207	198	193	186	180	175	168	160	151	147	141	140	136	133	130	127	111	40	8	0

Aanvullende resultaten voor werkzaamheid van studie MMY3003 zijn weergegeven in tabel 11 hieronder.

Tabel 11: Aanvullende resultaten voor werkzaamheid van studie MMY3003

Aantal patiënten met beoordeelbare respons	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Totale respons (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
P-waarde ^a	< 0,0001	
Stringente complete respons (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Complete respons (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Zeer goede partiële respons (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Partiële respons (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Mediane tijd tot respons [maanden (95%-BI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Mediane responsduur [maanden (95%-BI)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4; NE)
Percentage MRD-negatief (95%-BI) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Odds ratio met 95%-BI ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
P-waarde ^d	< 0,0001	

DRd= daratumumab-lenalidomide-dexamethason; Rd= lenalidomide-dexamethason; MRD= *minimal residual disease*; BI= betrouwbaarheidsinterval; NE= *not estimable*, niet schatbaar.

^a P-waarde op basis van een chikwadraattoets (Cochran-Mantel-Haenszel-toets).

^b Op basis van de *intent-to-treat*-populatie en een drempelwaarde van 10^{-5}

^c Algemene odds ratio geschat met de Mantel-Haenszel-methode. Een *odds ratio* > 1 duidt op een voordeel voor DRd.

^d P-waarde op basis van de Fisher-exacttest.

Combinatietherapie met bortezomib

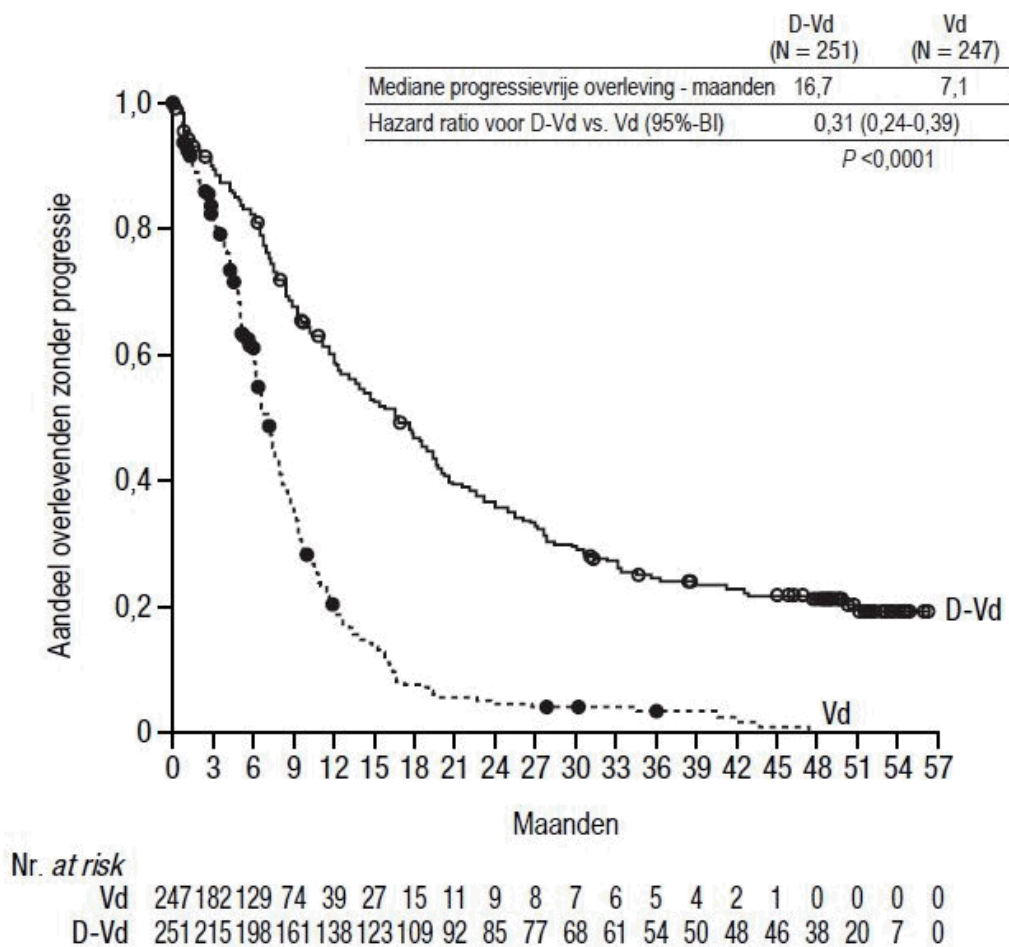
In studie MMY3004, een open-label, gerandomiseerde, actief gecontroleerde fase III-studie, werd de behandeling met DARZALEX 16 mg/kg in combinatie met bortezomib en dexamethason (DVD) vergeleken met een behandeling met bortezomib en dexamethason (Vd) bij patiënten met gerecidiveerd of refractair multipel myeloom die minstens 1 eerdere behandeling hadden gekregen. Bortezomib werd via een subcutane injectie of intraveneuze injectie toegediend in een dosis van

1,3 mg/m² lichaamsoppervlak twee keer per week gedurende twee weken (dag 1, 4, 8 en 11) van een herhaalde behandelingscyclus van 21 dagen (3 weken) die in totaal 8 keer werd gegeven. Dexamethason werd oraal toegediend in een dosis van 20 mg op dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 en 12 van elk van de 8 bortezomibcycli (80 mg/week voor twee van de drie weken van de bortezomibcyclus) of een verlaagde dosis van 20 mg/week voor patiënten > 75 jaar, met een BMI <18,5, met slecht onder controle zijnde diabetes mellitus of eerdere intolerantie voor een behandeling met steroïden. Op de dagen met de infusie van DARZALEX werd 20 mg van de dosis dexamethason voorafgaand aan de infusie gegeven. De behandeling met DARZALEX werd voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

In totaal werden 498 patiënten gerandomiseerd; 251 naar de DVd-arm en 247 naar de Vd-arm. De baseline demografische gegevens en ziektekenmerken in de DARZALEX-arm en controle-arm waren vergelijkbaar. De mediane leeftijd van de patiënten was 64 jaar (spreiding: 30 tot 88 jaar) en 12% van de patiënten was ≥ 75 jaar. Negenenzestig procent (69%) van de patiënten was eerder met een PI (waarvan 66% met bortezomib) behandeld en 76% van de patiënten was eerder met een IMiD (waarvan 42% met lenalidomide) behandeld. Op baseline was 32% van de patiënten refractair voor de laatste behandellijn. Drieëndertig procent (33%) van de patiënten was alleen refractair voor een IMiD en 28% was refractair voor lenalidomide. Patiënten die refractair waren voor bortezomib werden uitgesloten van de studie.

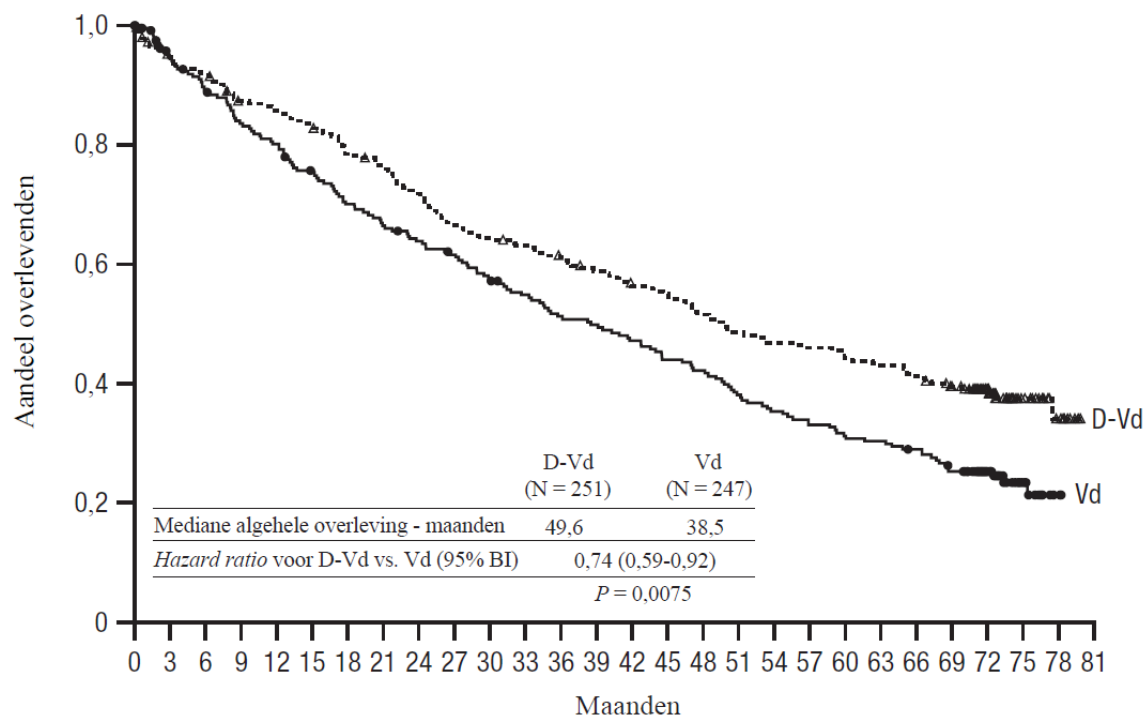
Bij een mediane follow-up van 7,4 maanden toonde de primaire analyse van de PFS in studie MMY3004 een verbetering in de DVd-arm ten opzichte van de Vd-arm; de mediane PFS was nog niet bereikt in de DVd-arm en was 7,2 maanden in de Vd-arm (HR [95%-BI]: 0,39 [0,28; 0,53]; p-waarde < 0,0001). Resultaten van een bijgewerkte PFS-analyse na een mediane follow-up van 50 maanden bleven een verbetering in PFS laten zien voor patiënten in de DVd-arm in vergelijking met patiënten in de Vd-arm. De mediane PFS was 16,7 maanden in de DVd-arm en 7,1 maanden in de Vd-arm (HR [95%-BI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-waarde < 0,0001), wat een vermindering van 69% betekent van het risico op ziekteprogressie of overlijden bij patiënten die met DVd werden behandeld ten opzichte van de patiënten die met Vd werden behandeld (zie figuur 8).

Figuur 8: Kaplan-Meier-curve van PFS in studie MMY3004



Na een mediane follow-up van 73 maanden vertoonde DVd een voordeel in OS ten opzichte van de Vd-arm (HR=0,74; 95%-BI: 0,59, 0,92; p=0,0075). De mediane OS was 49,6 maanden in de DVd-arm en 38,5 maanden in de Vd-arm.

Figuur 9: Kaplan-Meier-curve van OS in studie MMY3004



Nr. at risk

Vd	247	219	206	192	184	172	159	151	144	138	129	121	113	110	104	97	93	84	78	73	68	67	63	54	34	13	2	0
D-Vd	251	231	225	211	207	201	189	182	172	159	154	150	144	138	132	128	120	113	109	107	103	100	96	88	54	24	9	0

Aanvullende resultaten voor werkzaamheid van studie MMY3004 zijn weergegeven in tabel 12 hieronder.

Tabel 12: Aanvullende resultaten voor werkzaamheid van studie MMY3004

Aantal patiënten met beoordeelbare respons	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Totale respons (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
P-waarde ^a	< 0,0001	
Stringente complete respons (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Complete respons (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Zeer goede partiële respons (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Partiële respons (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Mediane tijd tot respons [maanden (spreiding)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Mediane responsduur [maanden (95%-BI)]	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
Percentage MRD-negatief (95%-BI) ^b (%)	8,8% (5,6%; 13,0%)	1,2% (0,3%; 3,5%)
Odds ratio met 95%-BI ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
P-waarde ^d	0,0001	

DVd= daratumumab-bortezomib-dexamethason; Vd= bortezomib-dexamethason; MRD= *minimal residual disease*; BI= betrouwbaarheidsinterval; NE= *not estimable*, niet te schatten.

^a P-waarde op basis van een chikwadraattoets (Cochran-Mantel-Haenszel-toets).

^b Op basis van de *intent-to-treat*-populatie en een drempelwaarde van 10^{-5} .

^c Algemene *odds ratio* geschat met de Mantel-Haenszel-methode. Een *odds ratio* >1 duidt op een voordeel voor DVd.

^d P-waarde op basis van de Fisher-exacttest.

Elektrofysiologie van het hart

Het is weinig aannemelijk dat daratumumab, als groot eiwit, directe interacties vertoont met ionenkanalen. Het effect van daratumumab op het QTc-interval werd geëvalueerd in een open-label studie bij 83 patiënten (Studie GEN501) met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom na infusies met daratumumab (4 tot 24 mg/kg). Lineaire gemengde farmacokinetische/farmacodynamische

analyses wezen niet op grote toenames in het gemiddelde QTcF-interval (d.w.z. langer dan 20 ms) bij de maximale concentratie (C_{\max}) van daratumumab.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met DARZALEX in alle subgroepen van pediatrische patiënten met multipel myeloom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van daratumumab na intraveneuze toediening van daratumumab-monotherapie werd geëvalueerd bij patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom met dosisniveaus van 0,1 mg/kg tot 24 mg/kg.

In de 1 tot 24 mg/kg-cohorten stegen de piekconcentraties in serum (C_{\max}) na de eerste dosis ongeveer evenredig met de dosis, en het distributievolume was consistent met de aanvankelijke verdeling in het plasmacompartiment. Na de laatste wekelijkse infusie steeg de C_{\max} meer dan dosisproportioneel, consistent met de doelgedieerde geneesmiddeldispositie. Toenames van de AUC waren meer dan dosisproportioneel, en de klaring nam af bij toenemende dosis. Deze waarnemingen suggereren dat CD38 mogelijk verzadigd raakt bij hogere dosissen, waarna de impact van klaring door de binding aan het doel minimaal wordt en de klaring van daratumumab de lineaire klaring van endogeen IgG1 benadert. De klaring nam ook af bij meerdere dosissen, wat mogelijk verband houdt met afnemende tumorlast.

De terminale halfwaardetijd stijgt bij een stijgende dosis en bij herhaalde toediening. De gemiddelde (standaarddeviatie [SD]) geschatte terminale halfwaardetijd van daratumumab na de eerste 16 mg/kg dosis was 9 (4,3) dagen. De geschatte terminale halfwaardetijd van daratumumab steeg na de laatste dosis van 16 mg/kg, maar er zijn onvoldoende gegevens voor een betrouwbare schatting. Op basis van de populatiefarmacokinetische analyse was de gemiddelde (SD) halfwaardetijd die overeenstemt met niet-specifieke lineaire eliminatie ongeveer 18 (9) dagen; dit is de terminale halfwaardetijd die verwacht kan worden bij volledige verzadiging van de doelgedieerde klaring en herhaaldelijke toediening van daratumumab.

Bij het einde van de wekelijkse dosering volgens het aanbevolen schema voor monotherapie in een dosis van 16 mg/kg, was de gemiddelde (SD) C_{\max} in serum 915 (410,3) microgram/ml, ongeveer 2,9 keer zo veel als na de eerste infusie. De gemiddelde (SD) serumconcentratie vóór toediening (dalwaarde) was aan het eind van de wekelijkse toediening 573 (331,5) microgram/ml.

Er werden vier populatiefarmacokinetische analyses uitgevoerd ter beschrijving van de farmacokinetische kenmerken van daratumumab en ter evaluatie van de invloed van covariabelen op de dispositie van daratumumab bij patiënten met multipel myeloom; analyse 1 (n=223) werd uitgevoerd bij patiënten die DARZALEX-monotherapie kregen, terwijl analyse 2 (n=694), analyse 3 (n=352) en analyse 4 (n=355) werden uitgevoerd bij patiënten met multipel myeloom die combinatietherapieën met daratumumab kregen. Analyse 2 omvatte 694 patiënten (n=326 voor lenalidomide-dexamethason, n=246 voor bortezomib-dexamethason, n=99 voor pomalidomide-dexamethason, n=11 voor bortezomib-melfalan-prednison en n=12 voor bortezomib-thalidomide-dexamethason), analyse 3 omvatte 352 patiënten (bortezomib-melfalan-prednison) en analyse 4 omvatte 355 patiënten (lenalidomide-dexamethason).

Op basis van de populatiefarmacokinetische analyse van daratumumab-monotherapie (analyse 1) wordt de steady state van daratumumab na ongeveer 5 maanden in de 4-wekelijkse behandelingsperiode bereikt (tegen de 21^{ste} infusie), en de gemiddelde (SD) verhouding van C_{\max} bij steady state tot C_{\max} na de eerste dosis was 1,6 (0,5). Het gemiddelde (SD) centrale distributievolume is 56,98 (18,07) ml/kg.

Er werden drie additionele populatiefarmacokinetische analyses (analyse 2, analyse 3 en analyse 4) uitgevoerd bij patiënten met multipel myeloom die combinatietherapieën met daratumumab kregen. Het profiel van de concentratie van daratumumab uitgezet in functie van de tijd was hetzelfde na de monotherapie en combinatietherapieën. De geschatte gemiddelde terminale halfwaardetijd bij een lineaire klaring bij een combinatietherapie was ongeveer 15-23 dagen.

Op basis van de vier populatiefarmacokinetische analyses (analyses 1-4) werd lichaamsgewicht geïdentificeerd als een statistisch significante covariabelen voor de klaring van daratumumab. Dosering op basis van het lichaamsgewicht is daarom een geschikte doseringsstrategie voor de multipel myeloom-patiënten.

Simulatie van de farmacokinetiek van daratumumab werd uitgevoerd voor alle aanbevolen doseringsschema's bij 1.309 patiënten met multipel myeloom. De resultaten van de simulatie bevestigden dat de verdeelde en de eenmalige toediening voor de eerste dosis een vergelijkbare PK opleveren, met uitzondering van het PK-profiel op de eerste dag van de behandeling.

Speciale populaties

Leeftijd en geslacht

Op basis van vier individuele populatiefarmacokinetische analyses (1-4) bij patiënten die met daratumumab-monotherapie of verschillende combinatietherapieën (analyses 1-4) werden behandeld, had leeftijd (spreiding: 31-93 jaar) geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van daratumumab, en de blootstelling aan daratumumab was vergelijkbaar bij jongere (leeftijd < 65 jaar, n=518) en oudere (leeftijd ≥ 65 jaar tot < 75 jaar n=761; leeftijd ≥ 75 jaar, n=334) patiënten

Geslacht had geen klinisch relevante invloed op de blootstelling aan daratumumab in de populatiefarmacokinetische analyses.

Nierinsufficiëntie

Er is geen formeel onderzoek gedaan naar daratumumab bij patiënten met nierinsufficiëntie. Er werden vier individuele populatiefarmacokinetische analyses gedaan op basis van reeds bestaande gegevens over de nierfunctie bij patiënten die daratumumab-monotherapie of verschillende combinatietherapieën kregen (analyses 1-4). In totaal bevatten de analyses 441 patiënten met normale nierfunctie (creatinineklaring [CRCL] ≥ 90 ml/min), 621 met lichte nierinsufficiëntie (CRCL < 90 en ≥ 60 ml/min), 523 met matige nierinsufficiëntie (CRCL < 60 en ≥ 30 ml/min), en 27 met ernstige nierinsufficiëntie of terminaal nierfalen (CRCL < 30 ml/min). Er werden geen klinisch belangrijke verschillen waargenomen in de blootstelling aan daratumumab tussen patiënten met nierinsufficiëntie en patiënten met een normale nierfunctie.

Leverinsufficiëntie

Er is geen formeel onderzoek gedaan naar daratumumab bij patiënten met leverinsufficiëntie. Het is onwaarschijnlijk dat veranderingen in de leverfunctie invloed zouden hebben op de eliminatie van daratumumab aangezien IgG1-moleculen zoals daratumumab niet via de lever gemetaboliseerd worden.

Er werden vier individuele populatiefarmacokinetische analyses gedaan bij patiënten die daratumumab-monotherapie of verschillende combinatietherapieën kregen (analyses 1-4), met in totaal 1.404 patiënten met een normale leverfunctie (totale bilirubine [TB] en aspartaataminotransferase [ASAT] ≤ bovengrens van het normale [ULN]), 189 patiënten met lichte leverinsufficiëntie (TB 1,0 x tot 1,5 x ULN of ASAT > ULN) en 8 patiënten met matige (TB >1,5 x tot 3,0 x ULN; n=7) of ernstige (TB >3,0 x ULN; n=1) leverinsufficiëntie. Er werden geen klinisch belangrijke verschillen in de blootstelling aan daratumumab waargenomen tussen patiënten met leverinsufficiëntie en de patiënten met een normale leverfunctie.

Ras

Op basis van vier individuele populatiefarmacokinetische analyses bij patiënten die ofwel daratumumab-monotherapie ofwel verschillende combinatietherapieën kregen (analyses 1-4) was de blootstelling aan daratumumab bij blanke (n=1.371) en niet-blanke (n=242) patiënten vergelijkbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens over de toxicologie zijn afgeleid uit onderzoeken met daratumumab bij chimpansees en met een surrogaat-anti-CD38-antilichaam bij Java-ape. Er zijn geen tests gedaan op de chronische toxiciteit.

Carcinogeniteit en mutageniteit

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om het carcinogene potentieel te bepalen van daratumumab.

Reproductietoxicologie

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om de potentiële effecten van daratumumab op de reproductie of ontwikkeling te evalueren.

Vruchtbaarheid

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om potentiële effecten op de vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen te bepalen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinehydrochloride-monohydraat
L-methionine
Polysorbaat 20
Sorbitol (E420)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Niet-geopende injectieflacons

3 jaar.

Na verdunning

Uit microbiologisch standpunt bekeken moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van openen/verdunden het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de tijden en de omstandigheden voor bewaring van het product de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze dienen niet langer te zijn dan 24 uur in een gekoelde omgeving (2 °C-8 °C) en beschermd tegen licht, gevolgd door 15 uur (inclusief de infusietijd) bij kamertemperatuur (15 °C-25 °C) en kamerlicht. Laat de oplossing voor toediening op kamertemperatuur komen indien deze bewaard werd in de koelkast.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml concentraat in een type-1-glazen injectieflacon met elastomeersluiting en aluminiumafsluiting met een flip-offdop met daarin 100 mg daratumumab. Verpakking met 1 injectieflacon.

20 ml concentraat in een type-1-glazen injectieflacon met elastomeersluiting en aluminiumafsluiting met een flip-offdop met daarin 400 mg daratumumab. Verpakking met 1 injectieflacon.

DARZALEX wordt ook geleverd als een startverpakking die 11 injectieflacons bevat: (6 x 5 ml-injectieflacons + 5 x 20 ml-injectieflacons).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Maak de oplossing voor infusie als volgt klaar en ga daarbij aseptisch te werk:

- Bereken de benodigde dosis (mg), het totale benodigde volume (ml) DARZALEX-oplossing en hoeveel DARZALEX injectieflacons er nodig zijn op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt.
- Controleer of de DARZALEX-oplossing kleurloos tot geel is. Gebruik het product niet indien ondoorschijnende deeltjes, verkleuring of andere vreemde deeltjes aanwezig zijn.
- Haal met een aseptische techniek een volume 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie uit de infusiezak/container dat even groot is als het benodigde volume DARZALEX-oplossing.
- Trek de benodigde hoeveelheid DARZALEX-oplossing op en verdun die tot het juiste volume door deze toe te voegen aan de infusiezak/container met 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie (zie rubriek 4.2). De infusiezakken/containers moeten uit polyvinylchloride (PVC), polypropyleen (PP), polyethyleen (PE) of polyolefinemengsel (PP+PE) vervaardigd zijn. Verdun onder gepaste aseptische omstandigheden. Gooi ongebruikte restanten uit de injectieflacon weg.
- Meng de oplossing door de zak/container voorzichtig om te keren. Niet schudden.
- Doe een visuele inspectie van geneesmiddelen voor parenteraal gebruik om te controleren op vaste deeltjes en verkleuring alvorens toe te dienen. In de verdunde oplossing kunnen hele kleine, doorschijnende tot witte proteïneachtige deeltjes ontstaan, omdat daratumumab een proteïne is. Gebruik de verdunde oplossing niet indien ondoorschijnende deeltjes, verkleuring of vreemde deeltjes zichtbaar zijn.
- Omdat DARZALEX geen conserveermiddel bevat, dienen verdunde oplossingen binnen 15 uur (inclusief de infusietijd) op kamertemperatuur (15 °C-25 °C) en bij kamerlicht te worden toegediend.
- Indien de verdunde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, kan deze voorafgaand aan de toediening maximaal 24 uur worden bewaard in een gekoelde omgeving (2 °C-8 °C) en beschermd tegen licht. Niet in de vriezer bewaren. Laat de oplossing voor toediening op kamertemperatuur komen indien deze bewaard werd in de koelkast.
- Dien de verdunde oplossing toe door middel van een intraveneuze infusie met een infusieset uitgerust met een debietregelaar en een steriele, niet-pyrogene inlinefilter met lage eiwitbinding (poriegrootte 0,22 of 0,2 micrometer) van polyethersulfon (PES). Er moeten toedieningssets van polyurethaan (PU), polybutadieen (PBD), PVC, PP of PE worden gebruikt.
- DARZALEX niet toedienen gelijktijdig met andere middelen in dezelfde intraveneuze katheter.
- Gebruikte hoeveelheden van de infusie-oplossing niet bewaren voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 mei 2016
Datum van laatste verlenging: 6 januari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1_[MVI]. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DARZALEX 1.800 mg oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon van 15 ml met oplossing voor injectie bevat 1.800 mg daratumumab (120 mg daratumumab per ml).

Daratumumab is een humaan monoklonaal IgG1 κ -antilichaam tegen CD38-antigeen, geproduceerd in een zoogdiercellijn (Chinese hamster ovarium) met gebruikmaking van recombinant-DNA-techniek.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke injectieflacon van 15 ml met oplossing voor injectie bevat 735,1 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing is helder tot opaalachtig, kleurloos tot geel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Multipel myeloom

DARZALEX is geïndiceerd:

- in combinatie met lenalidomide en dexamethason of met bortezomib, melfalan en prednison voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie;
- in combinatie met bortezomib, thalidomide en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie;
- in combinatie met lenalidomide en dexamethason, of bortezomib en dexamethason, voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die minstens 1 eerdere behandeling hebben gehad;
- in combinatie met pomalidomide en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die één eerdere behandellijn met een proteasoomremmer en lenalidomide hebben gehad en die refractair waren voor lenalidomide, of die minstens twee eerdere behandellijnen hebben gehad waaronder lenalidomide en een proteasoomremmer en die bij of na de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond (zie rubriek 5.1);
- als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom, bij wie voorgaande behandeling een proteasoomremmer en een immunomodulerend middel omvatte en die bij de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond.

Lichte-keten (AL)-amyloïdose

DARZALEX is geïndiceerd in combinatie met cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose.

4.2 Dosering en wijze van toediening

DARZALEX subcutane formulering is niet bedoeld voor intraveneuze toediening en dient uitsluitend via subcutane injectie te worden gegeven, in de gespecificeerde doses.

DARZALEX moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, en de eerste dosis dient te worden toegediend in een omgeving waar reanimatiefaciliteiten voorhanden zijn.

Het is belangrijk de etiketten van de injectieflacons te controleren om er zeker van te zijn dat de juiste formulering (intraveneuze of subcutane formulering) en de juiste dosis aan de patiënt worden gegeven zoals voorgeschreven.

Voor patiënten die op dit moment daratumumab als intraveneuze formulering krijgen, kan DARZALEX oplossing voor subcutane injectie als alternatief worden gebruikt voor de intraveneuze formulering van daratumumab, te beginnen bij de volgende geplande dosis.

Vóór en na de injectie moeten geneesmiddelen worden toegediend om het risico op infusiegerelateerde reacties (IRR's) met daratumumab te beperken. Zie verderop 'Aanbevolen gelijktijdige medicatie' en rubriek 4.4.

Dosering

Multipel myeloom

Behandelschema voor de combinatie met lenalidomide en dexamethason of pomalidomide en dexamethason (schema met cycli van 4 weken) en voor monotherapie

De aanbevolen dosis van DARZALEX oplossing voor subcutane injectie is 1.800 mg, toegediend in ongeveer 3-5 minuten, volgens het volgende behandelingschema in tabel 1.

Tabel 1: Behandelschema voor DARZALEX in combinatie met lenalidomide en dexamethason (Rd), pomalidomide en dexamethason (Pd) (behandelschema met cycli van 4 weken) en voor monotherapie

Weken	Schema
Week 1 tot 8	elke week (in totaal 8 doses)
Week 9 tot 24 ^a	om de twee weken (in totaal 8 doses)
Week 25 en verder tot ziekteprogressie ^b	om de vier weken

^a De eerste dosis van het 2-wekelijks behandelingschema wordt toegediend in week 9.

^b De eerste dosis van het 4-wekelijks behandelingschema wordt toegediend in week 25.

Dexamethason moet worden toegediend in een dosis van 40 mg/week (of een verlaagde dosis van 20 mg/week voor patiënten > 75 jaar).

Zie rubriek 5.1 en de overeenkomstige Samenvatting van de productkenmerken voor de dosis en het schema van geneesmiddelen die met DARZALEX oplossing voor subcutane injectie worden toegediend.

Behandelschema in combinatie met bortezomib, melfalan en prednison (schema met cycli van 6 weken):

De aanbevolen dosis van DARZALEX oplossing voor subcutane injectie is 1.800 mg, toegediend in ongeveer 3-5 minuten, volgens het volgende behandelingschema in tabel 2.

Tabel 2: Behandelschema voor DARZALEX in combinatie met bortezomib, melfalan en prednison ([VMP]; behandelschema met cycli van 6 weken)

Weken	Schema
Week 1 tot 6	elke week (in totaal 6 doses)
Week 7 tot 54 ^a	om de drie weken (in totaal 16 doses)
Week 55 en verder tot ziekteprogressie ^b	om de vier weken

^a De eerste dosis van het 3-wekelijks behandelschema wordt toegediend in week 7.

^b De eerste dosis van het 4-wekelijks behandelschema wordt toegediend in week 55.

Bortezomib wordt tweemaal per week toegediend in week 1, 2, 4 en 5 gedurende de eerste cyclus van 6 weken, gevolgd door **eenmaal** per week in week 1, 2, 4 en 5 gedurende acht bijkomende cycli van 6 weken. Zie rubriek 5.1 voor informatie over de VMP-dosis en het behandelschema bij toediening in combinatie met DARZALEX oplossing voor subcutane injectie.

Behandelschema in combinatie met bortezomib, thalidomide en dexamethason (schema met cycli van 4 weken) voor de behandeling van patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (ASCT)

De aanbevolen dosis van DARZALEX oplossing voor subcutane injectie is 1.800 mg, toegediend in ongeveer 3-5 minuten, volgens het volgende behandelschema in tabel 3.

Tabel 3: Behandelschema voor DARZALEX in combinatie met bortezomib, thalidomide en dexamethason ([VTd]; behandelschema met cycli van 4 weken)

Behandelfase	Weken	Schema
Inductie	week 1 tot 8	elke week (in totaal 8 doses)
	week 9 tot 16 ^a	om de twee weken (in totaal 4 doses)
Stop voor hoge dosis chemotherapie en ASCT		
Consolidatie	week 1 tot 8 ^b	om de twee weken (in totaal 4 doses)

^a De eerste dosis van het 2-wekelijks behandelschema wordt toegediend in week 9.

^b De eerste dosis van het 2-wekelijks behandelschema wordt toegediend in week 1 na hervatting van de behandeling na ASCT.

Dexamethason moet worden toegediend in een dosis van 40 mg op dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 en 23 van de cycli 1 en 2, en in een dosis van 40 mg op dag 1-2 en in een dosis van 20 mg op de daaropvolgende toedieningsdagen (dag 8, 9, 15, 16) van de cycli 3-4. Dexamethason moet worden toegediend in een dosis van 20 mg op dag 1, 2, 8, 9, 15, 16 in de cycli 5 en 6.

Zie rubriek 5.1 en de overeenkomstige Samenvatting van de productkenmerken voor de dosis en het schema van geneesmiddelen die met DARZALEX oplossing voor subcutane injectie worden toegediend.

Behandelschema van de combinatie met bortezomib en dexamethason (schema met cycli van 3 weken)

De aanbevolen dosis van DARZALEX oplossing voor subcutane injectie is 1.800 mg, toegediend in ongeveer 3-5 minuten, volgens het volgende behandelschema in tabel 4.

Tabel 4: Behandelschema voor DARZALEX in combinatie met bortezomib en dexamethason (Vd) (behandelschema met cycli van 3 weken)

Weken	Schema
Week 1 tot 9	elke week (in totaal 9 doses)
Week 10 tot 24 ^a	om de drie weken (in totaal 5 doses)
Week 25 en verder tot ziekteprogressie ^b	om de vier weken

^a De eerste dosis van het 3-wekelijks behandelschema wordt toegediend in week 10.

^b De eerste dosis van het 4-wekelijks behandelschema wordt toegediend in week 25.

Dexamethason moet worden toegediend in een dosis van 20 mg op dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 en 12 van de eerste 8 behandelcycli met bortezomib of in een verlaagde dosis van 20 mg/week bij patiënten

>75 jaar, patiënten met ondergewicht (BMI < 18,5), met slecht onder controle zijnde diabetes mellitus of eerdere intolerantie voor een behandeling met steroïden.

Zie rubriek 5.1 en de overeenkomstige Samenvatting van de productkenmerken voor de dosis en het schema van geneesmiddelen die met DARZALEX oplossing voor subcutane injectie worden toegediend.

AL-amyloïdose

Behandelschema in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (schema met cycli van 4 weken)

De aanbevolen dosis van DARZALEX oplossing voor subcutane injectie is 1.800 mg, toegediend in ongeveer 3-5 minuten, volgens het volgende behandelingschema in tabel 5.

Tabel 5: Behandelschema DARZALEX voor AL-amyloïdose, in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (IVCd); behandelingschema met cycli van 4 weken)^a

Weken	Schema
Week 1 tot 8	elke week (in totaal 8 doses)
Week 9 tot 24 ^b	om de twee weken (in totaal 8 doses)
Week 25 en verder tot ziekteprogressie ^c	om de vier weken

^a In de klinische studie werd DARZALEX gegeven tot ziekteprogressie of maximaal 24 cycli (~2 jaar) vanaf de eerste dosis van de studiemedicatie.

^b De eerste dosis van het 2-wekelijks behandelingschema wordt toegediend in week 9.

^c De eerste dosis van het 4-wekelijks behandelingschema wordt toegediend in week 25.

Zie rubriek 5.1 en de overeenkomstige Samenvatting van de productkenmerken voor de dosis en het schema van geneesmiddelen die met DARZALEX oplossing voor subcutane injectie worden toegediend.

Gemiste dosis

Indien een geplande dosis DARZALEX werd overgeslagen, moet de dosis zo snel mogelijk worden toegediend en het behandelingschema in overeenstemming daarmee worden aangepast, met behoud van het behandelingsinterval.

Aanpassingen van de dosis

Het wordt afgeraden de dosis van DARZALEX te verlagen. Bij hematologische toxiciteit kan het nodig zijn om de toediening op te schorten, zodat de bloedcellaantallen zich kunnen herstellen (zie rubriek 4.4). Zie de overeenkomstige Samenvatting van de productkenmerken voor informatie over geneesmiddelen die in combinatie met DARZALEX worden gegeven.

In klinische studies waren er geen aanpassingen nodig van de dosis of de injectiesnelheid van DARZALEX oplossing voor subcutane injectie voor de behandeling van IRR's.

Aanbevolen gelijktijdige medicatie

Geneesmiddelen vóór de injectie

Voorafgaand aan de injectie moeten bij alle patiënten 1 tot 3 uur vóór elke toediening van DARZALEX oplossing voor subcutane injectie onderstaande geneesmiddelen (oraal of intraveneus) worden toegediend om het risico op IRR's te vermijden:

- Corticosteroïd (langwerkend of middellangwerkend)
 - Monotherapie:
Methylprednisolon 100 mg, of een equivalent. Na de tweede injectie kan de dosis van het corticosteroïd worden verlaagd tot methylprednisolon 60 mg.
 - Combinatietherapie:
Dexamethason 20 mg (of een equivalent), toegediend voorafgaand aan elke infusie met DARZALEX oplossing voor subcutane injectie. Als dexamethason de basis van de

achtergrondbehandeling is, zal de behandelingsdosis dexamethason op de dagen van de toediening van DARZALEX in plaats hiervan dienen als pre-injectiegeneesmiddel (zie rubriek 5.1).

Aanvullende corticosteroïden in het kader van een achtergrondbehandeling (bijvoorbeeld prednison) dienen niet te worden gebruikt op de dagen van de toediening van DARZALEX als patiënten dexamethason (of een equivalent) als pre-injectiegeneesmiddel hebben gekregen.

- Antipyretica (paracetamol 650 tot 1.000 mg)
- Antihistaminicum (difenhydramine 25 tot 50 mg of equivalent, oraal of intraveneus toegediend).

Geneesmiddelen na de injectie

Na de injectie dienen geneesmiddelen als volgt te worden toegediend om het risico op vertraagde IRR's te verminderen:

- **Monotherapie:**
Er dient op elk van de twee dagen na elke injectie (te beginnen op de dag na de injectie) een oraal corticosteroïd (20 mg methylprednisolon of de equivalente dosis van een middellang- of langwerkend corticosteroïd in overeenstemming met de lokale standaard) te worden toegediend.
- **Combinatietherapie:**
Er kan worden overwogen om op de dag na de injectie met DARZALEX een lage dosis methylprednisolon (≤ 20 mg) of een equivalent oraal toe te dienen. Als er echter op de dag na de injectie met DARZALEX een corticosteroïd (bijv. dexamethason, prednison) in het kader van een achtergrondbehandeling wordt toegediend, zijn extra geneesmiddelen na de injectie wellicht niet nodig (zie rubriek 5.1).

Als de patiënt na de eerste drie injecties geen belangrijke IRR's ervaart, kunnen post-injectiecorticosteroïden (met uitzondering van corticosteroïden in het kader van een achtergrondbehandeling) worden stopgezet.

Daarnaast moet voor patiënten met een voorgeschiedenis van chronische obstructieve longziekte worden overwogen om na de injectie geneesmiddelen te gebruiken zoals kort- en langwerkende bronchodilatoren en inhalatiecorticosteroïden. Na de eerste vier injecties kan de arts besluiten het gebruik van deze inhalatiemedicatie na de injecties te stoppen indien de patiënt geen ernstige IRR's krijgt.

Profylaxe voor reactivatie van herpes zoster-virus

Ter preventie van reactivatie van het herpes zoster-virus dient antivirale profylaxe overwogen te worden.

Bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

Er is geen formeel onderzoek gedaan naar daratumumab bij patiënten met nierinsufficiëntie. Op basis van populatiefarmacokinetische analyses hoeft de dosis niet aangepast te worden voor patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen formeel onderzoek gedaan naar daratumumab bij patiënten met leverinsufficiëntie. De dosis hoeft niet aangepast te worden voor patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Dosisaanpassingen worden niet noodzakelijk geacht (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van DARZALEX bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Lichaamsgewicht (> 120 kg)

Met de DARZALEX oplossing voor subcutane injectie in vaste dosis (1.800 mg) is een klein aantal patiënten onderzocht met een lichaamsgewicht > 120 kg. De werkzaamheid bij deze patiënten is niet vastgesteld. Momenteel kan er geen dosisaanpassing aanbevolen worden op basis van lichaamsgewicht (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

DARZALEX subcutane formulering is niet bedoeld voor intraveneuze toediening en dient uitsluitend te worden toegediend via een subcutane injectie, in de gespecificeerde doses. Zie rubriek 6.6 voor speciale voorzorgsmaatregelen vóór toediening.

Plaats de hypodermische injectienaald of de subcutane infusieset vlak voor toediening op de spuit om verstopping van de naald te voorkomen.

Injecteer 15 ml DARZALEX oplossing voor subcutane injectie in ongeveer 3-5 minuten in het subcutane weefsel van het abdomen, ongeveer 7,5 cm rechts of links van de navel. Injecteer DARZALEX oplossing voor subcutane injectie niet op andere plaatsen van het lichaam, aangezien daarover geen gegevens beschikbaar zijn.

Bij opeenvolgende injecties dient de injectieplaats afgewisseld te worden.

DARZALEX oplossing voor subcutane injectie mag nooit worden geïnjecteerd in gebieden waar de huid rood, gekneusd, gevoelig of hard is of in gebieden met een litteken.

Onderbreek of vertraag de afgifte als de patiënt pijn ervaart. In het geval dat de pijn niet wordt verlicht door de injectie te vertragen, kan voor afgifte van de resterende dosis een tweede injectieplaats worden gekozen aan de andere kant van het abdomen.

Dien tijdens behandeling met DARZALEX oplossing voor subcutane injectie geen andere geneesmiddelen voor subcutaan gebruik toe op dezelfde plaats als DARZALEX.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infusiegerelateerde reacties

DARZALEX oplossing voor subcutane injectie kan ernstige en/of hevige IRR's veroorzaken, zoals anafylactische reacties. In klinische studies kreeg ongeveer 9% (74/832) van de patiënten een IRR. De meeste IRR's traden op na de eerste injectie en waren van graad 1-2. IRR's optredend na volgende injecties werden bij 1% van de patiënten gezien (zie rubriek 4.8).

De mediane tijd tot het begin van IRR's na een injectie met DARZALEX was 3,2 uur (spreiding 0,15-83 uur). De meerderheid van de IRR's trad op op de dag van de behandeling. Vertraagde IRR's kwamen bij 1% van de patiënten voor.

Symptomen en klachten van IRR's zijn onder andere respiratoire symptomen, zoals neusverstopping, hoesten, irritatie van de keel, allergische rinitis, piepende ademhaling en ook pyrexie, pijn op de borst,

pruritus, koude rillingen, braken, nausea, hypotensie en wazig zien. Er traden ook ernstige reacties op, waaronder bronchospasme, hypoxie, dyspneu, hypertensie, tachycardie en bijwerkingen met betrekking tot het oog (waaronder choroïd vochtophoping, acute myopie en acuut gesloten-hoekglaucoom) (zie rubriek 4.8).

Patiënten dienen voorafgaand aan de behandeling met DARZALEX premedicatie met antihistaminica, antipyretica en corticosteroïden te krijgen en bovendien te worden gemonitord en advies te krijgen met betrekking tot IRR's, in het bijzonder tijdens en na de eerste en tweede injectie. Indien er een anafylactische reactie of levensbedreigende (graad 4) reactie optreedt, dient onmiddellijk passende noodhulp te worden geboden. De behandeling met DARZALEX moet onmiddellijk en permanent worden stopgezet (zie de rubrieken 4.2 en 4.3).

Om het risico van vertraagde IRR's te verminderen, dienen aan alle patiënten na een injectie met DARZALEX orale corticosteroïden te worden toegediend (zie rubriek 4.2). Patiënten met een voorgeschiedenis van chronisch obstructieve longziekte kunnen aanvullende post-injectiemedicatie nodig hebben ter behandeling van respiratoire complicaties. Voor patiënten met chronisch obstructieve longziekte dient het gebruik van geneesmiddelen na de injectie (bijvoorbeeld kort- en langwerkende bronchodilatoren en inhalatiecorticosteroïden) te worden overwogen. Onderbreek DARZALEX als er oogsymptomen optreden en laat onmiddellijk een oogheelkundige evaluatie doen voordat de behandeling met DARZALEX wordt hervat (zie rubriek 4.2).

Neutropenie/trombocytopenie

DARZALEX kan neutropenie en trombocytopenie, veroorzaakt door achtergrondbehandeling, verergeren (zie rubriek 4.8).

Tijdens de behandeling dient periodiek het volledige bloedbeeld te worden gecontroleerd volgens de voorschriftinformatie van de fabrikant met betrekking tot achtergrondbehandelingen. Patiënten met neutropenie dienen gecontroleerd te worden op tekenen van infectie. Het kan nodig zijn de behandeling met DARZALEX uit te stellen totdat het bloedbeeld is hersteld. Bij patiënten met een lager lichaamsgewicht die de subcutane formulering van DARZALEX kregen, werd meer neutropenie waargenomen. Dit was echter niet geassocieerd met hogere aantallen ernstige infecties. Het wordt afgeraden de dosis van DARZALEX te verlagen. Overweeg een ondersteunende behandeling met bloedtransfusies of groeifactoren.

Interferentie met indirecte antiglobulinetest (indirecte Coombstest)

Daratumumab bindt aan CD38 dat in geringe mate tot expressie komt op rode bloedcellen (RBC's), wat aanleiding kan geven tot een positieve indirecte Coombstest. Een positieve indirecte Coombstest ten gevolge van daratumumab kan tot 6 maanden na de laatste toediening van daratumumab voorkomen. Er dient rekening mee te worden gehouden dat aan RBC's gebonden daratumumab de detectie van antilichamen tegen *minor*-antigenen in het serum van de patiënt kan maskeren. De bepaling van de bloedgroep (ABO) en resusfactor van een patiënt wordt niet beïnvloed.

Patiënten dienen getypeerd en gescreend te worden alvorens de behandeling met daratumumab te starten. Voordat de behandeling met daratumumab wordt gestart kan fenotypering overwogen worden in overeenstemming met de lokale praktijken. Rode-bloedcelgenotypering wordt niet beïnvloed door daratumumab en kan op ieder moment uitgevoerd worden.

Indien een bloedtransfusie is gepland, dient het bloedtransfusiecentrum van deze interferentie met de indirecte antiglobulinetest op de hoogte te worden gesteld (zie rubriek 4.5). Wanneer een noodtransfusie nodig is, kunnen ABO/RhD-compatibele RBC's zonder kruisproef worden gegeven volgens de voorschriften van de lokale bloedbank.

Interferentie met bepaling van complete respons

Daratumumab is een humaan monoklonaal IgG-kappa antilichaam dat gedetecteerd kan worden via zowel serumproteïne-elektroforese (SPE) als immunofixatie (IFE), die beide gebruikt worden voor de

klinische monitoring van endogeen M-proteïne (zie rubriek 4.5). Deze interferentie kan bij sommige patiënten met IgG-kappa myeloomproteïne invloed hebben op de bepaling van de complete respons en van de ziekteprogressie.

Reactivatie van het hepatitis B-virus (HBV)

Reactivatie van het hepatitis B-virus, in enkele gevallen fataal, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met DARZALEX. Bij alle patiënten dient voor het begin van de behandeling met DARZALEX een screening op HBV te worden uitgevoerd.

Bij patiënten met bewijs van seropositiviteit voor HBV dient gemonitord te worden op klinische en laboratoriumaanwijzingen van HBV-reactivatie gedurende de behandeling en gedurende minstens zes maanden na het eind van de behandeling met DARZALEX. Behandel patiënten in overeenstemming met de geldende klinische richtlijnen. Overweeg consultatie van een hepatitisdeskundige wanneer klinisch geïndiceerd.

Bij patiënten bij wie zich HBV-reactivatie ontwikkelt tijdens hun behandeling met DARZALEX dient de behandeling met DARZALEX te worden stopgezet en gepaste behandeling te worden opgestart. Hervatting van de behandeling met DARZALEX bij patiënten bij wie de HBV-reactivatie voldoende onder controle is, dient te worden besproken met artsen met deskundigheid op het gebied van behandeling van HBV.

Lichaamsgewicht (> 120 kg)

De werkzaamheid van DARZALEX oplossing voor subcutane injectie is mogelijk verminderd bij patiënten met een lichaamsgewicht > 120 kg (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat sorbitol (E420). Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie (HFI) mogen dit geneesmiddel niet toegediend krijgen.

Dit geneesmiddel bevat ook minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Daratumumab is een monoklonaal IgG1 κ -antilichaam. Het is niet waarschijnlijk dat renale uitscheiding en metabolisme door leverenzymen van intact daratumumab belangrijke eliminatieroutes zullen vormen. Er wordt bijgevolg niet verwacht dat variaties in de enzymen die geneesmiddelen metaboliseren de eliminatie van daratumumab beïnvloeden. Door de hoge affiniteit voor een unieke epitoom op CD38 wordt niet verwacht dat daratumumab geneesmiddelmetaboliserende enzymen zal veranderen.

Klinische farmacokinetische evaluaties met daratumumab in intraveneuze of subcutane formulering en lenalidomide, pomalidomide, thalidomide, bortezomib, melfalan, prednison, carfilzomib, cyclofosfamide en dexamethason wezen niet op klinisch relevante geneesmiddeleninteracties tussen daratumumab en deze klein-moleculaire geneesmiddelen.

Interferentie met indirecte antiglobulinetest (indirecte Coombstest)

Daratumumab bindt aan CD38 op RBC's en interfereert met compatibiliteitstests zoals de antilichaamscreening en kruisproef (zie rubriek 4.4). Methoden om de interferentie met daratumumab te mitigeren bestaan onder meer uit behandeling van reagens-RBC's met dithiothreitol (DTT) om de binding met daratumumab te verbreken, of andere lokaal gevalideerde methodes. Daar het Kell-bloedgroepsysteem eveneens sensitief is voor behandeling met DTT, moeten Kell-negatieve bloedeenheden worden gebruikt na de uitsluiting of identificatie van alloantistoffen met behulp van

met DTT behandelde RBC's. Fenotypering en genotypering kunnen ook als alternatief overwogen worden (zie rubriek 4.4).

Interferentie met serumproteïne-elektroforese en immunofixatietests

Daratumumab kan worden gedetecteerd met serumproteïne-elektroforese (SPE) en immunofixatie (IFE) die beide gebruikt worden voor het monitoren van monoklonale ziekte-immunoglobulinen (M-proteïne). Dit kan leiden tot vals-positieve SPE- en IFE-resultaten voor patiënten met IgG-kappa myeloomproteïne, wat invloed heeft op de initiële beoordeling van complete respons met behulp van *International Myeloma Working Group*- (IMWG-)criteria. Overweeg bij patiënten met een aanhoudende zeer goede partiële respons bij wie daratumumab-interferentie vermoed wordt, het gebruik van een gevalideerde daratumumab-specifieke IFE-test om daratumumab te onderscheiden van mogelijk resterend endogeen M-proteïne in het serum van de patiënt. Dit om het bepalen van een complete respons te vergemakkelijken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 3 maanden na het stoppen van de behandeling met daratumumab.

Zwangerschap

Er zijn geen of slechts beperkte gegevens over het gebruik van daratumumab bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). DARZALEX wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of daratumumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met DARZALEX moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld. Hierbij moeten het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar om te bepalen wat de mogelijke effecten zijn van daratumumab op de vruchtbaarheid bij de man of de vrouw (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

DARZALEX heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid is echter gemeld bij patiënten die daratumumab gebruiken en dit dient in overweging te worden genomen bij het rijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen, ongeacht de graad ($\geq 20\%$ van de patiënten), met daratumumab (hetzij de intraveneuze, hetzij de subcutane formulering) bij toediening als monotherapie of in combinatiebehandeling waren IRR's, vermoeidheid, nausea, diarree, constipatie, pyrexie, dyspneu, hoesten, neutropenie, trombocytopenie, anemie, oedeem perifeer, perifere sensorische neuropathie en

bovenste-luchtweginfectie. Ernstige bijwerkingen waren pneumonie, bronchitis, bovenste-luchtweginfectie, sepsis, longoedeem, griep, pyrexie, dehydratie, diarree, atriale fibrillatie en syncope.

Het bijwerkingenprofiel van DARZALEX subcutane formulering was vergelijkbaar met dat van de intraveneuze formulering, met uitzondering van een lager percentage IRR's. In de fase III-studie MMY3012 was neutropenie de enige bijwerking die bij DARZALEX subcutane formulering werd gemeld in een $\geq 5\%$ hogere frequentie dan bij intraveneus daratumumab (graad 3 of 4: 13% bij subcutane toediening vs. 8% bij intraveneuze toediening).

Samenvattende tabel met bijwerkingen

Tabel 6 geeft een samenvatting van de bijwerkingen die optraden bij patiënten die DARZALEX subcutane formulering of de intraveneuze formulering van daratumumab kregen toegediend.

De gegevens zijn een weergave van de blootstelling aan DARZALEX subcutane formulering (1.800 mg) bij 639 patiënten met multipel myeloom (MM). De gegevens omvatten 260 patiënten uit een fase III-studie met actieve controle (studie MMY3012) die DARZALEX oplossing voor subcutane injectie kregen als monotherapie en 149 patiënten uit een fase III-studie met actieve controle (MMY3013) die DARZALEX in subcutane formulering kregen in combinatie met pomalidomide en dexamethason (D-Pd). De data geven ook drie klinische open-label-studies weer waarin patiënten DARZALEX oplossing voor subcutane injectie ofwel als monotherapie kregen (N=31, MMY1004 en MMY1008) en MMY2040 waarin patiënten DARZALEX oplossing voor subcutane injectie kregen in combinatie met bortezomib, melfalan en prednison (D-VMP, n=67), met lenalidomide en dexamethason (D-Rd, n=65) of met bortezomib, lenalidomide en dexamethason (D-VRd, n=67). Bovendien zijn de gegevens een weergave van de blootstelling bij 193 patiënten met nieuw gediagnosticeerde AL-amyloïdose uit een fase III-studie met actieve controle (AMY3001) bij patiënten die DARZALEX in subcutane formulering kregen in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (D-VCd).

De gegevens over de veiligheid reflecteren tevens blootstelling aan intraveneus daratumumab (16 mg/kg) bij 2.324 patiënten met multipel myeloom, waaronder 1.910 patiënten die intraveneus daratumumab kregen in combinatie met achtergrondbehandelingen en 414 patiënten die intraveneus daratumumab ontvingen als monotherapie. Postmarketingbijwerkingen zijn ook inbegrepen.

De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen aangegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 6: Bijwerkingen bij patiënten met multipel myeloom en AL-amyloïdose behandeld met intraveneus daratumumab of subcutaan daratumumab

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie	Incidentie (%)	
			Alle graden	Graad 3-4
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste-luchtweginfectie ^a	Zeer vaak	37	2
	Pneumonie ^a		17	10
	Bronchitis ^a		14	1
	Urineweginfectie	Vaak	6	1
	Griep		4	1 [#]
	Sepsis ^a		4	3
	COVID-19 ^g		7	4
	Cytomegalovirusinfectie ^a	Soms	< 1	< 1 [#]
	Hepatitis B-virus reactivatie ^a		< 1	< 1
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie ^a	Zeer vaak	39	33
	Trombocytopenie ^a		29	17
	Anemie ^a		27	12
	Lymfopenie ^a		14	11
	Leukopenie ^a		11	6

Immuunsysteemaandoeningen	Hypogammaglobulinemie ^a	Vaak	2	< 1 [#]
	Anafylactische reactie ^b	Zelden	-	-
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Zeer vaak	10	1
	Hyperglykemie	Vaak	6	3
	Hypocalciëmie		5	1
	Dehydratie		2	1 [#]
Psychische stoornissen	Insomnia	Zeer vaak	15	1 [#]
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere sensorische neuropathie	Zeer vaak	26	3
	Hoofdpijn		10	< 1 [#]
	Duizeligheid	Vaak	9	< 1 [#]
	Paresthesie		9	< 1
	Syncope		3	2 [#]
Hartaandoeningen	Atriale fibrillatie	Vaak	3	1
Bloedvataandoeningen	Hypertensie ^a	Vaak	9	4
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten ^a	Zeer vaak	21	< 1 [#]
	Dyspneu ^a		18	2
	Longoedeem ^a	Vaak	1	< 1
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak	29	4
	Constipatie		28	1
	Nausea		22	1 [#]
	Braken		14	1 [#]
	Pancreatitis ^a	Vaak	1	< 1
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash	Zeer vaak	10	< 1 [#]
	Pruritus	Vaak	6	< 1 [#]
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Rugpijn	Zeer vaak	16	2
	Spierspasmen		11	< 1 [#]
	Artralgie		10	< 1 [#]
	Skeletspierstelsel borstpijn	Vaak	6	< 1 [#]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Zeer vaak	23	3
	Oedeem perifeer ^a		22	1
	Pyrexie		22	1
	Asthenie		18	2
	Koude rillingen	Vaak	8	< 1 [#]
	Injectieplaatsreacties ^{d,e}		8	0
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Infusiegerelateerde reacties ^c			
	Daratumumab intraveneus ^f	Zeer vaak	39	5
	Daratumumab subcutaan ^e	Vaak	9	1 [#]

[#] Geen graad 4.

^a Verzamelterm.

^b Gebaseerd op postmarketingbijwerkingen.

^c Onder infusiegerelateerde reacties vallen termen waarvan de onderzoekers hebben vastgesteld dat ze gerelateerd zijn aan de infusie/injectie van daratumumab.

^d Onder injectieplaatsreacties vallen termen waarvan de onderzoekers hebben vastgesteld dat ze gerelateerd zijn aan de injectie van daratumumab.

^e Frequentie alleen gebaseerd op studies met subcutaan daratumumab (N=832).

^f Frequentie alleen gebaseerd op studies met intraveneus daratumumab (N=2.324).

N.B.: Gebaseerd op 3 156 patiënten met multipel myeloom en AL-amyloïdose, behandeld met daratumumab intraveneus of daratumumab subcutaan.

^g De incidentie is gebaseerd op een subset van patiënten uit studies MMY3003, MMY3006, MMY3008 en MMY3013 die op of na 1 februari 2020 (het begin van de COVID-19 pandemie) ten minste 1 dosis studiemedicatie kregen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reacties (IRR's)

In klinische studies (monotherapie en combinatietherapie; N=832) met DARZALEX subcutane formulering bedroeg de incidentie van de IRR's van alle graden 8,2% bij de eerste injectie met

DARZALEX (1.800 mg, week 1), 0,4% bij de injectie in week 2, en 1,1% bij de volgende injecties. Graad 3-IRR's werden gezien bij 0,8% van de patiënten. Er waren geen patiënten met graad 4-IRR's.

Symptomen en klachten van IRR's zijn onder andere respiratoire symptomen, zoals neusverstopping, hoesten, irritatie van de keel, allergische rinitis, piepende ademhaling en ook pyrexie, pijn op de borst, pruritus, koude rillingen, braken, nausea, wazig zien en hypotensie. Er traden ook ernstige reacties op, waaronder bronchospasme, hypoxie, dyspneu, hypertensie, tachycardie en bijwerkingen met betrekking tot het oog (waaronder choroid vochtophoping, acute myopie en acuut gesloten-hoekglaucoom) (zie rubriek 4.4).

Injectieplaatsreacties (ISR's)

In klinische studies (N=832) met DARZALEX subcutane formulering bedroeg de incidentie van de injectieplaatsreacties van alle graden 7,7%. Er waren geen ISR's van graad 3 of 4. De meest voorkomende ISR op de injectieplaats (>1%) was erytheem.

Infecties

Bij patiënten met multipel myeloom die daratumumab als monotherapie ontvingen, was de totale incidentie van infecties vergelijkbaar bij de groepen met DARZALEX subcutane formulering (52,9%) en intraveneuze formulering (50,0%). Graad 3- of graad 4-infecties kwamen eveneens in vergelijkbare frequenties voor bij DARZALEX subcutane formulering (11,7%) en intraveneus daratumumab (14,3%). De meeste infecties waren behandelbaar en infecties leidden zelden tot stopzetten van de behandeling. Over alle studies samen was pneumonie de meest gemelde graad 3- of graad 4-infectie. In studies met een actieve controle kwam stoppen met de behandeling vanwege infecties voor bij 1-4% van de patiënten. Fatale infecties waren voornamelijk het gevolg van pneumonie en sepsis.

Bij patiënten met multipel myeloom die werden behandeld met een intraveneuze daratumumab combinatietherapie werd het volgende gemeld:

Graad 3- of 4-infecties:

Studies met gerecidiveerde/refractaire patiënten: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%

Studies met nieuw gediagnosticeerde patiënten: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

Graad 5 (fatale)-infecties:

Studies met gerecidiveerde/refractaire patiënten: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%

Studies met nieuw gediagnosticeerde patiënten: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

Bij patiënten met multipel myeloom die DARZALEX subcutane formulering combinatietherapie kregen, werd het volgende gemeld:

Graad 3- of graad 4-infecties: DPd: 28%, Pd: 23%

Graad 5 (fatale) -infecties: DPd: 5%, Pd: 3%

Verklaring: D=daratumumab; Vd=bortezomib-dexamethason; Rd=lenalidomide-dexamethason; Pd=pomalidomide-dexamethason; VMP=bortezomib-melfalan-prednison; VTd=bortezomib-thalidomide-dexamethason.

Bij patiënten met AL-amyloïdose die DARZALEX subcutane formulering combinatietherapie kregen, werd het volgende gemeld:

Graad 3- of graad 4-infecties: D-VCd: 17%, VCd:10%

Graad 5-infecties: D-VCd: 1%, VCd: 1%

Verklaring: D=daratumumab; VCd=bortezomib-cyclofosfamide-dexamethason

Hemolyse

Er is een theoretisch risico op hemolyse. In klinische studies en post-marketing veiligheidsdata zal continue monitoring op dit veiligheidssignaal plaatsvinden.

Hartaandoeningen en aan AL-amyloïdose gerelateerde cardiomyopathie

De meerderheid van de patiënten in studie AMY3001 had op *baseline* aan AL-amyloïdose gerelateerde cardiomyopathie (D-VCd 72% vs. VCd 71%). Graad 3- of graad 4-hartaandoeningen kwamen voor bij 11% van de D-VCd-patiënten, tegenover 10% van de VCd-patiënten, terwijl ernstige

hartaandoeningen voorkwamen bij respectievelijk 16% en 13% van de D-VCd- en VCd- patiënten. Ernstige hartaandoeningen die voorkwamen bij $\geq 2\%$ van de patiënten omvatten onder andere hartfalen (D-VCd 6,2% vs. VCd 4,3%), hartstilstand (D-VCd 3,6% vs. VCd 1,6%) en atriale fibrillatie (D-VCd 2,1% vs. VCd 1,1%). Alle D-VCd-patiënten die te maken kregen met ernstige of fatale hartaandoeningen hadden op *baseline* aan AL-amyloïdose gerelateerde cardiomyopathie. Bij het vergelijken van de frequentie van hartaandoeningen tussen de twee behandelgroepen dient men rekening te houden met de langere mediane behandelduur in de D-VCd-arm in vergelijking met de VCd-arm (respectievelijk 9,6 maanden en 5,3 maanden). De voor blootstelling gecorrigeerde incidenties (aantal patiënten met het voorval per 100 patiëntmaanden met risico) in de D-VCd-arm en de VCd-arm waren vergelijkbaar wat betreft de totale graad 3- of graad 4-hartaandoeningen (1,2 vs. 2,3), hartfalen (0,5 vs. 0,6), hartstilstand (0,1 vs. 0,0) en atriale fibrillatie (0,2 vs. 0,1).

Met een mediane follow-up van 11,4 maanden waren het totaal aantal overlijdens in studie AMY3001 (D-VCd 14% vs. VCd 15%) in beide behandelarmen voornamelijk het gevolg van AL-amyloïdose gerelateerde cardiomyopathie.

Andere speciale populaties

In de fase III-studie MMY3007, die behandeling met D-VMP vergeleek met behandeling met VMP bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie, was de veiligheidsanalyse van de subgroep van patiënten met een ECOG-performantiescore van 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) consistent met de algehele populatie (zie rubriek 5.1).

Oudere patiënten

Van de 3.549 patiënten die daratumumab kregen (n=832 subcutaan; n=2.717 intraveneus) in de aanbevolen dosis was 38% 65 tot 75 jaar oud en 16% was 75 jaar of ouder. Op basis van leeftijd werden er geen algemene verschillen in werkzaamheid gezien. De incidentie van ernstige bijwerkingen was hoger bij oudere dan bij jongere patiënten. Bij patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom (n=1.976) waren pneumonie en sepsis de meest voorkomende ernstige bijwerkingen die vaker optraden bij ouderen (≥ 65 jaar). Bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (n=777), was pneumonie de meest voorkomende ernstige bijwerking die vaker optrad bij ouderen (≥ 75 jaar). Bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde AL-amyloïdose (n=193) was pneumonie de meest voorkomende ernstige bijwerking die bij ouderen (≥ 65 jaar) vaker voorkwam.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Klachten en verschijnselen

Er was geen ervaring met overdosering in klinische studies.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum bekend voor een overdosering met daratumumab. Bij een overdosering moet de patiënt gemonitord worden op klachten en verschijnselen van bijwerkingen en moet onmiddellijk de gepaste symptomatische behandeling worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddel conjugaten, CD38 (*cluster of differentiation 38*) remmers, ATC-code: L01FC01.

DARZALEX oplossing voor subcutane injectie bevat recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20). rHuPH20 werkt lokaal en tijdelijk. Het breekt in de extracellulaire matrix van de subcutane ruimte hyaluronan (HA) af (een van nature voorkomend glycoaminoglycaan dat in het hele lichaam wordt gevonden) door het verbreken van de binding tussen de twee suikers (N-acetylglucosamine en glucuronzuur) waaruit HA bestaat. rHuPH20 heeft in de huid een halfwaardetijd van minder dan 30 minuten. De concentraties hyaluronan in subcutane weefsels zijn binnen 24 tot 48 uur weer normaal door de snelle biosynthese van hyaluronan.

Werkingsmechanisme

Daratumumab is een humaan monoklonaal IgG1 κ -antilichaam (mAb) dat bindt aan het CD38-eiwit dat tot expressie komt op het oppervlak van cellen bij diverse hematologische maligniteiten, waaronder klonale plasmacellen bij multipel myeloom en AL-amyloïdose, alsook op het oppervlak van andere celtypes en weefsels. Het CD38-eiwit heeft meerdere functies zoals receptorgemedieerde adhesie, signalering en enzymatische activiteit.

Er werd aangetoond dat daratumumab *in vivo* de groei van tumorcellen die CD38 tot expressie brengen, sterk remt. Op basis van *in-vitro*-studies blijkt dat daratumumab meerdere effectorfuncties kan gebruiken, wat leidt tot immunologisch gemedieerde tumorceldoding. Deze studies suggereren dat daratumumab tumorcellen kan induceren, door middel van complementafhankelijke cytotoxiciteit, antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit en antilichaamafhankelijke cellulaire fagocytose in maligniteiten waarin CD38 tot expressie komt. Een subset van suppressorcellen van myeloïde oorsprong (CD38+MDSC's), regulatoire T-cellen (CD38+T_{regs}) en B-cellen (CD38+B_{regs}) neemt af door daratumumab gemedieerde cellenlysis. Van T-cellen (CD3+, CD4+ en CD8+) is ook bekend dat ze CD38 tot expressie brengen afhankelijk van het stadium van ontwikkeling en de mate van activatie. Bij een behandeling met daratumumab werden in perifere bloed en in het beenmerg significante stijgingen waargenomen van de absolute aantallen CD4+ en CD8+ T-cellen en de percentages lymfocyten. Daarnaast werd bij DNA-sequentiebepaling van T-celreceptoren geïmpliceerd dat de klonaliteit van T-cellen was toegenomen bij een behandeling met daratumumab, wat wijst op immunomodulerende effecten die kunnen bijdragen aan de klinische respons.

Daratumumab induceerde apoptose *in vitro* na Fc-gemedieerde *cross-linking*. Daarnaast moduleerde daratumumab de enzymatische activiteit van CD38 en zorgde zo voor remming van de activiteit van cyclase-enzymen en stimulatie van de activiteit van hydrolasen. De significantie van deze *in-vitro*-effecten in een klinische setting, en de implicaties ervan op de tumorgroei, worden niet goed begrepen.

Farmacodynamische effecten

Aantallen naturalkillercellen (NK-cellen) en T-cellen

Van NK-cellen is bekend dat ze hoge CD38-expressieniveaus hebben en gevoelig zijn voor door daratumumab gemedieerde cellenlysis. Bij behandeling met daratumumab werden dalingen van de absolute aantallen en de percentages totale NK-cellen (CD16+CD56+) en geactiveerde NK-cellen (CD16+CD56^{dim}) in perifere bloed en in beenmerg waargenomen. De baselinewaarden van NK-cellen vertoonden echter geen verband met klinische respons.

Immunogeniciteit

Bij patiënten met multipel myeloom en patiënten met AL-amyloïdose die in klinische studies behandeld werden met subcutaan daratumumab als monotherapie en in combinatie, ontwikkelde minder dan 1% van de patiënten behandelingsgerelateerde antilichamen tegen daratumumab.

Bij patiënten met multipel myeloom en patiënten met AL-amyloïdose was de incidentie van niet-neutraliserende antilichamen tegen rHuPH20, ontstaan na de behandeling, 7,3% (55/750) in patiënten die ofwel DARZALEX subcutane formulering in monotherapie of combinaties met DARZALEX subcutane formulering kregen. De antilichamen tegen rHuPH20 leken de blootstelling aan daratumumab niet te beïnvloeden. De klinische relevantie van de ontwikkeling van antilichamen tegen daratumumab of tegen rHuPH20 na behandeling met DARZALEX subcutane formulering is niet bekend.

Klinische ervaring met DARZALEX oplossing voor subcutane injectie (subcutane formulering)

Monotherapie – gerecidiveerd en refractair multipel myeloom

MMY3012, een open-label, gerandomiseerde fase III- non-inferioriteitsstudie, vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van behandeling met DARZALEX oplossing voor subcutane injectie (1.800 mg) met die van intraveneus (16 mg/kg) daratumumab bij patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom die minimaal 3 eerdere behandelronden hadden gekregen, waaronder een proteasoomremmer (PI) en een immunomodulerend middel (IMiD), of die refractair waren voor zowel een PI als een IMiD. De behandeling werd voortgezet tot er onaanvaardbare toxiciteit of ziekteprogressie optrad.

Er werden in totaal 522 patiënten gerandomiseerd: 263 naar de arm met DARZALEX subcutane formulering en 259 naar de arm met intraveneus daratumumab. De demografische en ziektekenmerken op *baseline* waren vergelijkbaar voor de twee behandelgroepen. De mediane leeftijd van de patiënten was 67 jaar (spreiding: 33-92 jaar), 55% was man en 78% was Kaukasisch. Het mediane gewicht van de patiënten was 73 kg (spreiding: 29 – 138 kg). Het mediane aantal eerdere behandelronden was 4. In totaal had 51% van de patiënten eerder een autologe stamceltransplantatie (ASCT) ondergaan, 100% van de patiënten was eerder behandeld met zowel PI('s) als IMiD('s) en de meeste patiënten waren refractair voor een eerdere systemische therapie, met inbegrip van zowel PI en IMiD (49%).

De studie bereikte de co-primaire eindpunten van totaalresponspercentage (*overall response rate*, ORR) volgens de IMWG-responscriteria (tabel 7) en maximum C_{dal} voorafgaand aan de toediening van cyclus 3 dag 1 (zie rubriek 5.2).

Tabel 7: De belangrijkste resultaten uit studie MMY3012

	Subcutaan daratumumab (N=263)	Intraveneus daratumumab (N=259)
Primaire eindpunten		
Totaalresponspercentage (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	108 (41,1%)	96 (37,1%)
95%-BI (%)	(35,1%; 47,3%)	(31,2%; 43,3%)
Verhouding tussen responspercentages (95%-BI) ^b		1,11 (0,89; 1,37)
CR of beter, n (%)	5 (1,9%)	7 (2,7%)
Zeer goede partiële respons (VGPR)	45 (17,1%)	37 (14,3%)
Partiële respons (PR)	58 (22,1%)	52 (20,1%)
Secundaire eindpunten		
Infusiegerelateerde reacties, n (%) ^c	33 (12,7%)	89 (34,5%)
Progressievrije overleving, maanden		
Mediaan (95%-BI)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Hazard ratio (95%-BI)		0,99 (0,78; 1,26)

^a Gebaseerd op *intent-to-treat* populatie.

^b p-waarde < 0,0001 uit de Farrington-Manning-test voor hypothese van non-inferioriteit.

^c Gebaseerd op *safety* populatie. P-waarde < 0,0001 uit de Cochran-Mantel-Haenszel chi-kwadraattoets.

Na een mediane follow-up van 29,3 maanden was de mediane OS 28,2 maanden (95%-BI: 22,8; NE) in de arm met DARZALEX subcutane formulering en 25,6 maanden (95%-BI: 22,1; NE) in de arm met intraveneus daratumumab.

De resultaten op het gebied van veiligheid en verdraagbaarheid, inclusief die bij patiënten met een lager lichaamsgewicht, waren consistent met het bekende veiligheidsprofiel van DARZALEX subcutane formulering en intraveneus daratumumab.

Resultaten uit de gemodificeerde CTSQ, een maat voor de tevredenheid van de patiënt met de behandeling op basis van een door de patiënt in te vullen vragenlijst, toonden dat patiënten die DARZALEX subcutane formulering ontvingen, meer tevreden waren met hun behandeling dan patiënten die intraveneus daratumumab ontvingen. Bij open-labelstudies is er echter mogelijk sprake van *bias*.

Combinatietherapieën bij multipel myeloom

MMY2040 was een open-labelstudie naar de werkzaamheid en veiligheid van DARZALEX subcutane formulering 1.800 mg:

- in combinatie met bortezomib, melfalan en prednison (D-VMP) bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom (MM) die niet in aanmerking kwamen voor transplantatie. Bortezomib werd toegediend via een subcutane injectie in een dosis van 1,3 mg/m² lichaamsoppervlak tweemaal per week in de weken 1, 2, 4 en 5 in de eerste cyclus van 6 weken (cyclus 1; 8 doses), gevolgd door toedieningen eenmaal per week in de weken 1, 2, 4 en 5 gedurende nog acht cycli van elk 6 weken (cycli 2-9; 4 doses per cyclus). Melfalan in een dosis van 9 mg/m², en prednison in een dosis van 60 mg/m² werden oraal toegediend op de dagen 1 t/m 4 van de negen cycli van elk 6 weken (cycli 1-9). DARZALEX subcutane formulering werd voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optrad;
- in combinatie met lenalidomide en dexamethason (D-Rd) bij patiënten met gerecidiveerd en refractair MM. Lenalidomide (25 mg eenmaal daags oraal op de dagen 1-21 van herhaalde cycli van 28 dagen [4 weken]) werd gegeven met een lage dosis dexamethason 40 mg/week (of een verlaagde dosis van 20 mg/week voor patiënten > 75 jaar of een BMI < 18,5). DARZALEX subcutane formulering werd voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optrad;
- in combinatie met bortezomib, lenalidomide en dexamethason (D-VRd) bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd MM die in aanmerking kwamen voor transplantatie. Bortezomib werd toegediend via een subcutane injectie in een dosis van 1,3 mg/m² lichaamsoppervlak tweemaal per week in de weken 1 en 2. Lenalidomide werd oraal toegediend als 25 mg eenmaal daags op de dagen 1-14; lage dosis dexamethason werd toegediend als 40 mg/week in cycli van 3 weken. De totale behandelduur was 4 cycli.

Er werden in totaal 199 patiënten geïncludeerd (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67). De werkzaamheidsresultaten werden vastgesteld met een computeralgoritme dat gebruikmaakte van de IMWG-criteria. De studie bereikte het primaire eindpunt ORR voor D-VMP en D-Rd en het primaire eindpunt VGPR of beter voor D-VRd (zie tabel 8).

Tabel 8: Werkzaamheidsresultaten uit studie MMY2040

	D-VMP (n=67)	D-Rd (n=65)	D-VRd (n=67)
Totaalresponspercentage (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	60 (89,6%)	61 (93,8%)	65 (97,0%)
90%-BI (%)	(81,3%; 95,0%)	(86,5%, 97,9%)	(90,9%, 99,5%)
Stringente complete respons (sCR)	13 (19,4%)	12 (18,5%)	6 (9,0%)
Complete respons (CR)	19 (28,4%)	13 (20,0%)	5 (7,5%)
Zeer goede partiële respons (VGPR)	20 (29,9%)	26 (40,0%)	37 (55,2%)
Partiële respons (PR)	8 (11,9%)	10 (15,4%)	17 (25,4%)

VGPR of beter (sCR + CR + VGPR)	52 (77,6%)	51 (78,5%)	48 (71,6%)
90%-BI(%)	(67,6%; 85,7%)	(68,4%; 86,5%)	(61,2%; 80,6%)

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melfalan-prednison; D-Rd = daratumumab-lenalidomide-dexamethason; D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomide-dexamethason; Daratumumab = DARZALEX subcutane formulering; BI=betrouwbaarheidsinterval.

^a Op basis van behandelde proefpersonen.

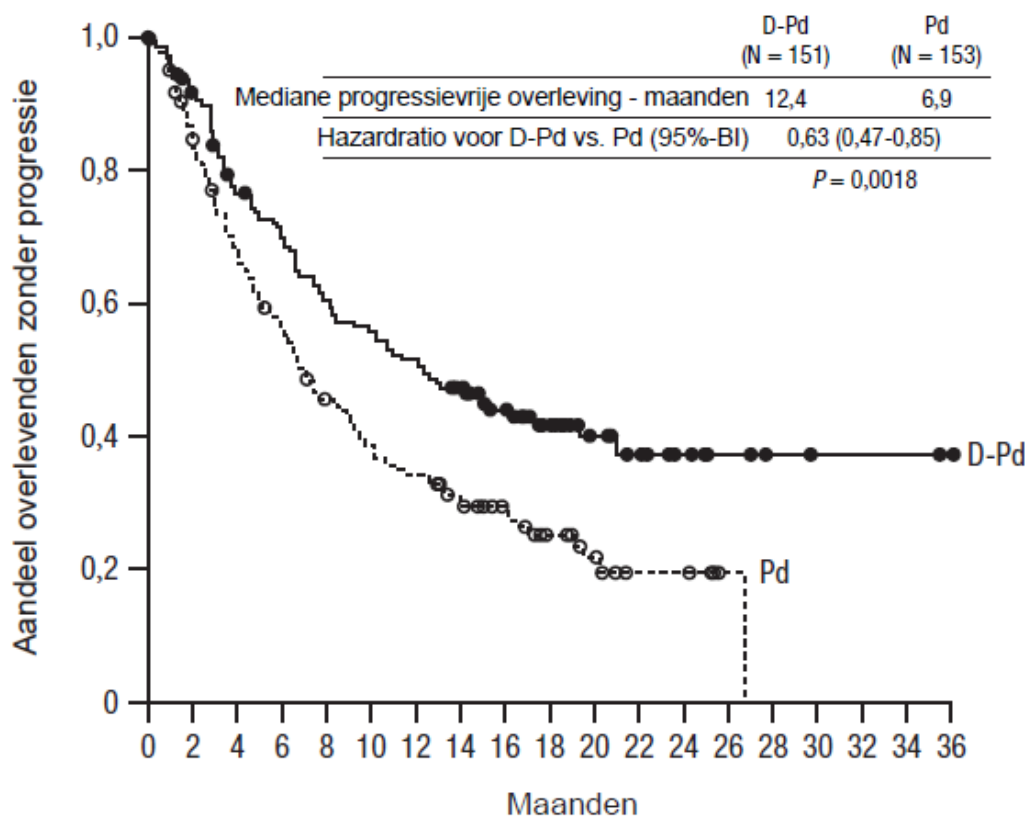
Combinatiebehandeling met pomalidomide en dexamethason (Pd)

Studie MMY3013 was een open-label, gerandomiseerde fase III-studie met actieve controle waarin DARZALEX subcutane formulering (1.800 mg) in combinatie met pomalidomide en een lage dosis dexamethason (D-Pd) werd vergeleken met behandeling met pomalidomide en een lage dosis dexamethason (Pd) bij patiënten met multipel myeloom die minstens één eerdere behandellijn met lenalidomide en een proteasoomremmer (PI) hadden gehad. Pomalidomide (4 mg eenmaal daags oraal op dag 1-21 van herhaalde cycli van 28 dagen [4 weken]) werd gegeven met een lage dosis oraal of intraveneus dexamethason in een dosis van 40 mg/week (of een verlaagde dosis van 20 mg/week voor patiënten > 75 jaar). Op de dagen dat DARZALEX subcutane formulering werd toegediend, werd 20 mg van de dosis dexamethason gegeven als pre-medicatie en de rest werd op de dag na toediening gegeven. Voor patiënten op een verlaagde dosis dexamethason werd de volledige dosis van 20 mg gegeven als pre-medicatie voor de DARZALEX subcutane formulering. Dosisaanpassingen voor pomalidomide en dexamethason werden toegepast volgens de voorschrijfinformatie van de fabrikant. De behandeling werd in beide armen voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

In totaal werden er 304 patiënten gerandomiseerd: 151 naar de D-Pd-arm en 153 naar de Pd-arm. Patiënten met gedocumenteerd bewijs van ziekteprogressie tijdens of na de laatste behandeling werden in de studie opgenomen. Patiënten die tijdens eerdere behandeling rash hadden van graad 3 of hoger, werden uitgesloten, conform de Samenvatting van de Productkenmerken van pomalidomide. De demografische kenmerken en ziektekenmerken op *baseline* waren voor de twee behandelgroepen gelijk. De mediane leeftijd van de patiënten was 67 jaar (spreiding 35 tot 90 jaar), 18% was \geq 75 jaar, 53% was man en 89% was Kaukasisch. Het mediane aantal eerdere behandellijnen bij patiënten was 2. Alle patiënten hadden een eerdere behandeling gehad met een proteasoomremmer (PI) en lenalidomide, en 56% van de patiënten had eerder een stamceltransplantatie ondergaan (ASCT). Zesennegentig procent (96%) van de patiënten kreeg een eerdere behandeling met bortezomib. De meerderheid van de patiënten was refractair voor lenalidomide (80%), een PI (48%), of voor zowel een immunomodulator als een PI (42%). Elf procent van de patiënten had 1 eerdere behandellijn gehad; al deze patiënten waren refractair voor lenalidomide en 32,4% was refractair voor zowel lenalidomide als voor een PI. De werkzaamheid werd beoordeeld aan de hand van de progressievrije overleving (*progression free survival*, PFS) op basis van de criteria van de *International Myeloma Working Group* (IMWG).

Met een mediane follow-up van 16,9 maanden liet de primaire analyse van de PFS in studie MMY3013 een statistisch significante verbetering in de D-Pd-arm ten opzichte van de Pd-arm zien; de mediane PFS was 12,4 maanden in de D-Pd-arm en 6,9 maanden in de Pd-arm (HR [95%-BI]: 0,63 [0,47; 0,85]; p-waarde = 0,0018). Dit betekent voor patiënten die zijn behandeld met D-Pd een afname van 37% in het risico op ziekteprogressie of overlijden ten opzichte van Pd.

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve van PFS in studie MMY3013



Nr. at risk	
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

Er werd een aanvullende, geplande *follow-up*-analyse van OS na een mediane *follow-up* van 39,6 maanden uitgevoerd. Bij een OS van 57%, was de mediane OS 34,4 maanden in de D-Pd-arm en 23,7 maanden in de Pd-arm (HR [95%-BI]: 0,82 [0,61; 1,11]).

Aanvullende resultaten voor de werkzaamheid uit studie MMY3013 zijn weergegeven in tabel 9 hieronder.

Tabel 9: Resultaten voor de werkzaamheid uit studie MMY3013^a

	D-Pd (n=151)	Pd (n=153)
Totaalresponspercentage (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)^a	104 (68,9%)	71 (46,4%)
p-waarde ^b	<0,0001	
Stringente complete respons (sCR)	14 (9,3%)	2 (1,3%)
Complete respons (CR)	23 (15,2%)	4 (2,6%)
Zeer goede partiële respons (VGPR)	40 (26,5%)	24 (15,7%)
Partiële respons (PR)	27 (17,9%)	41 (26,8%)
MRD-negativiteit^c n(%)	13 (8,7%)	3 (2,0%)
95%-BI (%)	(4,7%, 14,3%)	(0,4%, 5,6%)
p-waarde ^d	0,0102	

D-Pd=daratumumab-pomalidomide-dexamethason; Pd=pomalidomide-dexamethason; MRD=*minimal residual disease*; BI=betrouwbaarheidsinterval.

^a Gebaseerd op *intent-to-treat*-populatie.

^b p-waarde uit Cochran Mantel-Haenszel chi-kwadraattoets gecorrigeerd voor stratificatiefactoren.

^c MRD-negativiteit is gebaseerd op de *intent-to-treat*-populatie en een drempelwaarde van 10^{-5} .

^d p-waarde van de Fisher-exacttest.

Bij de responders was de mediane tijd tot respons 1 maand (spreiding: 0,9 tot 9,1 maanden) in de D-Pd-groep en 1,9 maanden (spreiding: 0,9 tot 17,3 maanden) in de Pd-groep. De mediane responsduur werd niet bereikt in de D-Pd-groep (spreiding: 1 tot 34,9+ maanden) en was 15,9 maanden (spreiding: 1+ tot 24,8 maanden) in de Pd-groep.

Combinatiebehandeling met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason bij patiënten met AL-amyloïdose

In studie AMY3001, een open-label, gerandomiseerde fase III-studie met actieve controle, werd behandeling met DARZALEX subcutane formulering (1.800 mg) in combinatie met bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (D-VCd) bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose vergeleken met behandeling met enkel bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason (VCd). Randomisering werd gestratificeerd op basis van het *AL amyloidosis Cardiac Staging System*, landen die normaal gesproken een autologe stamceltransplantatie (ASCT) aanbieden voor patiënten met AL-amyloïdose, en de nierfunctie.

Alle patiënten die in studie AMY3001 waren opgenomen, hadden nieuw gediagnosticeerde AL-amyloïdose met minimaal één aangetast orgaan, meetbare hematologische ziekte, *Cardiac Stage I-III*A (op basis van de *European Modification of Mayo 2004 Cardiac Stage*), en NYHA-klasse I-III. Patiënten met NYHA-klasse IIIB en IV werden uitgesloten.

Bortezomib (subcutaan; 1,3 mg/m² lichaamsoppervlak), cyclofosfamide (oraal of i.v.; 300 mg/m² lichaamsoppervlak; maximale dosis 500 mg) en dexamethason (oraal of i.v.; 40 mg of een verlaagde dosis van 20 mg voor patiënten > 70 jaar of met een *body mass index* [BMI] < 18,5 of voor degenen met hypervolemie, met slecht onder controle zijnde diabetes mellitus of eerdere intolerantie voor een behandeling met steroïden) werden wekelijks toegediend op dag 1, 8, 15 en 22 van herhaalde cycli van 28 dagen [4 weken]. Op de dagen dat DARZALEX werd toegediend, werd 20 mg van de dosis dexamethason gegeven als pre-medicatie en de rest werd op de dag na toediening van DARZALEX gegeven. Bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason werden in beide behandelarmen gegeven gedurende zes cycli van 28 dagen [4 weken], terwijl behandeling met DARZALEX werd voortgezet tot ziekteprogressie, start van een volgende behandeling of tot een maximum van 24 cycli (~2 jaar) vanaf de eerste dosis van de studiemedicatie. Dosisaanpassingen voor bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason werden toegepast volgens de voorschriftinformatie van de fabrikant.

In totaal werden er 388 patiënten gerandomiseerd: 195 naar de D-VCd-arm en 193 naar de VCd-arm. De demografische kenmerken en ziektekenmerken op *baseline* waren voor de twee behandelgroepen gelijk. De meerderheid van de patiënten (79%) had ziekte met lambda-vrije lichte ketens. De mediane leeftijd van de patiënten was 64 jaar (spreiding: 34 tot 87); 47% was ≥ 65 jaar; 58% was man; 76% Kaukasisch, 17% Aziatisch en 3% Afro-Amerikaans; 23% had AL-amyloïdose *Clinical Cardiac* stadium I, 40% had stadium II, 35% had stadium IIIA en 2% had stadium IIIB. Alle patiënten hadden één of meer aangetaste organen en het mediane aantal betrokken organen was 2 (spreiding: 1-6) en bij 66% van de patiënten ging het om 2 of meer organen. De betrokken vitale organen waren: hart 71%, nier 59% en lever 8%. Patiënten met graad 2 sensorische of graad 1 pijnlijke perifere neuropathie werden uitgesloten. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was het percentage hematologische complete respons (HemCR) zoals bepaald door de beoordeling van de onafhankelijke toetsingscommissie (*Independent Review Committee*) op basis van internationale consensuscriteria. Studie AMY3001 toonde een verbetering in HemCR in de DVCd-arm ten opzichte van de VCd-arm. De werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 10.

Tabel 10: Werkzaamheidsresultaten uit studie AMY3001a

	D-VCd (n=195)	VCd (n=193)	P- waarde
Hematologische complete respons (HemCR), n (%)	104 (53,3%)	35 (18,1%)	< 0,0001 ^b
Zeer goede partiële respons (VGPR), n (%)	49 (25,1%)	60 (31,1%)	
Partiële respons (PR), n (%)	26 (13,3%)	53 (27,5%)	
Hematologische VGPR of beter (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5%)	95 (49,2%)	< 0,0001 ^b

<i>Major organ deterioration progression-free survival (MOD-PFS), hazard ratio met 95%-BI^c</i>	0,58 (0,36; 0,93)	0,0211 ^d
---	-------------------	---------------------

D-VCd=daratumumab-bortezomib-cyclofosfamide-dexamethason; VCd=bortezomib-cyclofosfamide-dexamethason.

^a Op basis van intent-to-treat-populatie.

^b p-waarde uit de Cochran Mantel-Haenszel chikwadraattoets.

^c MOD-PFS gedefinieerd als hematologische progressie, verslechtering van een vitaal orgaan (hart of nieren) of overlijden.

^d Nominale p-waarde uit *inverse probability censoring weighted log-rank test*.

Bij responders was de mediane tijd tot HemCR 60 dagen (spreiding: 8 tot 299 dagen) in de D-VCd-groep en 85 dagen (spreiding: 14 tot 340 dagen) in de VCd -groep. De mediane tijd tot VGPR of beter was 17 dagen (spreiding: 5 tot 336 dagen) in de D-VCd-groep en 25 dagen (spreiding: 8 tot 171 dagen) in de VCd-groep. In geen van beide armen werd de mediane duur van HemCR bereikt.

De mediane follow-up van de studie is 11,4 maanden. De mediane *major organ deterioration progression-free survival* (MOD-PFS) werd door patiënten in geen van beide armen bereikt.

De gegevens over de algehele overleving (*overall survival*; OS) waren immatuur. In totaal werden er 56 overlijdens vastgesteld [n=27 (13,8%) voor D-VCd vs. n=29 (15%) in de VCd-groep].

Klinische ervaring met daratumumab concentraat voor oplossing voor infusie (intraveneuze formulering)

Nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom

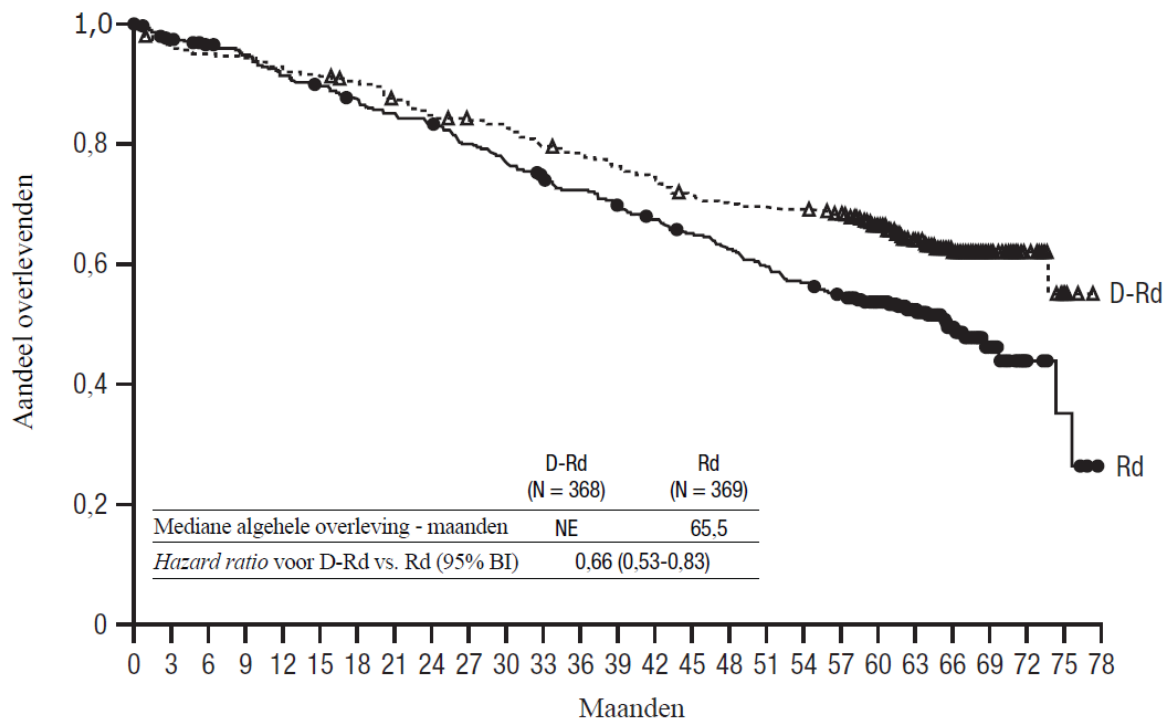
Combinatiebehandeling met lenalidomide en dexamethason bij patiënten die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie

In studie MMY3008, een open-label, gerandomiseerde fase III-studie met actieve controle werd behandeling met intraveneus daratumumab 16 mg/kg in combinatie met lenalidomide en een lage dosis dexamethason (DRd) vergeleken met behandeling met lenalidomide en een lage dosis dexamethason (Rd) bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom. Lenalidomide (25 mg eenmaal daags oraal op dag 1-21 van herhaalde cycli van 28 dagen [4 weken]) werd gegeven met een lage dosis van 40 mg/week oraal of intraveneus toegediende dexamethason (of een verlaagde dosis van 20 mg/week voor patiënten > 75 jaar of met een body mass index [BMI] van < 18,5). Op de dagen van de infusie met intraveneus daratumumab werd de dosis dexamethason als pre-infusiemiddel gegeven. Dosisaanpassingen voor lenalidomide en dexamethason werden toegepast volgens de voorschrijfinformatie van de fabrikant. De behandeling werd in beide groepen voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

In totaal werden 737 patiënten gerandomiseerd: 368 naar de DRd-arm en 369 naar de Rd-arm. De *baseline* demografische gegevens en ziektekenmerken waren vergelijkbaar tussen de twee behandelgroepen. De mediane leeftijd van de patiënten was 73 jaar (spreiding: 45 tot 90 jaar) en 44% van de patiënten was \geq 75 jaar. De meerderheid van de patiënten was blank (92%), man (52%); 34% had een *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-performantiescore van 0, 49;5% had een ECOG-performantiescore van 1 en 17% had een ECOG-performantiescore van \geq 2. Bij 27% viel de ziekte in *International Staging System* (ISS)-stadium I, bij 43% in ISS-stadium II en bij 29% in ISS-stadium III. De werkzaamheid werd geëvalueerd aan de hand van de progressievrije overleving (PFS) gebaseerd op criteria van de *International Myeloma Working Group* (IMWG) en algehele overleving (OS).

Bij een mediane follow-up van 28 maanden toonde de primaire analyse van PFS in studie MMY3008 een verbetering in de DRd-arm ten opzichte van de Rd-arm; de mediane PFS werd niet bereikt in de DRd-arm en was 31,9 maanden in de Rd-arm (*hazard ratio* [HR]=0,56; 95%-BI: 0,43, 0,73; $p < 0,0001$), wat neerkomt op 44% vermindering van het risico van ziekteprogressie of overlijden bij patiënten die worden behandeld met DRd. Resultaten van een bijgewerkte PFS-analyse na een mediane follow-up van 64 maanden bleven een verbetering in PFS laten zien voor patiënten in de DRd-arm in vergelijking met de Rd-arm. De mediane PFS was 61,9 maanden in de DRd-arm en 34,4 maanden in de Rd-arm (HR=0,55; 95%-BI: 0,45, 0,67).

Figuur 2: Kaplan-Meier-curve van PFS in Studie MMY3008

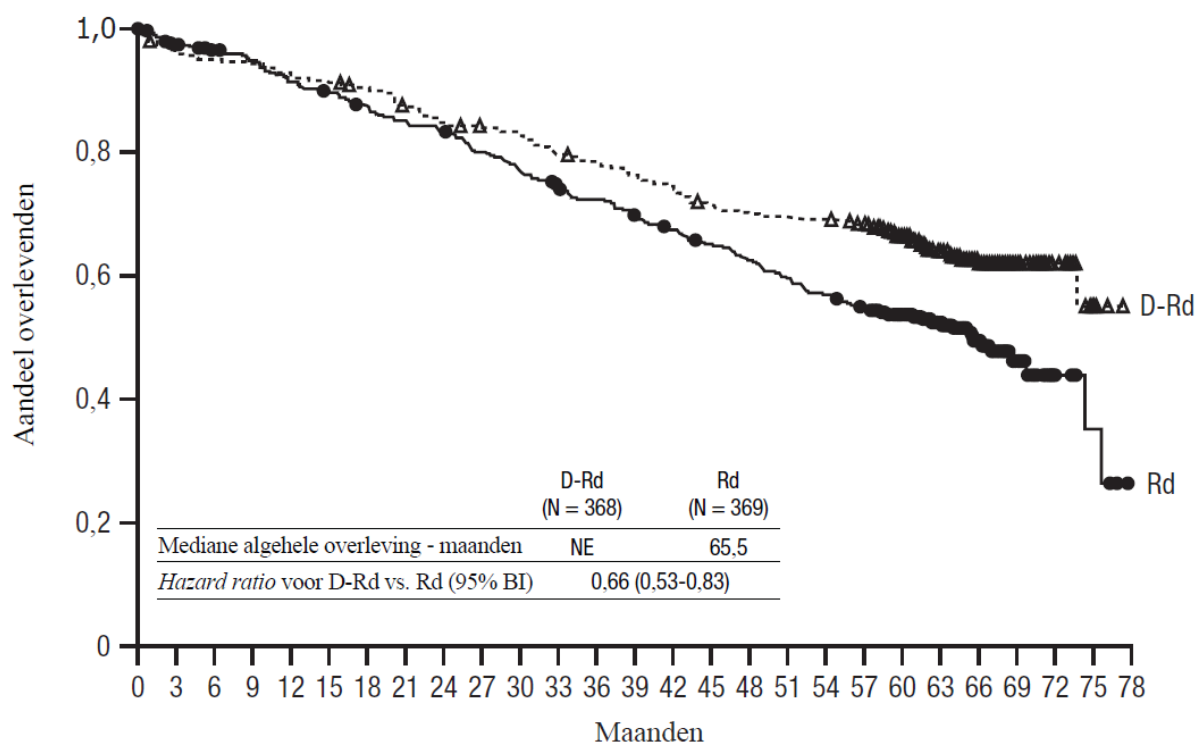


Nr. at risk

Rd	369	351	343	336	324	317	308	300	294	281	270	258	251	241	232	223	214	204	195	186	157	117	65	26	8	4	0
D-Rd	368	350	346	344	338	334	328	316	305	302	297	286	280	273	266	255	249	248	246	240	200	148	103	42	16	5	0

Bij een mediane follow-up van 56 maanden vertoonde de DRd-arm een voordeel voor de OS ten opzichte van de Rd-arm (HR=0,68; 95%-BI: 0,53, 0,86; p=0,0013). Resultaten van een bijgewerkte OS-analyse na een mediane follow-up van 64 maanden bleven een verbetering in OS laten zien voor patiënten in de DRd-arm in vergelijking met de Rd-arm. De mediane OS werd niet bereikt in de DRd-arm en was 65,5 maanden in de Rd-arm (HR=0,66; 95%-BI: 0,53, 0,83).

Figuur 3: Kaplan-Meier curve van OS in studie MMY3008



Nr. at risk

Rd	369	351	343	336	324	317	308	300	294	281	270	258	251	241	232	223	214	204	195	186	157	117	65	26	8	4	0
D-Rd	368	350	346	344	338	334	328	316	305	302	297	286	280	273	266	255	249	248	246	240	200	148	103	42	16	5	0

Aanvullende resultaten voor de werkzaamheid uit studie MMY3008 worden in tabel 11 hieronder weergegeven.

Tabel 11: Aanvullende resultaten voor de werkzaamheid uit studie MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Totaalresponspercentage (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) ^a	342 (92,9%)	300 (81,3%)
p-waarde ^b	< 0,0001	
Stringente complete respons (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Complete respons (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Zeer goede partiële respons (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Partiële respons (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR of beter (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
p-waarde ^b	< 0,0001	
VGPR of beter (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
p-waarde ^b	< 0,0001	
MRD-negativiteit ^{a,c} n (%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95%-BI (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
Odds ratio met 95%-BI ^d	4,04 (2,55, 6,39)	
p-waarde ^e	< 0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomide-dexamethason; Rd=lenalidomide-dexamethason; MRD=minimal residual disease; BI=betrouwbaarheidsinterval.

^a Gebaseerd op *intent-to-treat* populatie.

^b p-waarde uit Cochran Mantel-Haenszel chi-kwadraattoets.

^c Gebaseerd op drempel van 10^{-5} .

^d Er werd gebruik gemaakt van een Mantel-Haenszelschatting van de *odds ratio* voor ongestratificeerde tabellen. Een *odds ratio* > 1 duidt op een voordeel voor DRd.

^e p-waarde van de Fisher-exacttest.

Bij de responders was de mediane tijd tot respons 1,05 maanden (spreiding: 0,2 tot 12,1 maanden) in de DRd-groep en 1,05 maanden (spreiding: 0,3 tot 15,3 maanden) in de Rd-groep. De mediane responsduur werd niet bereikt in de DRd-groep en was 34,7 maanden (95%-BI: 30,8; niet schatbaar) in de Rd-groep.

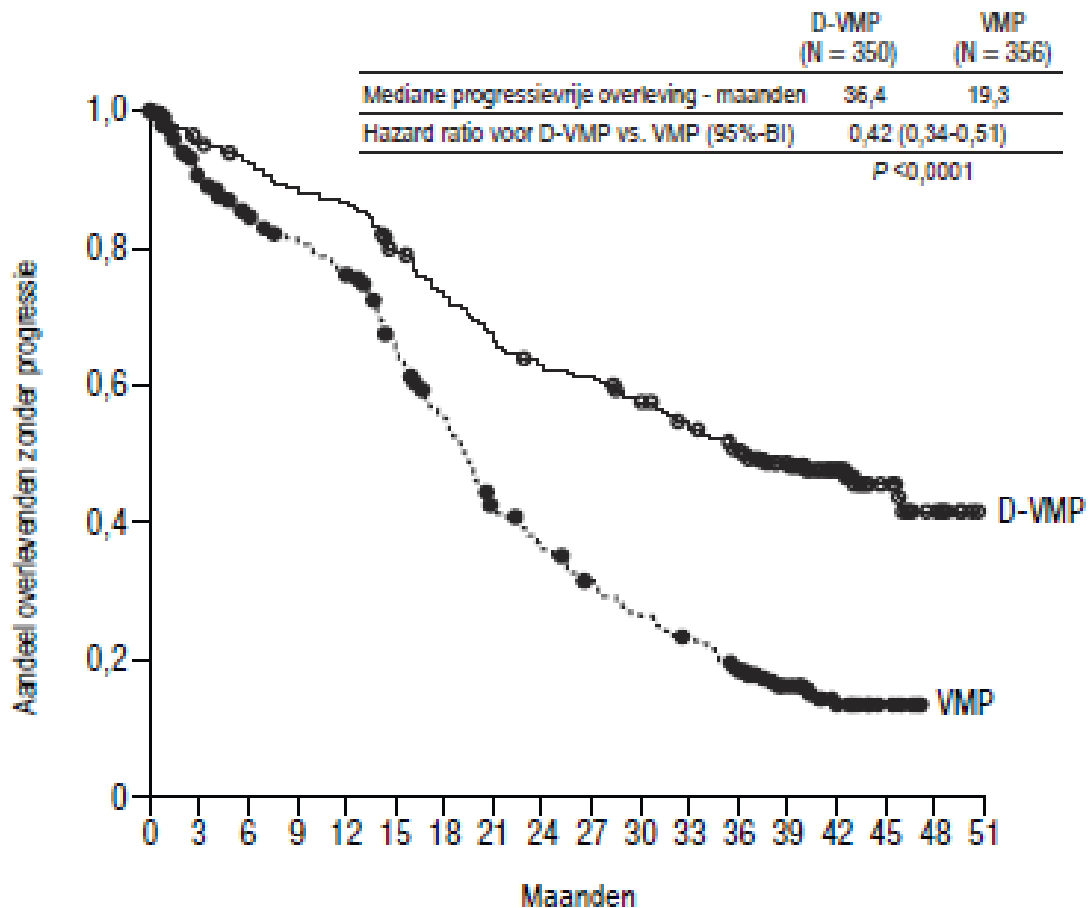
Combinatiebehandeling met bortezomib, melfalan en prednison (VMP) bij patiënten die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie

Studie MMY3007, een open-label, gerandomiseerde, actief gecontroleerde fase III-studie, vergeleek de behandeling met intraveneus daratumumab 16 mg/kg in combinatie met bortezomib, melfalan en prednison (D-VMP), met behandeling met VMP bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom. Bortezomib werd toegediend via subcutane injectie in een dosis van 1,3 mg/m² lichaamsoppervlak tweemaal per week in week 1, 2, 4 en 5 gedurende de eerste cyclus van 6 weken (cyclus 1; 8 doses), gevolgd door toedieningen eenmaal per week in week 1, 2, 4 en 5 gedurende nog acht cycli van 6 weken (cycli 2-9; 4 doses per cyclus). Melfalan 9 mg/m² en prednison 60 mg/m² werden oraal toegediend op dag 1 tot 4 van de negen cycli van 6 weken (cycli 1-9). De behandeling met intraveneus daratumumab werd voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

In totaal werden 706 patiënten gerandomiseerd: 350 naar de D-VMP-arm en 356 naar de VMP-arm. De demografische en ziektekenmerken op *baseline* waren vergelijkbaar tussen de twee behandelingsgroepen. De mediane leeftijd was 71 (spreiding: 40-93) jaar, waarbij 30% van de patiënten ≥ 75 jaar oud was. De meerderheid was blank (85%), vrouw (54%), 25% had een ECOG-performantiescore van 0; 50% had een ECOG-performantiescore van 1 en 25% had een ECOG-performantiescore van 2. In 64% / 22% / 10% van de gevallen hadden patiënten IgG/IgA/lichte-ketenmyeloom, 19% had ISS-stadium I, 42% had ISS-stadium II, 38% had ISS-stadium III en 84% had een standaardrisico wat betreft cytogenetica. De werkzaamheid werd geëvalueerd aan de hand van de PFS op basis van criteria van de IMWG en de algehele overleving (OS).

Bij een mediane follow-up van 16,5 maanden toonde de primaire analyse van de PFS in studie MMY3007 een verbetering in de D-VMP-arm vergeleken met de VMP-arm; de mediane PFS werd niet bereikt in de D-VMP-arm en was 18,1 maanden in de VMP-arm (HR=0,5; 95%-BI: 0,38; 0,65; $p < 0,0001$). Resultaten van een bijgewerkte PFS-analyse na een mediane follow-up van 40 maanden bleven een verbetering in PFS tonen voor patiënten in de D-VMP-arm in vergelijking met patiënten in de VMP-arm. De mediane PFS was 36,4 maanden in de D-VMP-arm en 19,3 maanden in de VMP-arm (HR=0,42; 95%-BI: 0,34; 0,51; $p < 0,0001$), wat neerkomt op 58% vermindering van het risico van ziekteprogressie of overlijden bij patiënten die werden behandeld met D-VMP.

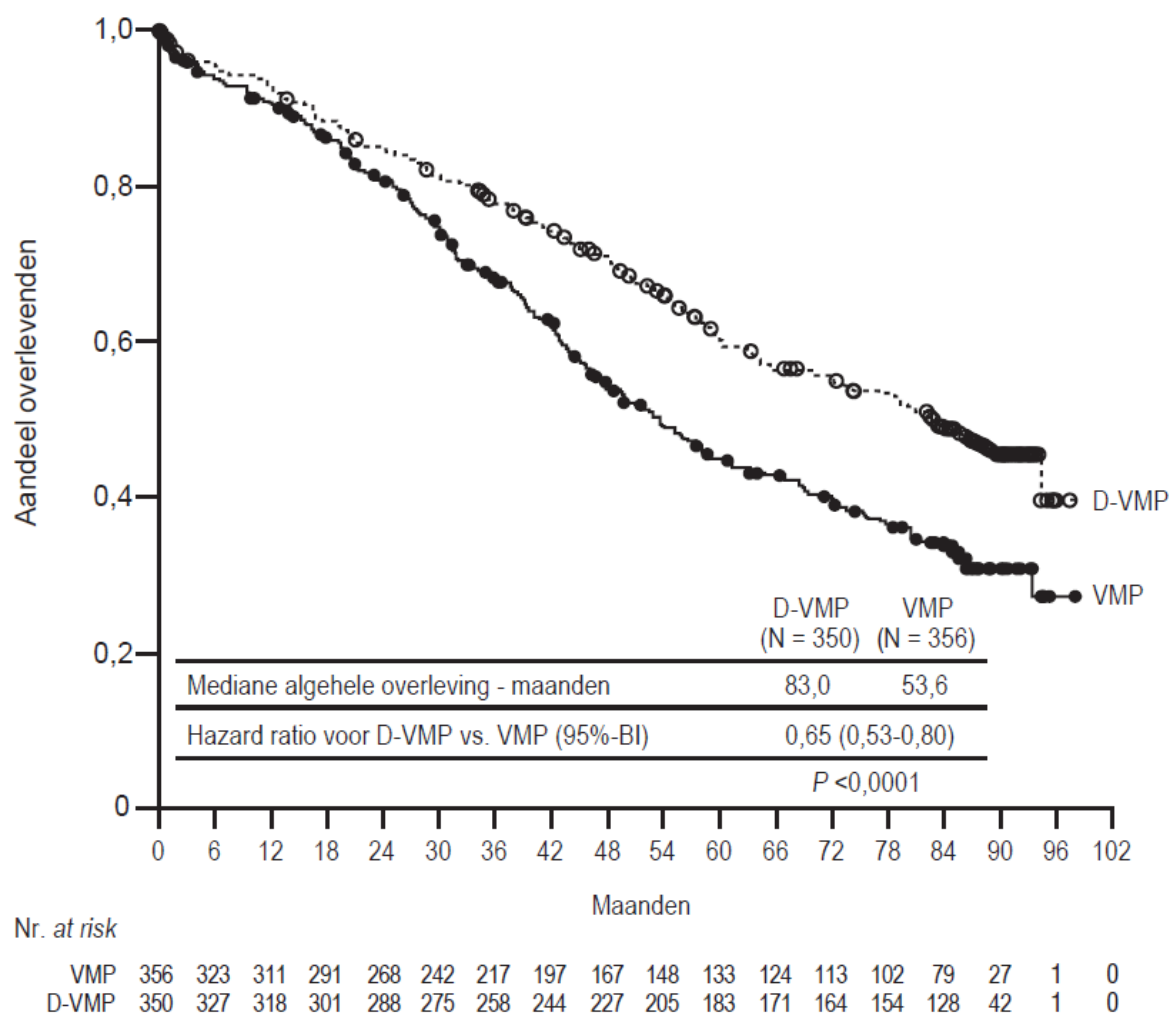
Figuur 4: Kaplan-Meier-curve van PFS in studie MMY3007



Nr. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
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	285	243	220	207	202	188	173	160	113	63	26	9	0

Na een mediane follow-up van 40 maanden vertoonde de D-VMP-arm een voordeel in OS ten opzichte van de VMP-arm (HR=0,60; 95%-BI: 0,46; 0,80; p=0,0003), wat neerkomt op 40% vermindering van het risico op overlijden bij patiënten die werden behandeld in de D-VMP-arm. Na een mediane follow-up van 87 maanden was de mediane OS 83 maanden (95%-BI: 72,5; NE) in de D-VMP-arm en 53,6 maanden (95%-BI: 46,3; 60,9) in de VMP-arm.

Figuur 5: Kaplan-Meier-curve van OS in studie MMY3007



Aanvullende resultaten voor de werkzaamheid uit studie MMY3007 worden in tabel 12 hieronder weergegeven.

Tabel 12: Aanvullende resultaten voor de werkzaamheid uit studie MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Totaalresponspercentage (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-waarde ^b	< 0,0001	
Stringente complete respons (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Complete respons (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Zeer goede partiële respons (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Partiële respons (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD-negativiteit (95%-BI) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Odds ratio met 95%-BI ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
p-waarde ^e	< 0,0001	

D-VMP= daratumumab-bortezomib-melfalan-prednison; VMP= bortezomib-melfalan-prednison; MRD= *minimal residual disease*; BI= betrouwbaarheidsinterval.

^a Gebaseerd op *intent-to-treat* populatie.

^b p-waarde uit Cochran Mantel-Haenszel chikwadraattoets.

^c Gebaseerd op drempel van 10^{-5} .

^d Er werd gebruik gemaakt van een Mantel-Haenszelschatting van de gemeenschappelijke *odds ratio* voor gestratificeerde tabellen. Een *odds ratio* > 1 duidt op voordeel voor D-VMP.

^e p-waarde van de Fisher-exacttest.

Bij responders was de mediane tijd tot respons 0,79 maanden (spreiding: 0,4 tot 15,5 maanden) in de D-VMP-groep en 0,82 maanden (spreiding: 0,7 tot 12,6 maanden) in de VMP-groep. De mediane responsduur werd niet bereikt in de D-VMP-groep en was 21,3 maanden (spreiding: 18,4, niet schatbaar) in de VMP-groep.

Een subgroepanalyse werd uitgevoerd bij patiënten van ten minste 70 jaar oud, of die 65-69 jaar oud waren met een ECOG-performantiescore van 2, of jonger dan 65 jaar met significante comorbiditeit of een ECOG-performantiescore van 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). De resultaten voor de werkzaamheid in deze subgroep waren consistent met de totale populatie. In deze subgroep werd de mediane PFS niet bereikt in de D-VMP-groep en was deze 17,9 maanden in de VMP-groep (HR=0,56, 95% BI: 0,42; 0,75; $p < 0,0001$). Het totaalresponspercentage was 90% in de D-VMP-groep en 74% in de VMP-groep (VGPR-percentage: 29% in de D-VMP-groep en 26% in de VMP-groep; CR: 22% in de D-VMP-groep en 18% in de VMP-groep; sCR-percentage: 20% in de DVMP-groep en 7% in de VMP-groep). De veiligheidsresultaten van deze subgroep waren consistent met die van de totale populatie. Bovendien was de veiligheidsanalyse van de subgroep van patiënten met een ECOG-performantiescore van 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) ook consistent met die van de totale populatie.

Combinatiebehandeling met bortezomib, thalidomide en dexamethason (VTd) bij patiënten die in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie (ASCT)

Studie MMY3006 is een 2-delige open-label, gerandomiseerde, fase III-studie met actieve controle. Deel 1 vergeleek inductie- en consolidatiebehandeling met intraveneus daratumumab 16 mg/kg in combinatie met bortezomib, thalidomide en dexamethason (D-VTd) enerzijds met behandeling met bortezomib, thalidomide en dexamethason (VTd) anderzijds bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die in aanmerking kwamen voor autologe stamceltransplantatie. De consolidatiefase van de behandeling begon minimaal 30 dagen na ASCT, als de patiënt voldoende was hersteld en de *engraftment* volledig was. In deel 2 werden patiënten met ten minste een partiële respons (PR) op dag 100 na transplantatie opnieuw gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 voor onderhoud met daratumumab of enkel observatie. Enkel resultaten van deel 1 worden hierna beschreven.

Bortezomib werd toegediend via een subcutane of een intraveneuze injectie in een dosis van 1,3 mg/m² lichaamsoppervlak tweemaal per week gedurende twee weken (op de dagen 1, 4, 8 en 11) van herhaalde cycli voor inductiebehandeling van 28 dagen (4 weken) (cycli 1-4) en twee consolidatiecycli (cycli 5 en 6) na ASCT na cyclus 4. Thalidomide werd oraal toegediend in 100 mg per dag tijdens de zes bortezomib-cycli. Dexamethason (oraal of intraveneus) werd toegediend in een dosis van 40 mg op de dagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 en 23 van de cycli 1 en 2, en in een dosis van 40 mg op de dagen 1-2 en in een dosis van 20 mg op de daaropvolgende toedieningsdagen (dagen 8, 9, 15, 16) van de cycli 3-4. Dexamethason 20 mg werd toegediend op de dagen 1, 2, 8, 9, 15, 16 in de cycli 5 en 6. Op de dagen dat de infusie met intraveneus daratumumab werd gegeven, werd de dosis dexamethason intraveneus toegediend als pre-infusiegeneesmiddel. Dosisaanpassingen voor bortezomib, thalidomide en dexamethason werden toegepast overeenkomstig de voorschrijfinformatie van de fabrikant.

In totaal werden er 1.085 patiënten gerandomiseerd: 543 naar de D-VTd-arm en 542 naar de VTd-arm. De demografische kenmerken en ziektekenmerken op *baseline* in de twee behandelgroepen waren gelijk. De mediane leeftijd was 58 (spreiding: 22 tot 65) jaar. Alle patiënten waren ≤ 65 jaar: 43% in de leeftijdsgroep ≥ 60 -65 jaar, 41% in de leeftijdsgroep ≥ 50 -60 jaar en 16% was jonger dan 50 jaar. De meerderheid was man (59%), 48% had een ECOG-performantiescore van 0, 42% had een ECOG-performantiescore van 1 en 10% had een ECOG-performantiescore van 2. Bij 40% viel de ziekte in *International Staging System* (ISS)-stadium I, bij 45% in ISS-stadium II en bij 15% in ISS-stadium III.

De werkzaamheid werd geëvalueerd aan de hand van het percentage stringente complete respons (sCR) op dag 100 na de transplantatie en PFS.

Tabel 13: Werkzaamheidsresultaten uit studie MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	P-waarde^b
Beoordeling respons op dag 100 na transplantatie			
Stringente complete respons (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR of beter (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	< 0,0001
Zeer goede partiële respons (VGPR) of beter (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
MRD negativiteit ^{c, d} n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	< 0,0001
95%-BI (%)	(59,5%; 67,8%)	(39,3%; 47,8%)	
<i>Odds ratio</i> met 95%-BI ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
MRD negativiteit in combinatie met CR of beter ^c n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	< 0,0001
95%-BI (%)	(29,7%; 37,9%)	(16,6%; 23,5%)	
<i>Odds ratio</i> met 95%-BI ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd=daratumumab-bortezomib-thalidomide-dexamethason; VTd=bortezomib-thalidomide-dexamethason; MRD=*minimal residual disease*; BI=betrouwbaarheidsinterval.

^a Op basis van *intent-to-treat*-populatie.

^b p-waarde uit de Cochran Mantel-Haenszel chikwadraattoets.

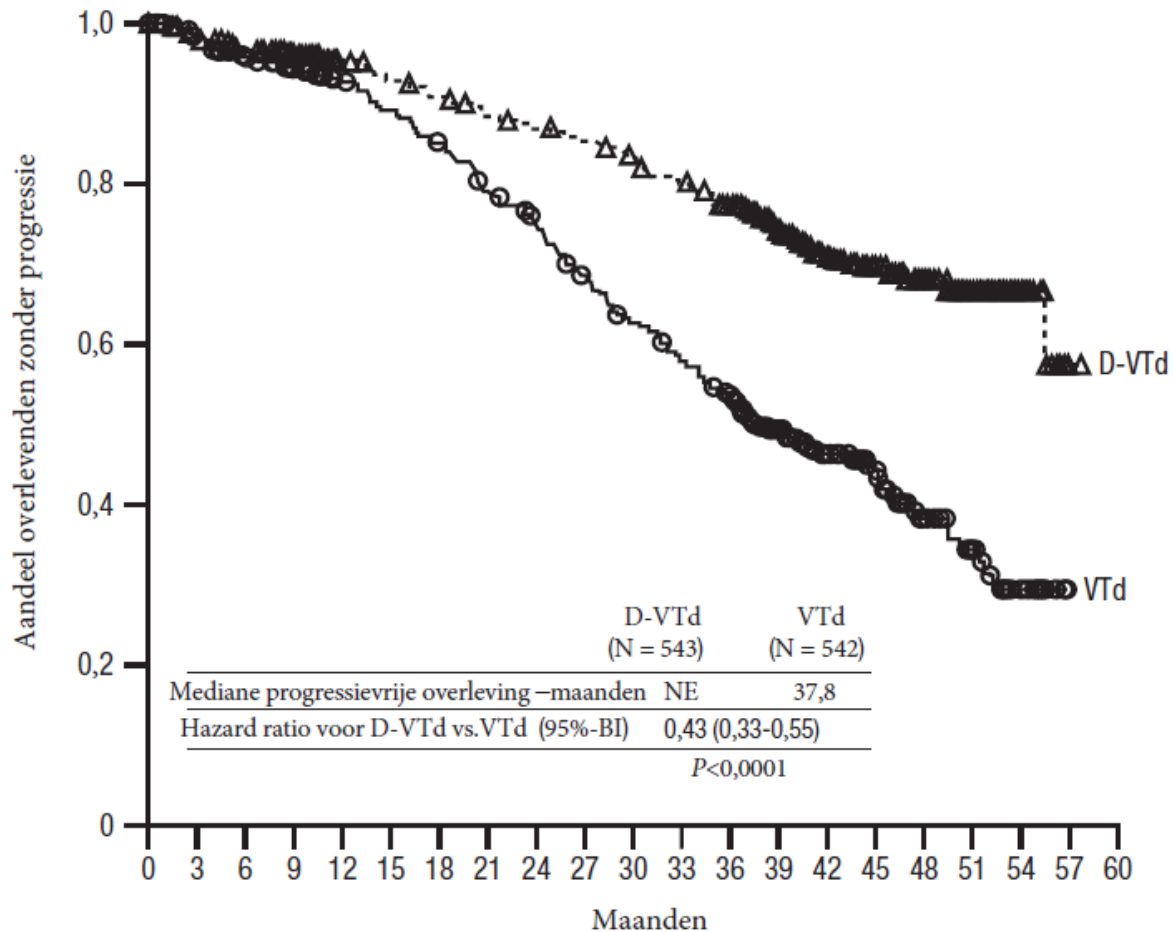
^c Op basis van een drempel van 10^{-5} .

^d Ongeacht de respons volgens IMWG.

^e Er werd gebruik gemaakt van een Mantel-Haenszelschatting van de gemeenschappelijke *odds ratio* voor gestratificeerde tabellen.

Bij een mediane follow-up van 18,8 maanden toonde de primaire analyse van PFS door het censureren van patiënten die gerandomiseerd werden naar onderhoud met daratumumab in de tweede randomisatie op de datum van de tweede randomisatie, een $HR=0,50$; 95%-BI: 0,34; 0,75; $p=0,0005$. Resultaten van een bijgewerkte PFS-analyse met een mediane follow-up van 44,5 maanden, waarbij patiënten die gerandomiseerd werden naar onderhoud met daratumumab in de tweede randomisatie gecensureerd werden, toonden een $HR=0,43$; 95%-BI: 0,33; 0,55; $p < 0,0001$. De mediane PFS werd niet bereikt in de D-VTd-arm en was 37,8 maanden in de VTd-arm.

Figuur 6: Kaplan-Meier-curve van PFS in studie MMY3006



Nr. at risk

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

Gerecidiveerd/refractair multipel myeloom

Monotherapie:

De klinische werkzaamheid en veiligheid van monotherapie met intraveneus daratumumab voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom, die eerder waren behandeld met een proteasoomremmer en een immunomodulerend middel en bij wie bij de laatste therapie ziekteprogressie was opgetreden, werden aangetoond in twee open-label studies.

In studie MMY2002 kregen 106 patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom 16 mg/kg intraveneus daratumumab tot aan ziekteprogressie. De mediane leeftijd van de patiënten was 63,5 jaar (spreiding 31 tot en met 84 jaar), 11% van de patiënten was ≥ 75 jaar, 49% was man en 79% was blank. Het mediane aantal eerdere behandellijnen dat patiënten hadden gehad, was 5. Tachtig procent van de patiënten had eerder een autologe stamceltransplantatie (ASCT) ondergaan. Voorafgaande behandelingen bevatten onder meer bortezomib (99%), lenalidomide (99%), pomalidomide (63%) en carfilzomib (50%). Bij baseline was 97% van de patiënten refractair voor de laatste behandellijn, 95% was refractair voor zowel een proteasoomremmer (*proteasome inhibitor*, PI) als een immunomodulerend middel (*immunomodulatory agent*, IMiD), 77% was refractair voor alkylerende stoffen, 63% was refractair voor pomalidomide en 48% van de patiënten was refractair voor carfilzomib.

De resultaten voor de werkzaamheid uit de vooraf geplande interimanalyse op basis van de evaluatie door de onafhankelijke toetsingscommissie (*Independent Review Committee*, IRC) worden weergegeven in tabel 14 hieronder.

Tabel 14: Door IRC geëvalueerde resultaten voor de werkzaamheid voor studie MMY2002

Werkzaamheidseindpunt	Intraveneus daratumumab 16 mg/kg N=106
Totaalresponspercentage ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95%-BI (%)	31 (29,2) (20,8; 38,9)
Stringente complete respons (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Complete respons (CR) [n]	0
Zeer goede partiële respons (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Partiële respons (PR) [n (%)]	18 (17,0)
<i>Clinical Benefit Rate</i> (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Mediane responsduur [maanden (95%-BI)]	7,4 (5,5; NE)
Mediane tijd tot respons [maanden (spreiding)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Primair werkzaamheidseindpunt (International Myeloma Working Group-criteria).

BI= betrouwbaarheidsinterval; NE= *not estimable*, niet schatbaar; MR= minimale respons.

Het totaalresponspercentage (*overall response rate*, ORR) in MMY2002 was vergelijkbaar, ongeacht het type eerdere behandeling voor myeloom.

Bij een update van de overleving met een mediane duur van de follow-up van 14,7 maanden was de mediane OS 17,5 maanden (95%-BI: 13,7; niet schatbaar).

In studie GEN501 kregen 42 patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom 16 mg/kg intraveneus daratumumab tot aan ziekteprogressie. De mediane leeftijd van de patiënten was 64 jaar (spreiding 44 tot en met 76 jaar), 64% was man en 76% was blank. Het mediane aantal voorafgaande behandellijnen dat de patiënten in de studie hadden gehad, was 4. Vierenzeventig procent van de patiënten had eerder een ASCT ondergaan. Eerdere behandelingen waren onder meer bortezomib (100%), lenalidomide (95%), pomalidomide (36%) en carfilzomib (19%). Bij baseline was 76% van de patiënten refractair voor de laatste behandellijn, 64% was refractair voor zowel een PI als een IMiD, 60% was refractair voor alkylerende stoffen, 36% was refractair voor pomalidomide en 17% was refractair voor carfilzomib.

Uit de vooraf geplande interimanalyse bleek dat behandeling met daratumumab met 16 mg/kg leidde tot 36% ORR met 5% CR en 5% VGPR (*very good partial response*, zeer goede partiële respons). De mediane tijd tot respons was 1 maand (spreiding: 0,5 tot en met 3,2). De mediane duur van de respons werd niet bereikt (95%-BI: 5,6 maanden; niet schatbaar).

Bij een update van de overleving bij een mediane duur van de follow-up van 15,2 maanden werd de mediane OS niet bereikt (95%-BI: 19,9 maanden; niet schatbaar), met 74% van de personen nog in leven.

Combinatietherapie met lenalidomide

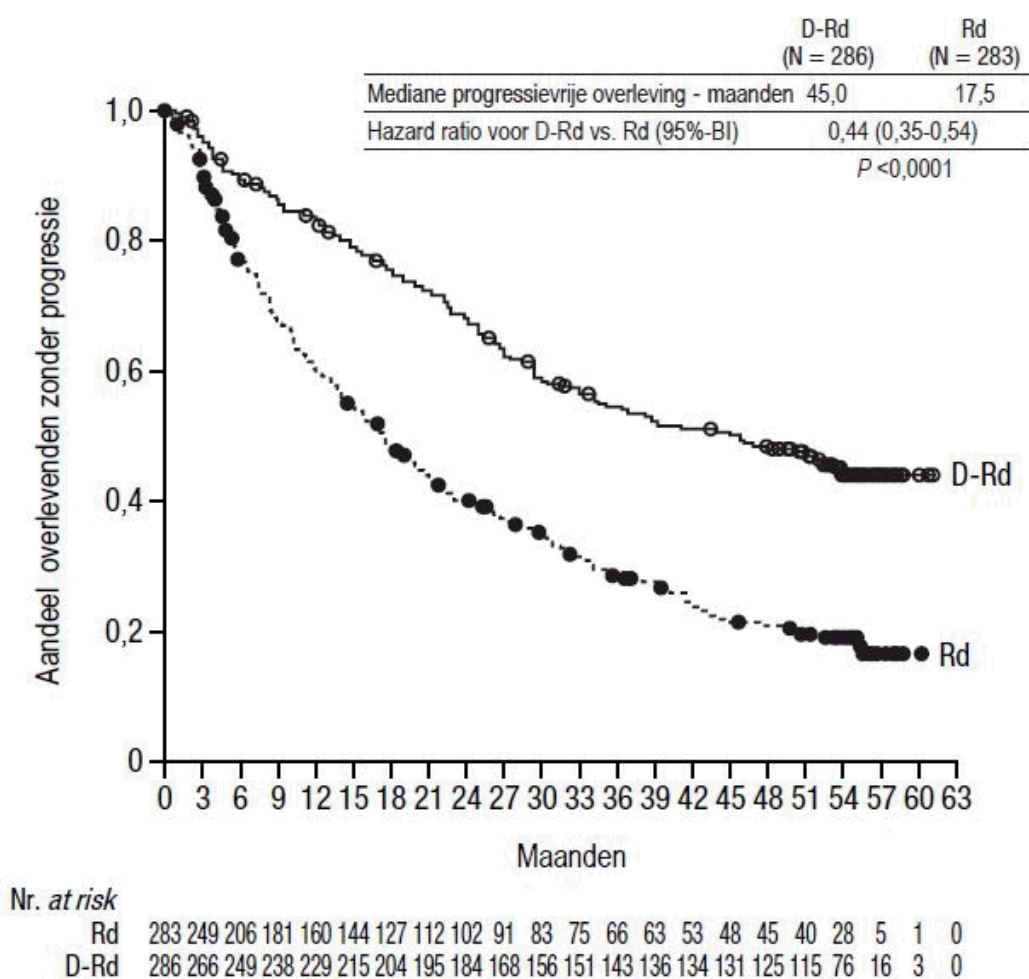
In studie MMY3003, een open-label, gerandomiseerde, actief gecontroleerde fase III-studie, werd de behandeling met intraveneus daratumumab 16 mg/kg in combinatie met lenalidomide en een lage dosis dexamethason (DRd) vergeleken met een behandeling met lenalidomide en een lage dosis dexamethason (Rd) bij patiënten met gerecidiveerd of refractair multipel myeloom die minstens 1 eerdere behandeling hadden gekregen. Lenalidomide (25 mg eenmaal daags oraal op dag 1-21 van herhaalde cycli van 28 dagen [4 weken]) werd gegeven met dexamethason in een lage dosis van 40 mg/week (of een verlaagde dosis van 20 mg/week voor patiënten > 75 jaar of met een BMI van < 18,5). Op de dagen van de infusie met intraveneus daratumumab werd 20 mg van de dosis dexamethason voorafgaand aan de infusie gegeven en de rest de dag na de infusie. De behandeling werd in beide groepen voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

In totaal werden 569 patiënten gerandomiseerd; 286 naar de DRd-arm en 283 naar de Rd-arm. De baseline demografische gegevens en ziektekenmerken waren vergelijkbaar in de intraveneus daratumumab-arm en de controle-arm. De mediane leeftijd van de patiënten was 65 jaar (spreiding: 34 tot 89 jaar) en 11% van de patiënten was \geq 75 jaar. De meerderheid van de patiënten (86%) was eerder met een proteasoomremmer (PI) behandeld, 55% van de patiënten was eerder met een

immunomodulerend middel (IMiD) behandeld, waaronder 18% van de patiënten die eerder met lenalidomide waren behandeld en 44% van de patiënten was eerder met zowel een PI als IMiD behandeld. Op baseline was 27% van de patiënten refractair voor de laatste behandellijn. Achttien procent (18%) van de patiënten was alleen refractair voor een PI en 21% was refractair voor bortezomib. Patiënten die refractair waren voor lenalidomide werden uitgesloten van de studie.

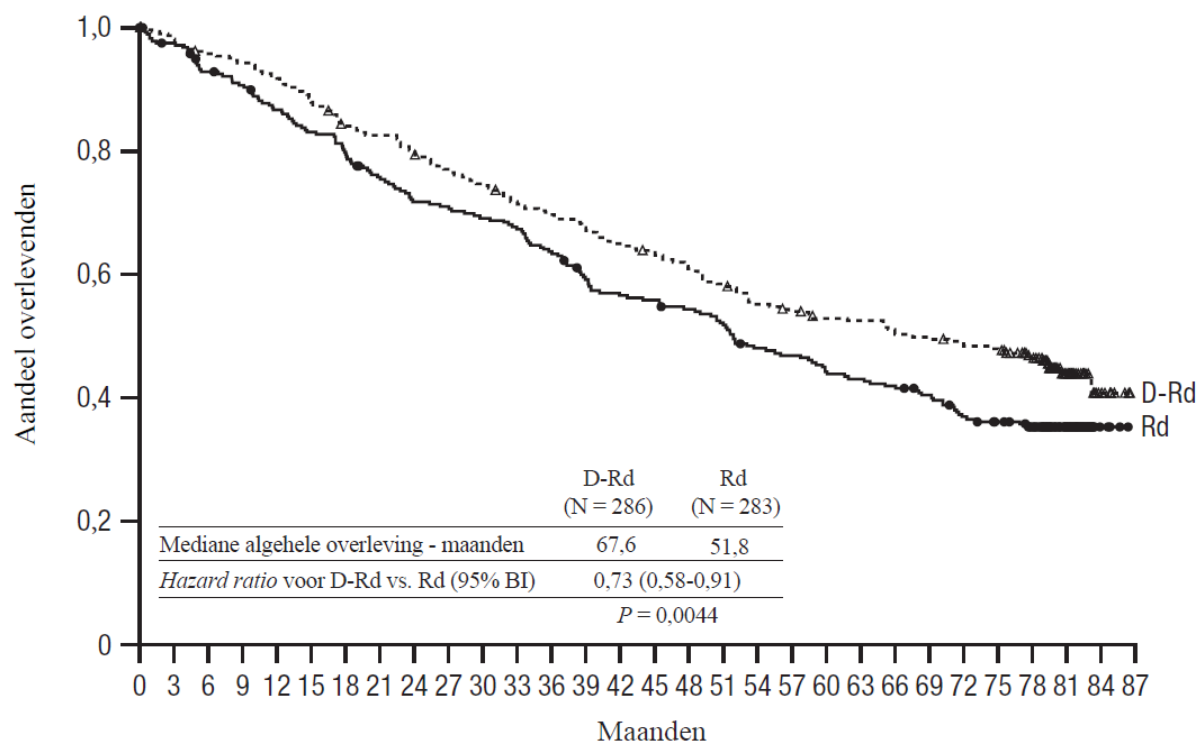
Bij een mediane follow-up van 13,5 maanden toonde de primaire analyse van de PFS in studie MMY3003 een verbetering in de DRd-arm ten opzichte van de Rd-arm; de mediane PFS was nog niet bereikt in de DRd-arm en was 18,4 maanden in de Rd-arm (HR=0,37; 95%-BI: 0,27; 0,52; $p < 0,0001$). Resultaten van een bijgewerkte PFS-analyse na een mediane follow-up van 55 maanden bleven een verbetering in PFS laten zien voor patiënten in de DRd-arm in vergelijking met patiënten in de Rd-arm. De mediane PFS was 45,0 maanden in de DRd-arm en 17,5 maand in de Rd-arm (HR=0,44; 95%-BI: 0,35; 0,54; $p < 0,0001$), wat een vermindering van 56% betekent van het risico op ziekteprogressie of overlijden bij patiënten die met DRd werden behandeld (zie figuur 7).

Figuur 7: Kaplan-Meier-curve van PFS in studie MMY3003



Na een mediane follow-up van 80 maanden vertoonde DRd een voordeel in OS ten opzichte van de Rd-arm (HR=0,73; 95%-BI: 0,58, 0,91; $p=0,0044$). De mediane OS was 67,6 maanden in de DRd-arm en 51,8 maanden in de Rd-arm.

Figuur 8: Kaplan-Meier-curve van OS in studie MMY3003



Nr. at risk

Rd	283	273	258	251	239	229	220	206	196	194	189	184	174	160	153	151	145	138	127	124	117	114	111	105	95	90	81	31	4	0
D-Rd	286	277	271	266	260	250	236	231	222	215	207	198	193	186	180	175	168	160	151	147	141	140	136	133	130	127	111	40	8	0

Aanvullende resultaten voor werkzaamheid van studie MMY3003 zijn weergegeven in tabel 15 hieronder.

Tabel 15: Aanvullende resultaten voor werkzaamheid van studie MMY3003

Aantal patiënten met beoordeelbare respons	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Totale respons (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
P-waarde ^a	< 0,0001	
Stringente complete respons (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Complete respons (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Zeer goede partiële respons (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Partiële respons (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Mediane tijd tot respons [maanden (95%-BI)]	1,0 (1,0, 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Mediane responsduur [maanden (95%-BI)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4; NE)
Percentage MRD-negatief (95%-BI) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Odds ratio met 95%-BI ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
P-waarde ^d	< 0,0001	

DRd= daratumumab-lenalidomide-dexamethason; Rd= lenalidomide-dexamethason; MRD= *minimal residual disease*; BI= betrouwbaarheidsinterval; NE= *not estimable*, niet schatbaar.

^a P-waarde op basis van een chikwadraattoets (Cochran-Mantel-Haenszel-toets).

^b Op basis van de *intent-to-treat*-populatie en een drempelwaarde van 10^{-5} .

^c Algemene *odds ratio* geschat met de Mantel-Haenszel-methode. Een *odds ratio* >1 duidt op een voordeel voor DRd.

^d P-waarde op basis van de Fisher-exacttest.

Combinatietherapie met bortezomib

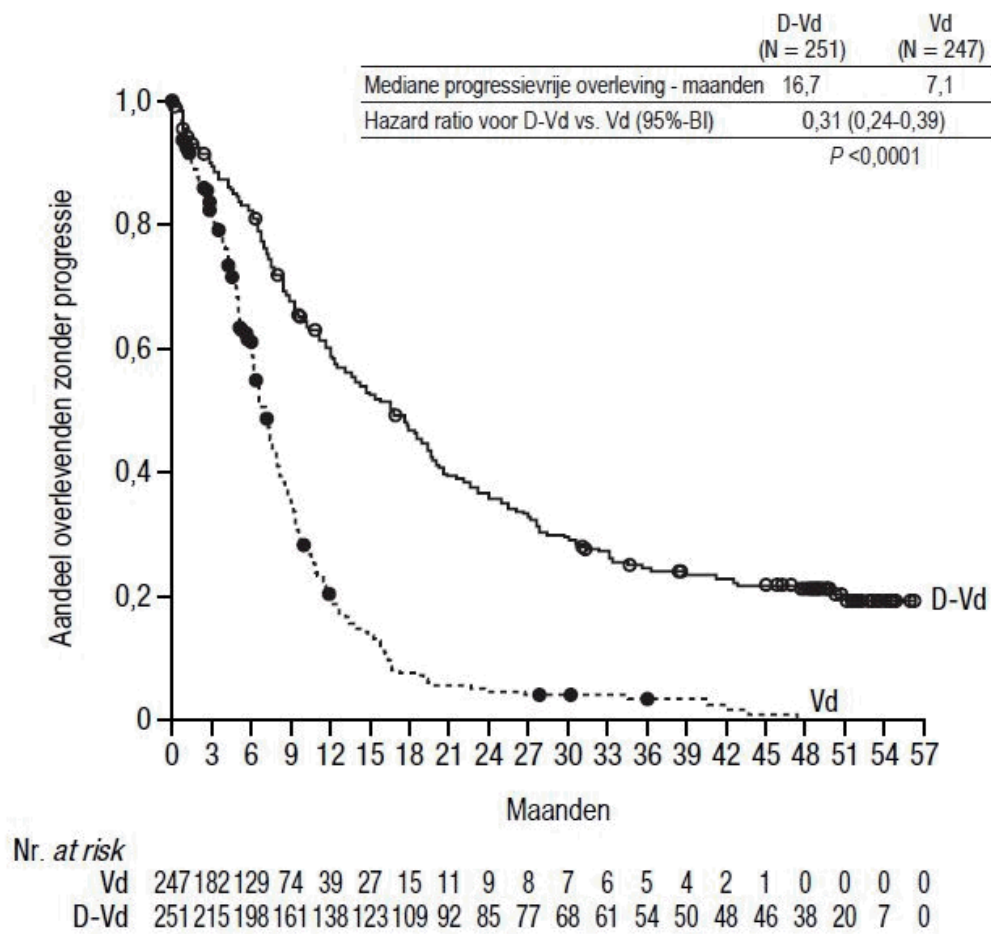
In studie MMY3004, een open-label, gerandomiseerde, actief gecontroleerde fase III-studie, werd de behandeling met intraveneus daratumumab 16 mg/kg in combinatie met bortezomib en dexamethason (DVd) vergeleken met een behandeling met bortezomib en dexamethason (Vd) bij patiënten met gerecidiveerd of refractair multipel myeloom die minstens 1 eerdere behandeling hadden gekregen.

Bortezomib werd via een subcutane injectie of intraveneuze injectie toegediend in een dosis van 1,3 mg/m² lichaamsoppervlak twee keer per week gedurende twee weken (dag 1, 4, 8 en 11) van een herhaalde behandelingscyclus van 21 dagen (3 weken) die in totaal 8 keer werd gegeven. Dexamethason werd oraal toegediend in een dosis van 20 mg op dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 en 12 van elk van de 8 bortezomibcycli (80 mg/week voor twee van de drie weken van de bortezomibcyclus) of een verlaagde dosis van 20 mg/week voor patiënten > 75 jaar, met een BMI < 18,5, met slecht onder controle zijnde diabetes mellitus of eerdere intolerantie voor een behandeling met steroïden. Op de dagen met de infusie van intraveneus daratumumab werd 20 mg van de dosis dexamethason voorafgaand aan de infusie gegeven. De behandeling met intraveneus daratumumab werd voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

In totaal werden 498 patiënten gerandomiseerd; 251 naar de DVd-arm en 247 naar de Vd-arm. De baseline demografische gegevens en ziektekenmerken in de intraveneus daratumumab-arm en controle-arm waren vergelijkbaar. De mediane leeftijd van de patiënten was 64 jaar (spreiding: 30 tot 88 jaar) en 12% van de patiënten was ≥ 75 jaar. Negenenzestig procent (69%) van de patiënten was eerder met een PI (waarvan 66% met bortezomib) behandeld en 76% van de patiënten was eerder met een IMiD (waarvan 42% met lenalidomide) behandeld. Op baseline was 32% van de patiënten refractair voor de laatste behandellijn. Drieëndertig procent (33%) van de patiënten was alleen refractair voor een IMiD en 28% was refractair voor lenalidomide. Patiënten die refractair waren voor bortezomib werden uitgesloten van de studie.

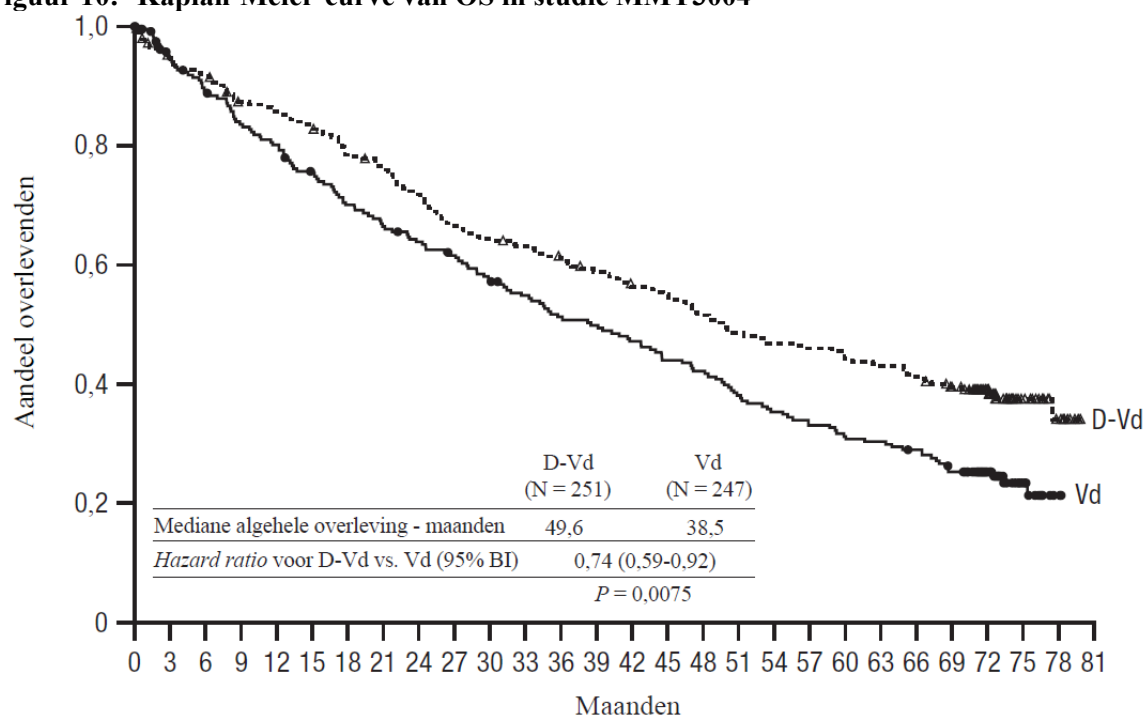
Bij een mediane follow-up van 7,4 maanden toonde de primaire analyse van de PFS in studie MMY3004 een verbetering in de DVd-arm ten opzichte van de Vd-arm; de mediane PFS was nog niet bereikt in de DVd-arm en was 7,2 maanden in de Vd-arm (HR [95%-BI]: 0,39 [0,28; 0,53]; p-waarde < 0,0001). Resultaten van een bijgewerkte PFS-analyse na een mediane follow-up van 50 maanden bleven een verbetering in PFS laten zien voor patiënten in de DVd-arm in vergelijking met patiënten in de Vd-arm. De mediane PFS was 16,7 maanden in de DVd-arm en 7,1 maanden in de Vd-arm (HR [95%-BI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p < 0,0001), wat een vermindering van 69% betekent van het risico op ziekteprogressie of overlijden bij patiënten die met DVd werden behandeld ten opzichte van de patiënten die met Vd werden behandeld (zie figuur 9).

Figuur 9: Kaplan-Meier-curve van PFS in studie MMY3004



Na een mediane follow-up van 73 maanden vertoonde DVd een voordeel in OS ten opzichte van de Vd-arm (HR=0,74; 95%-BI: 0,59, 0,92; p=0,0075). De mediane OS was 49,6 maanden in de DVd-arm en 38,5 maanden in de Vd-arm.

Figuur 10: Kaplan-Meier-curve van OS in studie MMY3004



Nr. at risk

Vd	247	219	206	192	184	172	159	151	144	138	129	121	113	110	104	97	93	84	78	73	68	67	63	54	34	13	2	0
D-Vd	251	231	225	211	207	201	189	182	172	159	154	150	144	138	132	128	120	113	109	107	103	100	96	88	54	24	9	0

Aanvullende resultaten voor werkzaamheid van studie MMY3004 zijn weergegeven in tabel 16 hieronder.

Tabel 16: Aanvullende resultaten voor werkzaamheid van studie MMY3004

Aantal patiënten met beoordeelbare respons	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Totale respons (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
P-waarde ^a	< 0,0001	
Stringente complete respons (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Complete respons (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Zeer goede partiële respons (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Partiële respons (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Mediane tijd tot respons [maanden (spreiding)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Mediane responsduur [maanden (95%-BI)]	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
Percentage MRD-negatief (95%-BI) ^b (%)	8,8% (5,6%; 13,0%)	1,2% (0,3%; 3,5%)
Odds ratio met 95%-BI ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
P-waarde ^d	0,0001	

DVd= daratumumab-bortezomib-dexamethason; Vd= bortezomib-dexamethason; MRD= *minimal residual disease*; BI= betrouwbaarheidsinterval; NE= *not estimable*, niet te schatten.

^a P-waarde op basis van een chikwadraattoets (Cochran-Mantel-Haenszel-toets).

^b Op basis van de *intent-to-treat*-populatie en een drempelwaarde van 10^{-5} .

^c Algemene *odds ratio* geschat met de Mantel-Haenszel-methode. Een *odds ratio* >1 duidt op een voordeel voor DVd.

^d P-waarde op basis van de Fisher-exacttest.

Elektrofysiologie van het hart

Het is weinig aannemelijk dat daratumumab, als groot eiwit, directe interacties vertoont met ionenkanalen. Het effect van daratumumab op het QTc-interval werd geëvalueerd in een open-label studie bij 83 patiënten (Studie GEN501) met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom na infusies met daratumumab (4 tot 24 mg/kg). Lineaire gemengde farmacokinetische/farmacodynamische analyses wezen niet op grote toenames in het gemiddelde QTcF-interval (d.w.z. langer dan 20 ms) bij de maximale concentratie (C_{max}) van daratumumab.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met DARZALEX in alle subgroepen van pediatrische patiënten met multipel myeloom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij patiënten met multipel myeloom liet blootstelling aan daratumumab in een studie naar monotherapie na de aanbevolen toediening van 1.800 mg van DARZALEX subcutane formulering (wekelijks gedurende 8 weken, tweewekelijks gedurende 16 weken en vervolgens maandelijks) in vergelijking met 16 mg/kg intraveneus daratumumab met hetzelfde toedieningsschema non-inferioriteit zien voor een van de primaire eindpunten, te weten maximale C_{dal} (cyclus 3 dag 1 voor toediening), met een gemiddelde \pm SD van 593 ± 306 $\mu\text{g/ml}$, tegenover 522 ± 226 $\mu\text{g/ml}$ voor intraveneus daratumumab, waarbij de verhouding tussen de geometrische gemiddelden 107,93% was (90%-BI: 95,74-121,67).

In een combinatiestudie, AMY3001, bij patiënten met AL-amyloïdose was de maximum C_{dal} (cyclus 3 dag 1 vóór toediening) vergelijkbaar met die bij multipel myeloom, met een gemiddelde \pm SD van 597 ± 232 $\mu\text{g/ml}$ na de aanbevolen toediening van 1.800 mg DARZALEX subcutane formulering (wekelijks gedurende 8 weken, tweewekelijks gedurende 16 weken, daarna maandelijks).

Na de aanbevolen dosis van 1.800 mg DARZALEX oplossing voor subcutane injectie namen de piekconcentraties (C_{max}) met een factor 4,8 toe en de totale blootstelling (AUC_{0-7} dagen) nam toe met een factor 5,4 vanaf de eerste dosis t/m de laatste wekelijkse dosis (8ste dosis). Zowel bij monotherapie als bij combinatietherapie worden de hoogste dalconcentraties voor DARZALEX oplossing voor subcutane injectie typisch waargenomen aan het eind van de wekelijkse doseringsschema's.

Bij patiënten met multipel myeloom waren de gesimuleerde dalconcentraties na 6 wekelijkse doses van 1.800 mg DARZALEX oplossing voor subcutane injectie bij combinatietherapie vergelijkbaar met die bij 1.800 mg DARZALEX oplossing voor subcutane injectie als monotherapie.

Bij patiënten met multipel myeloom was de blootstelling aan daratumumab in een combinatiestudie met pomalidomide en dexamethason (studie MMY3013) vergelijkbaar met die bij monotherapie, met een maximum C_{dal} (cyclus 3 dag 1 voor toediening) gemiddelde \pm SD van 537 ± 277 $\mu\text{g/ml}$ na de aanbevolen toediening van 1.800 mg DARZALEX oplossing voor subcutane injectie (wekelijks gedurende 8 weken, tweewekelijks gedurende 16 weken, daarna maandelijks).

Absorptie en distributie

In de aanbevolen dosis van 1.800 mg aan patiënten met multipel myeloom is de absolute biologische beschikbaarheid van DARZALEX oplossing voor subcutane injectie 69%, met een absorptiesnelheid van $0,012$ uur^{-1} , met piekconcentraties optredend na 70 tot 72 uur (T_{max}). In de aanbevolen dosis van 1.800 mg aan patiënten met AL-amyloïdose werd de absolute biologische beschikbaarheid niet geschat; de absorptiesnelheidsconstante was $0,77$ dag^{-1} (8,31% CV) en de piekconcentraties traden op na 3 dagen).

De door een model voorspelde gemiddelde schatting van het verdelingsvolume voor het centrale compartiment was 5,25 l (36,9% CV) en voor het perifere compartiment (V_2) 3,78 l bij daratumumab als monotherapie en de gemodelleerde gemiddelde schatting van het verdelingsvolume voor V_1 was 4,36 l (28,0% CV) en voor V_2 2,80 l wanneer daratumumab werd toegediend in combinatie met pomalidomide en dexamethason aan patiënten met multipel myeloom. Bij patiënten met AL-amyloïdose is het door het model geschatte schijnbare verdelingsvolume na subcutane toediening 10,8 l (3,1% CV). Deze resultaten suggereren dat daratumumab primair gelokaliseerd is in het vasculaire systeem, met beperkte verdeling naar de extravasculaire weefsels.

Metabolisme en eliminatie

Daratumumab vertoont zowel concentratie- als tijdafhankelijke farmacokinetiek, met parallelle lineaire en non-lineaire (verzadigbare) eliminatie, karakteristiek voor target-gemedieerde klaring. De met het populatiefarmacokinetische model geschatte gemiddelde klaringswaarde van daratumumab is 4,96 ml/uur (58,7% CV) bij monotherapie met daratumumab en 4,32 ml/uur (43,5% CV) wanneer daratumumab wordt toegediend in combinatie met pomalidomide en dexamethason aan patiënten met multipel myeloom. Bij patiënten met AL-amyloïdose is de schijnbare klaring na subcutane toediening 210 ml/dag (4,1% CV). Het op het model gebaseerde geometrisch gemiddelde voor halfwaardetijd geassocieerd met lineaire eliminatie is 20,4 dagen (22,4% CV) bij monotherapie met daratumumab en 19,7 dagen (15,3% CV) wanneer daratumumab werd toegediend in combinatie met pomalidomide en dexamethason aan patiënten met multipel myeloom en 27,5 dagen (74,0% CV) bij toediening aan patiënten met AL-amyloïdose. Voor schema's met monotherapie en met combinatietherapie wordt de *steady state* bereikt na ongeveer 5 maanden voor elke 4 weken dosering bij de aanbevolen dosis en schema (1.800 mg; eenmaal per week gedurende 8 weken, elke 2 weken gedurende 16 weken en vervolgens elke 4 weken).

Er werd een populatiefarmacokinetische analyse uitgevoerd met gegevens van studies bij multipel myeloom met DARZALEX oplossing voor subcutane injectie als monotherapie en combinatietherapie, en de voorspelde farmacokinetische blootstellingsgegevens staan samengevat in tabel 17.

Tabel 17: Blootstelling aan daratumumab na toediening van DARZALEX subcutane formulering (1.800 mg) of intraveneus daratumumab (16 mg/kg) monotherapie bij patiënten met multipel myeloom

Farmacokinetische parameters	Cycli	subcutaan daratumumab mediaan (5 ^{de} ; 95 ^{ste} percentiel)	intraveneus daratumumab mediaan (5 ^{de} ; 95 ^{ste} percentiel)
C _{dal} (µg/ml)	Cyclus 1, 1 ^{ste} wekelijkse dosis	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	Cyclus 2, laatste wekelijkse dosis (Cyclus 3 dag 1 C _{dal})	563 (177; 1 063)	472 (144; 809)
C _{max} (µg/ml)	Cyclus 1, 1 ^{ste} wekelijkse dosis	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	Cyclus 2, laatste wekelijkse dosis	592 (234; 1 114)	688 (369; 1 061)
AUC _{0-7 dagen} (µg/ml•day)	Cyclus 1, 1 ^{ste} wekelijkse dosis	720 (293; 1 274)	1.187 (773; 1 619)
	Cyclus 2, laatste wekelijkse dosis	4.017 (1 515; 7 564)	4.019 (1 740; 6 370)

Er werd een populatiefarmacokinetische analyse uitgevoerd met gegevens van de combinatietherapie met DARZALEX oplossing voor subcutane injectie bij patiënten met AL-amyloïdose, met gegevens van 211 patiënten. Vergeleken met patiënten met multipel myeloom waren de voorspelde daratumumab-concentraties bij de aanbevolen dosis van 1.800 mg iets hoger, maar in het algemeen binnen hetzelfde bereik.

Tabel 18: Blootstelling aan daratumumab na toediening van DARZALEX subcutane formulering (1.800 mg) bij patiënten met AL-amyloïdose

Farmacokinetische parameters	Cycli	subcutaan daratumumab mediaan (5 ^{de} ; 95 ^{ste} percentiel)
C _{dal} (µg/ml)	Cyclus 1, 1 ^{ste} wekelijkse dosis	138 (86; 195)
	Cyclus 2, laatste wekelijkse dosis (Cyclus 3 dag 1 C _{dal})	662 (315; 1 037)
C _{max} (µg/ml)	Cyclus 1, 1 ^{ste} wekelijkse dosis	151 (88; 226)
	Cyclus 2, laatste wekelijkse dosis	729 (390; 1.105)
AUC _{0-7 dagen} (µg/ml•dag)	Cyclus 1, 1 ^{ste} wekelijkse dosis	908 (482; 1.365)
	Cyclus 2, laatste wekelijkse dosis	4.855 (2.562; 7.522)

Speciale populaties

Leeftijd en geslacht

Op basis van populatiefarmacokinetische analyses bij patiënten (33-92 jaar) die monotherapie of diverse combinatiebehandelingen kregen, had leeftijd geen statistisch significant effect op de farmacokinetiek van daratumumab. Er is geen individuele aanpassing voor patiënten nodig op basis van de leeftijd.

Geslacht had een statistisch significant effect op de farmacokinetische parameters bij patiënten met multipel myeloom, maar niet bij patiënten met AL-amyloïdose. Bij vrouwen werd een iets hogere blootstelling waargenomen dan bij mannen, maar het verschil in blootstelling wordt niet als klinisch betekenisvol beschouwd. Er is geen individuele aanpassing voor patiënten nodig op basis van het geslacht.

Nierinsufficiëntie

Er is geen formeel onderzoek gedaan met DARZALEX subcutane formulering bij patiënten met nierinsufficiëntie. Er werden populatiefarmacokinetische analyses gedaan op basis van reeds bestaande gegevens over de nierfunctie bij patiënten met multipel myeloom die DARZALEX subcutane formulering als monotherapie kregen of bij patiënten met multipel myeloom of met AL-amyloïdose die verschillende combinatietherapieën kregen. Er werden geen klinisch belangrijke verschillen waargenomen in de blootstelling aan daratumumab tussen patiënten met nierinsufficiëntie en patiënten met een normale nierfunctie.

Leverinsufficiëntie

Er is geen formeel onderzoek gedaan met DARZALEX subcutane formulering bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Er werden populatiefarmacokinetische analyses gedaan bij patiënten met multipel myeloom die DARZALEX subcutane formulering als monotherapie kregen of bij patiënten met multipel myeloom of met AL-amyloïdose die verschillende combinatietherapieën kregen. Er werden geen klinisch belangrijke verschillen in de blootstelling aan daratumumab waargenomen tussen patiënten met een normale leverfunctie en patiënten met lichte leverinsufficiëntie. Er waren zeer weinig patiënten met matige en ernstige leverinsufficiëntie waarop betekenisvolle conclusies voor deze populaties gebaseerd kunnen worden.

Ras

Op basis van populatiefarmacokinetische analyses bij patiënten die DARZALEX subcutane formulering ofwel als monotherapie of als verschillende combinatietherapieën kregen, was de blootstelling aan daratumumab bij diverse rassen vergelijkbaar.

Lichaamsgewicht

Voor alle subgroepen op basis van lichaamsgewicht werd adequate blootstelling bereikt met de toediening van DARZALEX subcutane formulering in vaste dosering van 1.800 mg als monotherapie. Bij patiënten met multipel myeloom was de gemiddelde C_{dal} bij cyclus 3 dag 1 in de subgroep met het laagste lichaamsgewicht (≤ 65 kg) 60% hoger en in de subgroep met het hoogste lichaamsgewicht (> 85 kg) 12% lager dan bij de subgroep die intraveneus daratumumab kreeg. Bij enkele patiënten met een lichaamsgewicht > 120 kg werd een lagere blootstelling waargenomen, hetgeen kan resulteren in verminderde werkzaamheid. Deze waarneming is echter gebaseerd op een beperkt aantal patiënten.

Bij patiënten met AL-amyloïdose werden geen klinisch betekenisvolle verschillen waargenomen in de C_{dal} bij diverse klassen van lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens over de toxicologie zijn afgeleid uit onderzoeken met daratumumab bij chimpansees en met een surrogaat-anti-CD38-antilichaam bij Java-ape. Er zijn geen tests gedaan op de chronische toxiciteit.

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om het carcinogene potentieel te bepalen van daratumumab.

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om de potentiële effecten van daratumumab op de reproductie of ontwikkeling te evalueren of om potentiële effecten op de vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen vast te stellen.

Er zijn geen studies uitgevoerd naar carcinogeniteit, genotoxiciteit of vruchtbaarheid voor recombinant humaan hyaluronidase. Er waren geen effecten op de reproductieve weefsels en de reproductieve functie en geen systemische blootstelling aan hyaluronidase bij apen die gedurende 39 weken 22.000 U/kg/week subcutaan kregen (12 keer hoger dan de dosis bij de mens). Aangezien hyaluronidase een recombinante vorm is van het endogene humane hyaluronidase, worden er geen carcinogeniteit, mutageniteit of effecten op de vruchtbaarheid verwacht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20)
L-histidine
L-histidinehydrochloride-monohydraat
L-methionine
Polysorbaat 20
Sorbitol (E420)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden met andere materialen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Niet-geopende injectieflacon

3 jaar.

Tijdens de bewaarperiode kan het product in niet-aangeprikte injectieflacons worden bewaard bij kamertemperatuur (≤ 30 °C) voor één enkele periode tot maximaal 24 uur. Als het product eenmaal uit de koelkast is genomen, mag het niet in de koelkast worden teruggezet (zie rubriek 6.6).

Klaargemaakte spuit

Chemische en fysische stabiliteit in de spuit tijdens gebruik is aangetoond voor 24 uur onder gekoelde omstandigheden (2 °C-8 °C), gevolgd door maximaal 12 uur bij 15 °C-25 °C en omgevingslicht. Uit microbiologisch standpunt bekeken moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van openen het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de tijden en de omstandigheden voor bewaring van het product de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

15 ml oplossing in een type-1-glazen injectieflacon met elastomeersluiting en aluminiumafsluiting met een flip-offdop met daarin 1.800 mg daratumumab. Verpakking met 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

DARZALEX oplossing voor subcutane injectie is uitsluitend voor eenmalig gebruik en is klaar voor gebruik.

DARZALEX oplossing voor subcutane injectie dient een heldere tot opaalachtige en kleurloze tot gele oplossing te zijn. Niet gebruiken als er opake deeltjes, verkleuring of andere vreemde deeltjes aanwezig zijn.

DARZALEX oplossing voor subcutane injectie is verenigbaar met spuiten van polypropyleen of van polyethyleen, met sets voor subcutane infusie van polypropyleen, polyethyleen of polyvinylchloride (PVC) en met transfer- en injectienaalden van roestvrij staal.

Niet-geopende injectieflacon

Haal de injectieflacon met DARZALEX oplossing voor subcutane injectie uit de gekoelde opslagruimte (2 °C-8 °C) en laat deze op kamertemperatuur komen (≤ 30 °C). De onaangeprikte injectieflacon mag maximaal 24 uur bewaard worden bij kamertemperatuur in omgevingslicht in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Niet blootstellen aan direct zonlicht. Niet schudden.

Klaargemaakte spuit

Maak de doseerspuit klaar onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Bewaar DARZALEX oplossing voor subcutane injectie na overbrengen uit de injectieflacon in de spuit gekoeld gedurende maximaal 24 uur, gevolgd door maximaal 12 uur bij 15 °C-25 °C en in omgevingslicht (zie rubriek 6.3). Laat de oplossing voor toediening op kamertemperatuur komen indien deze bewaard werd in de koelkast.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1101/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 mei 2016
Datum van laatste verlenging: 6 januari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

Biogen Inc.
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
Verenigde Staten

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Alle 1
Hillerod, 3400
Denemarken

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Cork
Ierland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Nederland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module

1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder voor het in de handel brengen moet, voorafgaand aan de lancering van DARZALEX (daratumumab) in iedere lidstaat, overeenstemming bereiken over de inhoud en de opzet van de educatieve materialen die tot doel hebben het bewustzijn te vergroten over de belangrijke geïdentificeerde risico's van 'Interferentie met bloedtypering (*minor*-antigeen) (positieve indirecte Coombstest)' en advies te geven over hoe hiermee om te gaan.

De vergunninghouder voor het in de handel brengen zal ervoor zorgen dat in iedere lidstaat waar DARZALEX (daratumumab) in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten van wie verwacht wordt dat ze dit geneesmiddel zullen voorschrijven, uitleveren en ontvangen, toegang hebben tot/worden voorzien van het onderstaande.

De educatieve materialen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en bloedbanken zullen de volgende hoofdelementen bevatten:

- De brochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en bloedbanken om advies te geven over het risico voor interferentie met bloedtypering en hoe dit tot een minimum beperkt kan worden;
- De patiëntenwaarschuwingskaart.

De brochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en bloedbanken zal de volgende hoofdelementen bevatten:

- Alle patiënten moeten worden getypeerd en gescreend voordat de behandeling met daratumumab wordt gestart. Als alternatief kan ook fenotypering worden overwogen;
- Daratumumab-gemedieerde positieve indirecte Coombstest (interfererend met bloedkruisproeven) kan tot 6 maanden na de laatste infusie van het product voorkomen. Daarom dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg de patiënt te adviseren om de patiëntenwaarschuwingskaart tot 6 maanden na het einde van de behandeling bij zich te dragen;
- Aan rode bloedcellen (RBC's) gebonden daratumumab kan de detectie van antilichamen tegen *minor*-antigenen in het serum van de patiënt maskeren;
- De bepaling van de bloedgroep (ABO) en resusfactor van een patiënt wordt niet beïnvloed;
- Methoden om de interferentie met daratumumab te mitigeren bestaan onder meer uit behandeling van reagens-RBC's met dithiothreitol (DTT) om de binding met daratumumab te verbreken, of andere lokaal gevalideerde methoden. Daar het Kellbloedgroepsysteem eveneens sensitief is voor behandeling met DTT, moeten Kell-negatieve bloedeenheden worden gebruikt na de uitsluiting of identificatie van alloantistoffen met behulp van met DTT behandelde RBC's. Als alternatief kan ook genotypering worden overwogen;
- Wanneer een noodtransfusie nodig is, kunnen ABO/RhD-compatibele RBC's zonder kruisproef worden gegeven volgens de voorschriften van de lokale bloedbank;
- Indien een bloedtransfusie is gepland, dienen de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg het bloedtransfusiecentrum van deze interferentie met de indirecte antiglobulinetest op de hoogte te stellen;
- Verwijzing naar de noodzaak om de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) te raadplegen;

- Verwijzing naar de noodzaak om de patiëntenwaarschuwingskaart aan patiënten te geven en hen te adviseren de bijsluiter te raadplegen.

De patiëntenwaarschuwingskaart zal de volgende hoofdelementen bevatten:

- Een waarschuwing voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de patiënt behandelen, op welk moment dan ook, inclusief in noodgevallen, dat de patiënt DARZALEX (daratumumab) gebruikt en dat deze behandeling geassocieerd wordt met het belangrijke geïdentificeerde risico op interferentie met bloedypering (*minor*-antigeen) (positieve indirecte Coombstest), wat kan aanhouden tot 6 maanden na toediening van de laatste infusie van het product, en een duidelijke aanbeveling dat de patiënt deze kaart bij zich moet blijven dragen tot 6 maanden na het einde van de behandeling;
 - Contactgegevens van de voorschrijver van DARZALEX (daratumumab);
 - Verwijzing naar de noodzaak om de bijsluiter te raadplegen.
- Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): Om de effectiviteit verder te evalueren van subcutaan daratumumab in combinatie met cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische lichte-keten (AL)-amyloïdose, moet de vergunninghouder de finale OS-resultaten van de studie AMY3001 indienen.	Q3 2025

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOOR STARTVERPAKKING DIE 11 VERPAKKINGEN BEVAT (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DARZALEX 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
daratumumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon van 5 ml concentraat bevat 100 mg daratumumab (20 mg/ml).
Elke injectieflacon van 20 ml concentraat bevat 400 mg daratumumab (20 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, L-histidinehydrochloride-monohydraat, L-methionine, polysorbaat 20, sorbitol (E420), water voor injecties. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

Startverpakking: 11 injectieflacons (6 x 5 ml-injectieflacons + 5 x 20 ml-injectieflacons)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1101/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (100 mg/400 mg) VOOR 1 INJECTIEFLACON ALS ONDERDEEL VAN DEELVERPAKKING /ONDERDEEL VAN EEN STARTVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DARZALEX 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
daratumumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon van 5 ml concentraat bevat 100 mg daratumumab (20 mg/ml).
Elke injectieflacon van 20 ml concentraat bevat 400 mg daratumumab (20 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, L-histidinehydrochloride-monohydraat, L-methionine, polysorbaat 20, sorbitol (E420), water voor injecties. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon, 100 mg/5 ml

1 injectieflacon, 400 mg/20 ml

Onderdeel van een startverpakking, kan niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1101/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (100 mg/400 mg) (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DARZALEX 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
daratumumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon van 5 ml concentraat bevat 100 mg daratumumab (20 mg/ml).
Elke injectieflacon van 20 ml concentraat bevat 400 mg daratumumab (20 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, L-histidinehydrochloride-monohydraat, L-methionine, polysorbaat 20, sorbitol (E420), water voor injecties. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon, 100 mg/5 ml
1 injectieflacon, 400 mg/20 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

DARZALEX 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

daratumumab

Voor intraveneus gebruik na verdunning.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg/5 ml

400 mg/20 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DARZALEX 1.800 mg oplossing voor injectie
daratumumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon van 15 ml bevat 1.800 mg daratumumab (120 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20), L-histidine, L-histidinehydrochloride-monohydraat, L-methionine, polysorbaat 20, sorbitol (E420), water voor injecties. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1101/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

DARZALEX 1.800 mg oplossing voor injectie
daratumumab
Subcutaan gebruik
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

15 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

DARZALEX 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie daratumumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is DARZALEX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gegeven?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is DARZALEX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is DARZALEX?

DARZALEX is een geneesmiddel tegen kanker dat de werkzame stof daratumumab bevat. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘monoklonale antilichamen’ worden genoemd. Monoklonale antilichamen zijn eiwitten die zijn ontworpen om specifieke doelen in het lichaam te herkennen en zich eraan vast te hechten. Daratumumab is ontworpen om zich aan specifieke kankercellen in uw lichaam te hechten, zodat uw immuunsysteem de kankercellen kan vernietigen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

DARZALEX wordt gebruikt bij volwassenen van 18 jaar of ouder die ‘multipel myeloom’, een bepaald soort kanker, hebben. Dit is een kanker in het beenmerg.

2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Gebruik DARZALEX niet als het bovenstaande op u van toepassing is. Bij twijfel raadpleegt u eerst uw arts of verpleegkundige voordat u DARZALEX krijgt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt.

Infusiegerelateerde reacties

DARZALEX wordt toegediend met een (druppel)infuus in een ader. Vóór en na elke infusie met DARZALEX krijgt u geneesmiddelen die de kans verkleinen dat u infusiegerelateerde reacties krijgt (zie ‘Geneesmiddelen die worden gegeven tijdens de behandeling met DARZALEX’, in rubriek 3). Deze reacties kunnen optreden tijdens de infusie of in de 3 dagen na de infusie. In sommige gevallen kunt u een ernstige allergische reactie krijgen, bijvoorbeeld een gezwollen gezicht, lippen, mond, tong of keel, moeite met slikken of ademen of een jeukende uitslag (netelroos). Enkele ernstige allergische reacties en andere ernstige reacties die met de infusie samenhangen hebben tot de dood geleid.

Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u een van de infusiegerelateerde reacties krijgt of klachten die daarmee te maken hebben. Deze staan opgesomd bovenaan in rubriek 4.

Indien u infusiegerelateerde reacties krijgt, is het mogelijk dat u andere geneesmiddelen moet krijgen of dat de infusie moet worden vertraagd of stopgezet. Wanneer deze reacties verdwijnen of beter worden, kan de infusie opnieuw worden gestart.

De kans dat deze reacties optreden is het grootst bij de eerste infusie. Wanneer u eenmaal een infusiegerelateerde reactie heeft gehad, is de kans kleiner dat het nog eens gebeurt. Uw arts kan beslissen om DARZALEX niet te gebruiken indien u een hevige infusiereactie krijgt.

Verlaagd aantal bloedcellen

Het aantal witte bloedcellen (die helpen infecties tegen te gaan) en het aantal bloedplaatjes (die het bloed helpen stollen) kunnen door DARZALEX worden verlaagd. Neem contact op met uw zorgverlener als u verschijnselen van een infectie krijgt - zoals koorts. Doe dit ook als u verschijnselen krijgt van minder bloedplaatjes - zoals blauwe plekken of bloedingen.

Bloedtransfusies

Indien u een bloedtransfusie nodig heeft, wordt er eerst een bloedonderzoek gedaan om uw bloedtype te bepalen. DARZALEX kan de resultaten van dit bloedonderzoek beïnvloeden. Vertel de persoon die het onderzoek doet dat u DARZALEX gebruikt.

Hepatitis B

Vertel het uw arts als u ooit een hepatitis B-infectie heeft gehad of die nu zou kunnen hebben. Dit is omdat DARZALEX ervoor zou kunnen zorgen dat het hepatitis B-virus weer actief wordt. Uw arts zal u voor, tijdens en nog enige tijd na de behandeling met DARZALEX op tekenen van deze infectie controleren. Vertel het uw arts onmiddellijk als u last heeft van erger wordende vermoeidheid, of als uw huid of het wit van uw ogen geel wordt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef DARZALEX niet aan kinderen of jongeren die de leeftijd van 18 jaar nog niet hebben bereikt. De reden daarvoor is dat niet bekend is welke gevolgen het geneesmiddel bij hen zou hebben.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast DARZALEX nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen en voor kruidenmiddelen.

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt.

Breng uw arts of verpleegkundige onmiddellijk op de hoogte indien u tijdens de behandeling met dit geneesmiddel zwanger wordt. U en uw arts zullen beslissen of het voordeel van het geneesmiddel groter is dan het risico voor uw baby.

Anticonceptie

Vrouwen die DARZALEX krijgen, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na de behandeling.

Borstvoeding

U zult samen met uw arts beslissen of het voordeel van borstvoeding groter is dan het risico voor uw baby. De reden daarvoor is dat het geneesmiddel in de moedermelk terecht kan komen. Het is niet bekend welke gevolgen dit kan hebben voor de baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt moe zijn na de toediening van DARZALEX wat invloed kan hebben op uw rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

DARZALEX bevat sorbitol

Sorbitol is een bron van fructose. Als u erfelijke fructose-intolerantie heeft, een zeldzame erfelijke aandoening, mag u dit middel niet toegediend krijgen. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie kunnen fructose niet afbreken. Dat kan ernstige bijwerkingen veroorzaken.

Als u erfelijke fructose-intolerantie heeft, moet u dit aan uw arts melden, voordat u dit middel toegediend krijgt.

3. Hoe wordt dit middel gegeven?

Hoeveel wordt er gegeven?

Uw arts bepaalt uw dosis en behandelingschema van DARZALEX. De dosis DARZALEX is afhankelijk van uw lichaamsgewicht.

De gebruikelijke startdosis van DARZALEX is 16 mg per kg lichaamsgewicht. DARZALEX kan alleen worden gegeven of samen met andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van multipel myeloom.

DARZALEX alleen wordt als volgt gegeven:

- eenmaal per week in de eerste 8 weken
- daarna eenmaal in de 2 weken gedurende 16 weken
- daarna eenmaal in de 4 weken zolang uw toestand niet verslechtert.

Als DARZALEX samen met andere geneesmiddelen wordt gegeven, kan uw arts de tijd tussen doses veranderen en ook het aantal behandelingen dat u zult krijgen.

Mogelijk geeft uw arts u de DARZALEX-dosis in de eerste week verdeeld over twee opeenvolgende dagen.

Hoe wordt het geneesmiddel gegeven?

Een arts of verpleegkundige zal DARZALEX bij u toedienen. Het wordt druppelsgewijs toegediend in een ader ('intraveneuze infusie'). De infusie duurt een aantal uur.

Geneesmiddelen die worden gegeven tijdens de behandeling met DARZALEX

Mogelijk krijgt u geneesmiddelen om de kans op het krijgen van gordelroos te verlagen.

Voorafgaand aan elke infusie met DARZALEX krijgt u geneesmiddelen om de kans op infusiegerelateerde reacties te helpen verlagen. Deze medicatie kan bestaan uit:

- geneesmiddelen tegen een allergische reactie (antihistaminica)
- geneesmiddelen tegen ontsteking (corticosteroiden)
- geneesmiddelen tegen koorts (zoals paracetamol).

Na elke infusie met DARZALEX krijgt u geneesmiddelen (zoals corticosteroiden) om de kans op infusiegerelateerde reacties te verlagen.

Mensen met ademhalingsproblemen

Indien u ademhalingsproblemen heeft, zoals astma of chronische obstructieve longziekte (COPD), krijgt u geneesmiddelen om te inhaleren om uw ademhalingsproblemen te verhelpen:

- geneesmiddelen die helpen om de luchtwegen in uw longen open te houden (bronchodilatoren)
- geneesmiddelen om de zwelling en de irritatie in uw longen te verminderen (corticosteroiden).

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Dit geneesmiddel wordt toegediend door uw arts of verpleegkundige. In het onwaarschijnlijke geval dat u te veel medicatie krijgt toegediend (een overdosering), zal uw arts controleren of u bijwerkingen heeft.

Indien u uw afspraak voor toediening van DARZALEX mist

Om zeker te zijn dat uw behandeling werkt, is het heel belangrijk dat u naar alle afspraken komt. Maak zo snel mogelijk een nieuwe afspraak indien u er een heeft gemist.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Infusiegerelateerde reacties

Vertel het onmiddellijk uw arts of verpleegkundige indien u een van de volgende verschijnselen van een infusiegerelateerde reactie krijgt tijdens de infusie of in de 3 dagen daarna. Mogelijk moet u andere geneesmiddelen krijgen of moet de infusie worden vertraagd of stopgezet.

Hierbij gaat het om de volgende verschijnselen:

Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- koude rillingen
- zere keel, hoesten
- zich misselijk voelen (misselijkheid)
- braken
- jeukende neus, loopneus of verstopte neus
- kortademig zijn of andere ademhalingsproblemen.

Vaak (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- ongemak op de borst
- duizeligheid of licht gevoel in het hoofd (door lage bloeddruk)
- jeuk
- piepende ademhaling.

Zelden (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 1.000 mensen):

- ernstige allergische reactie, waaronder een gezwollen gezicht, lippen, mond, tong of keel, moeite met slikken of ademen of jeukende uitslag (netelroos). Zie rubriek 2.
- oogpijn
- wazig zien.

Vertel het onmiddellijk uw arts of verpleegkundige indien u een van bovenstaande infusiegerelateerde reacties krijgt.

Andere bijwerkingen

Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- koorts
- zich erg moe voelen
- diarree
- verstopping
- verminderde eetlust
- hoofdpijn
- zenuwbeschadiging die tintelingen, gevoelloosheid of pijn tot gevolg kan hebben
- hoge bloeddruk
- spierkrampen
- gezwollen handen, enkels of voeten
- zich zwak voelen
- rugpijn

- koude rillingen
- longinfectie (pneumonie)
- bronchitis
- infecties van de luchtwegen, zoals neus, bijholtes (sinussen) of keel
- laag aantal rode bloedcellen die zuurstof transporteren in het bloed (bloedarmoede, anemie)
- laag aantal witte bloedcellen die infecties helpen te bestrijden (neutropenie, lymfopenie, leukopenie)
- laag aantal van het type bloedcellen genaamd bloedplaatjes die helpen om het bloed te doen stollen (trombocytopenie)
- ongewoon gevoel in de huid (zoals een tintelend of kriebelend gevoel).

Vaak (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- onregelmatige hartslag (atriumfibrillatie)
- vochtophoping in de longen waardoor u kortademig wordt
- griep
- urineweginfectie
- ernstige infectie door het hele lichaam (sepsis)
- uitdroging
- flauwvallen
- veel suiker in het bloed
- weinig calcium in het bloed
- weinig antilichamen (zogenaamde ‘immunoglobulines’) in het bloed die infecties helpen te bestrijden (hypogammaglobulinemie)
- ontstoken alvleesklier
- een soort herpesvirusinfectie (cytomegalovirusinfectie)
- COVID-19.

Soms (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen):

- ontstoken lever (hepatitis).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

DARZALEX zal worden bewaard in het ziekenhuis.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal geneesmiddelen die niet meer worden gebruikt afvoeren. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is daratumumab. Eén ml concentraat bevat 20 mg daratumumab. Elke injectieflacon met 5 ml concentraat bevat 100 mg daratumumab. Elke injectieflacon met 20 ml concentraat bevat 400 mg daratumumab.
- De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, L-histidinehydrochloride-monohydraat, L-methionine, polysorbaat 20, sorbitol (E420) en water voor injecties (zie 'DARZALEX bevat sorbitol' in rubriek 2).

Hoe ziet DARZALEX eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

DARZALEX is een concentraat voor oplossing voor infusie en is een kleurloze tot gele vloeistof. DARZALEX wordt geleverd in een kartonnen verpakking met 1 glazen injectieflacon. DARZALEX wordt ook geleverd als een startverpakking die 11 injectieflacons bevat: (6 x 5 ml-injectieflacons + 5 x 20 ml-injectieflacons).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Maak de oplossing voor infusie als volgt klaar en ga daarbij aseptisch te werk:

- Bereken de benodigde dosis (mg), het totale benodigde volume (ml) DARZALEX-oplossing en hoeveel DARZALEX injectieflacons er nodig zijn op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt.
- Controleer of de DARZALEX-oplossing kleurloos tot geel is. Gebruik het product niet indien ondoorschijnende deeltjes, verkleuring of andere vreemde deeltjes aanwezig zijn.
- Haal met een aseptische techniek een volume 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie uit de infuuszak/container dat even groot is als het benodigde volume DARZALEX-oplossing.
- Trek de benodigde hoeveelheid DARZALEX-oplossing op en verdun die tot het juiste volume door deze toe te voegen aan de infuuszak/container met 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie. De infuuszakken/containers moeten uit polyvinylchloride (PVC), polypropyleen (PP), polyethyleen (PE) of polyolefinemengsel (PP+PE) vervaardigd zijn. Verdun onder gepaste aseptische omstandigheden. Gooi ongebruikte restanten uit de injectieflacon weg.
- Meng de oplossing door de zak/container voorzichtig om te keren. Niet schudden.
- Doe een visuele inspectie van geneesmiddelen voor parenteraal gebruik om te controleren op vaste deeltjes en verkleuring alvorens toe te dienen. In de verdunde oplossing kunnen hele kleine, doorschijnende tot witte proteïneachtige deeltjes ontstaan, omdat daratumumab een proteïne is. Gebruik de verdunde oplossing niet indien ondoorschijnende deeltjes, verkleuring of vreemde deeltjes zichtbaar zijn.
- Omdat DARZALEX geen conserveermiddel bevat, dienen verdunde oplossingen binnen 15 uur (inclusief de infusietijd) op kamertemperatuur (15 °C-25 °C) en bij kamerlicht te worden toegediend.
- Indien de verdunde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, kan deze voorafgaand aan de toediening maximaal 24 uur worden bewaard in een gekoelde omgeving (2 °C-8 °C) en beschermd tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.
- Dien de verdunde oplossing toe door middel van een intraveneuze infusie met een infusieset uitgerust met een debietregelaar en een steriele, niet-pyrogene inlinefilter met lage eiwitbinding (poriegrootte 0,22 of 0,2 micrometer) van polyethersulfon (PES). Er moeten toedieningssets van polyurethaan (PU), polybutadieen (PBD), PVC, PP of PE worden gebruikt.
- DARZALEX niet toedienen gelijktijdig met andere middelen in dezelfde intraveneuze katheter.
- Ongebruikte hoeveelheden van de infusie-oplossing niet bewaren voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

DARZALEX 1.800 mg oplossing voor injectie daratumumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is DARZALEX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gegeven?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is DARZALEX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is DARZALEX?

DARZALEX is een geneesmiddel dat de werkzame stof daratumumab bevat. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘monoklonale antilichamen’ worden genoemd. Monoklonale antilichamen zijn eiwitten die zijn ontworpen om specifieke doelen in het lichaam te herkennen en zich eraan vast te hechten. Daratumumab is ontworpen om zich aan specifieke afwijkende bloedcellen in uw lichaam te hechten, zodat uw immuunsysteem deze cellen kan vernietigen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

DARZALEX wordt gebruikt bij volwassenen van 18 jaar of ouder die ‘multipel myeloom’, een bepaald soort kanker, hebben. Dit is een kanker in het beenmerg.

DARZALEX wordt ook gebruikt bij volwassenen van 18 jaar of ouder met AL-amyloïdose. Dit is een ziekte van het bloed. Bij AL-amyloïdose maken afwijkende bloedcellen extreem veel abnormale eiwitten. Deze eiwitten komen terecht in verschillende organen. Hierdoor werken deze organen niet goed.

2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Gebruik DARZALEX niet als het bovenstaande op u van toepassing is. Bij twijfel raadpleegt u eerst uw arts of verpleegkundige voordat u DARZALEX krijgt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt.

Infusiegerelateerde reacties

DARZALEX wordt toegediend met een injectie onder uw huid. Hierbij wordt een klein naaldje gebruikt om het geneesmiddel onder uw huid te spuiten. Vóór en na elke injectie krijgt u geneesmiddelen die de kans verkleinen dat u reacties op de injectie krijgt (zie ‘Geneesmiddelen die worden gegeven tijdens de behandeling met DARZALEX’, in rubriek 3). De grootste kans op deze

reacties is bij de eerste injectie. De meeste reacties treden op op de dag van de injectie. Als u eenmaal een reactie op de injectie (een infusiegerelateerde reactie) heeft gehad, is er minder kans dat dit nog eens gebeurt. Er kunnen echter ook vertraagde reacties optreden, tot 3-4 dagen na de injectie. Het kan zijn dat uw arts besluit om DARZALEX niet meer te gebruiken als u een sterke reactie heeft na de injectie.

In sommige gevallen kunt u een ernstige allergische reactie krijgen, bijvoorbeeld een gezwollen gezicht, lippen, mond, tong of keel, moeite met slikken of ademen of een jeukende uitslag (netelroos). Zie rubriek 4.

Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u een van de infusiegerelateerde reacties krijgt of klachten die daarmee te maken hebben. Deze staan opgesomd bovenaan in rubriek 4. Als u infusiegerelateerde reacties krijgt, heeft u misschien andere geneesmiddelen nodig om uw verschijnselen te behandelen, of misschien moeten de injecties worden gestopt. Als deze reacties weggaan of beter worden, kan weer met de injecties worden begonnen.

Verlaagd aantal bloedcellen

Het aantal witte bloedcellen (die helpen infecties tegen te gaan) en het aantal bloedplaatjes (die het bloed helpen stollen) kunnen door DARZALEX worden verlaagd. Neem contact op met uw zorgverlener als u verschijnselen van een infectie krijgt - zoals koorts. Doe dit ook als u verschijnselen krijgt van minder bloedplaatjes - zoals blauwe plekken of bloedingen.

Bloedtransfusies

Indien u een bloedtransfusie nodig heeft, wordt er eerst een bloedonderzoek gedaan om uw bloedtype te bepalen. DARZALEX kan de resultaten van dit bloedonderzoek beïnvloeden. Vertel de persoon die het onderzoek doet dat u DARZALEX gebruikt.

Hepatitis B

Vertel het uw arts als u ooit een hepatitis B-infectie heeft gehad of die nu zou kunnen hebben. Dit is omdat DARZALEX ervoor zou kunnen zorgen dat het hepatitis B-virus weer actief wordt. Uw arts zal u voor, tijdens en nog enige tijd na de behandeling met DARZALEX op tekenen van deze infectie controleren. Vertel het uw arts onmiddellijk als u last heeft van erger wordende vermoeidheid, of als uw huid of het wit van uw ogen geel wordt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef DARZALEX niet aan kinderen of jongeren die nog geen 18 jaar zijn. De reden daarvoor is dat niet bekend is welke gevolgen het geneesmiddel bij hen zou hebben.

Gebruikt u naast DARZALEX nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast DARZALEX nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen en voor kruidenmiddelen.

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt.

Breng uw arts of verpleegkundige onmiddellijk op de hoogte indien u tijdens de behandeling met dit geneesmiddel zwanger wordt. U en uw arts zullen beslissen of het voordeel van het geneesmiddel groter is dan het risico voor uw baby.

Anticonceptie

Vrouwen die DARZALEX krijgen, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na de behandeling.

Borstvoeding

U zult samen met uw arts beslissen of het voordeel van borstvoeding groter is dan het risico voor uw baby. De reden daarvoor is dat het geneesmiddel in de moedermelk terecht kan komen. Het is niet bekend welke gevolgen dit kan hebben voor de baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt moe zijn na de toediening van DARZALEX wat invloed kan hebben op uw rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

DARZALEX oplossing voor subcutane injectie bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per 15 ml; dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

DARZALEX oplossing voor subcutane injectie bevat sorbitol

Sorbitol is een bron van fructose. Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt of als bij u erfelijke fructose-intolerantie is vastgesteld (een zeldzame erfelijke aandoening waarbij een persoon fructose niet kan afbreken), neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt.

3. Hoe wordt dit middel gegeven?

Hoeveel wordt er gegeven?

De dosis van DARZALEX oplossing voor subcutane injectie is 1.800 mg.

DARZALEX kan alleen worden gegeven of samen met andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van multipel myeloom. Het kan ook samen worden gegeven met andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van AL-amyloïdose.

DARZALEX wordt gewoonlijk als volgt gegeven:

- eenmaal per week in de eerste 8 weken
- daarna eenmaal in de 2 weken gedurende 16 weken
- daarna eenmaal in de 4 weken zolang uw toestand niet verslechtert.

Als DARZALEX samen met andere geneesmiddelen wordt gegeven, kan uw arts de tijd tussen doses veranderen en ook het aantal behandelingen dat u zult krijgen.

Hoe wordt het geneesmiddel gegeven?

Een arts of verpleegkundige zal DARZALEX bij u toedienen met een injectie onder uw huid (subcutane injectie). Dit duurt ongeveer 3 tot 5 minuten. U krijgt de injectie in uw buik, niet in andere delen van uw lichaam. De injectie krijgt u niet op plekken van de buik waar uw huid rood, gekneusd, gevoelig of hard is of waar een litteken zit.

Als u pijn voelt tijdens de injectie, zal de arts of de verpleegkundige de injectie onderbreken. Dan krijgt u de rest van de injectie op een andere plaats in uw buik.

Geneesmiddelen die worden gegeven tijdens de behandeling met DARZALEX

Mogelijk krijgt u geneesmiddelen om de kans op het krijgen van gordelroos te verlagen.

Voorafgaand aan elke injectie met DARZALEX krijgt u geneesmiddelen om de kans op reacties op de injectie te helpen verlagen. Deze medicatie kan bestaan uit:

- geneesmiddelen tegen een allergische reactie (antihistaminica)
- geneesmiddelen tegen ontsteking (corticosteroiden)
- geneesmiddelen tegen koorts (zoals paracetamol).

Na elke injectie met DARZALEX krijgt u geneesmiddelen (zoals corticosteroiden) om de kans op reacties op de injectie te verlagen.

Mensen met ademhalingsproblemen

Indien u ademhalingsproblemen heeft, zoals astma of chronische obstructieve longziekte (COPD), krijgt u geneesmiddelen om te inhaleren. Dit is om uw ademhalingsproblemen te verhelpen:

- geneesmiddelen die helpen om de luchtwegen open te houden (bronchodilatoren)
- geneesmiddelen om de zwelling en de irritatie in uw longen te verminderen (corticosteroiden).

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Dit geneesmiddel wordt toegediend door uw arts of verpleegkundige. In het onwaarschijnlijke geval dat u te veel medicatie krijgt toegediend (een overdosering), zal uw arts controleren of u bijwerkingen heeft.

Indien u uw afspraak voor toediening van DARZALEX mist

Om zeker te zijn dat uw behandeling werkt, is het heel belangrijk dat u naar alle afspraken komt. Maak zo snel mogelijk een nieuwe afspraak als u er een heeft gemist.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Infusiegerelateerde reacties

Vertel het onmiddellijk uw arts of verpleegkundige indien u een van de volgende verschijnselen krijgt binnen 3-4 dagen na de injectie. Misschien heeft u andere geneesmiddelen nodig. Of misschien wordt de injectie onderbroken of stopgezet.

Hierbij gaat het om de volgende verschijnselen:

Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- koude rillingen
- zere keel, hoesten
- zich misselijk voelen (misselijkheid)
- braken
- jeukende neus, loopneus of verstopte neus
- kortademig zijn of andere ademhalingsproblemen.

Vaak (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- ongemak op de borst
- duizeligheid of licht gevoel in het hoofd (door lage bloeddruk)
- jeuk
- piepende ademhaling.

Zelden (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 1.000 mensen):

- ernstige allergische reactie, waaronder een gezwollen gezicht, lippen, mond, tong of keel, moeite met slikken of ademen of jeukende uitslag (netelroos). Zie rubriek 2.
- oogpijn
- wazig zien.

Vertel het onmiddellijk uw arts of verpleegkundige indien u een van bovenstaande reacties op de injectie krijgt.

Reacties op de injectieplaats

Met DARZALEX oplossing voor subcutane injectie kunnen huidreacties optreden op of vlakbij de plaats van de injectie. Dit kan een reactie zijn op de injectie. Deze reacties komen vaak voor (ze

kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen). U kunt op de plaats van de injectie deze verschijnselen krijgen: roodheid van de huid, jeuk, zwelling, pijn, blauwe plekken, huiduitslag, bloeding.

Andere bijwerkingen

Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- koorts
- zich erg moe voelen
- diarree
- verstopping
- verminderde eetlust
- problemen met slapen
- hoofdpijn
- zenuwbeschadiging die tintelingen, gevoelloosheid of pijn tot gevolg kan hebben
- huiduitslag
- spierkrampen
- pijn in uw gewrichten
- gezwollen handen, enkels of voeten
- zich zwak voelen
- rugpijn
- longinfectie (pneumonie)
- bronchitis
- infecties van de luchtwegen, zoals neus, bijholtes (sinussen) of keel
- laag aantal rode bloedcellen die zuurstof transporteren in het bloed (bloedarmoede, anemie)
- laag aantal witte bloedcellen die infecties helpen te bestrijden (neutropenie, lymfopenie, leukopenie)
- laag aantal van het type bloedcellen genaamd bloedplaatjes die helpen om het bloed te doen stollen (trombocytopenie).

Vaak (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- onregelmatige hartslag (atriumfibrillatie)
- vochtophoping in de longen waardoor u kortademig wordt
- urineweginfectie
- ernstige infectie door het hele lichaam (sepsis)
- uitdroging
- veel suiker in het bloed
- weinig calcium in het bloed
- weinig antilichamen (zogenaamde 'immunoglobulines') in het bloed die infecties helpen te bestrijden (hypogammaglobulinemie)
- duizeligheid
- flauwvallen
- pijn in uw borstspieren
- griep
- koude rillingen
- jeuk
- ongewoon gevoel in de huid (zoals een tintelend of kriebelend gevoel)
- ontstoken alvleesklier
- hoge bloeddruk
- COVID-19.

Soms (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen):

- ontstoken lever (hepatitis)
- een soort herpesvirusinfectie (cytomegalovirusinfectie).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

DARZALEX oplossing voor subcutane injectie zal worden bewaard in het ziekenhuis.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal geneesmiddelen die niet meer worden gebruikt afvoeren. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is daratumumab. Eén ml van de oplossing bevat 120 mg daratumumab. Eén injectieflacon met 15 ml oplossing voor injectie bevat 1.800 mg daratumumab.
- De andere stoffen in dit middel zijn recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20), L-histidine, L-histidinehydrochloride-monohydraat, L-methionine, polysorbaat 20, sorbitol (E420) en water voor injecties (zie 'DARZALEX bevat natrium en sorbitol' in rubriek 2).

Hoe ziet DARZALEX eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

DARZALEX oplossing voor subcutane injectie is een kleurloze tot gele vloeistof.

DARZALEX oplossing voor subcutane injectie wordt geleverd in een kartonnen verpakking met 1 glazen injectieflacon met 1 dosis.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

Fabrikant

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

NL-2333 CB Leiden

Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg: DARZALEX oplossing voor subcutane injectie dient te worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Om medicatiefouten te voorkomen is het belangrijk om de etiketten op de injectieflacons te controleren om er zeker van te zijn dat de juiste formulering (intraveneuze of subcutane formulering) en de juiste dosis worden gegeven aan de patiënt zoals voorgeschreven. DARZALEX oplossing voor injectie dient uitsluitend via subcutane injectie te worden gegeven, in de gespecificeerde dosis. DARZALEX subcutane formulering is niet bedoeld voor intraveneuze toediening.

DARZALEX oplossing voor subcutane injectie is uitsluitend voor eenmalig gebruik en is klaar voor gebruik.

- DARZALEX oplossing voor subcutane injectie is verenigbaar met spuiten van polypropyleen of van polyethyleen, met sets voor subcutane infusie van polypropyleen, polyethyleen of polyvinylchloride (PVC), en met transfer- en injectienaalden van roestvrij staal.
- DARZALEX oplossing voor subcutane injectie dient een heldere tot opaalachtige en kleurloze tot gele oplossing te zijn. Niet gebruiken als er opake deeltjes, verkleuring of andere vreemde deeltjes aanwezig zijn.
- Haal de injectieflacon met DARZALEX oplossing voor subcutane injectie uit de gekoelde opslagruimte (2 °C-8 °C) en laat deze op kamertemperatuur komen (15 °C-30 °C). De onaangeprikte injectieflacon mag maximaal 24 uur bewaard worden bij kamertemperatuur in omgevingslicht in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Niet blootstellen aan direct zonlicht. Niet schudden.
- Maak de doseerspuit klaar onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.
- Plaats de hypodermische injectienaald of de subcutane infusieset vlak voor toediening op de spuit om verstopping van de naald te voorkomen.

Bewaren van de klaargemaakte spuit

- Indien de spuit met DARZALEX niet onmiddellijk wordt gebruikt, bewaar de oplossing van DARZALEX dan gekoeld gedurende maximaal 24 uur, gevolgd door maximaal 12 uur bij 15 °C-25 °C en in omgevingslicht. Laat de oplossing voor toediening op kamertemperatuur komen indien deze bewaard werd in de koelkast.

Toediening

- Injecteer 15 ml DARZALEX oplossing voor subcutane injectie in ongeveer 3-5 minuten in het subcutane weefsel van het abdomen, ongeveer 7,5 cm rechts of links van de navel. Injecteer DARZALEX oplossing voor subcutane injectie niet op andere plaatsen van het lichaam, aangezien daarover geen gegevens beschikbaar zijn.
- Bij opeenvolgende injecties dient de injectieplaats afgewisseld te worden.
- DARZALEX oplossing voor subcutane injectie mag nooit worden geïnjecteerd in gebieden waar de huid rood, gekneusd, gevoelig of hard is of in gebieden met een litteken.
- Onderbreek of vertraag de afgifte als de patiënt pijn ervaart. In het geval dat de pijn niet wordt verlicht door de injectie te vertragen, kan voor afgifte van de resterende dosis een tweede injectieplaats worden gekozen aan de andere kant van het abdomen.
- Dien tijdens behandeling met DARZALEX oplossing voor subcutane injectie geen andere geneesmiddelen voor subcutaan gebruik toe op dezelfde plaats als DARZALEX.
- Ongebruikte hoeveelheden van het geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.