

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMBRUVICA 140 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg ibrutynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka).

Biała, nieprzezroczysta kapsułka twarda, o długości 22 mm, z czarnym nadrukiem „ibr 140 mg”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma, MCL*).

Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, lub obinutuzumabem, lub wenetoklaksem, jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia, CLL*) (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii. Produkt leczniczy IMBRUVICA w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z WM.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

MCL

Zalecana dawka w leczeniu MCL to 560 mg (cztery kapsułki) raz na dobę.

CLL i WM

Zalecana dawka w leczeniu CLL i WM w monoterapii jak i w terapii skojarzonej to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę (szczegóły dotyczące schematu terapii skojarzonej, patrz punkt 5.1).

Leczenie produktem IMBRUVICA należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta. W skojarzeniu z wenetoklaksem w leczeniu CLL, produkt IMBRUVICA

należy podawać jako pojedynczy lek przez 3 cykle (1 cykl trwa 28 dni), a następnie przez 12 cykli produkt IMBRUVICA z wenetoklaksem. Pełne informacje na temat dawkowania wenetoklaksu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) wenetoklaksu.

Podczas podawania produktu leczniczego IMBRUVICA w skojarzeniu z terapią anti-CD20, zaleca się podawanie produktu leczniczego IMBRUVICA przed terapią anti-CD20, gdy jest podawana tego samego dnia.

Dostosowanie dawki

Umiarkowane i silne inhibitory CYP3A4 zwiększają ekspozycję na ibrutinib (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Należy zmniejszyć dawkę ibrutinibu do 280 mg raz na dobę (dwie kapsułki) w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4.

Należy zmniejszyć dawkę ibrutinibu do 140 mg raz na dobę (jedna kapsułka) lub wstrzymać podawanie na okres do 7 dni w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4.

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego IMBRUVICA w razie nowego wystąpienia lub nasilenia: niewydolności serca stopnia 2., zaburzeń rytmu serca stopnia 3., toksyczności niehematologicznych stopnia $\geq 3.$, neutropenii stopnia 3. lub większego, z zakażeniem lub gorączką, lub toksyczności hematologicznych stopnia 4. Gdy objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub ustąpią, można wznowić leczenie produktem IMBRUVICA w zalecanej dawce zgodnie z poniższymi tabelami.

Zalecane modyfikacje dawki dla zdarzeń niekardiologicznych przedstawiono poniżej:

Zdarzenia	Wystąpienie toksyczności	MCL modyfikacja dawki po ustąpieniu	CLL/WM modyfikacja dawki po ustąpieniu
Toksyczność niehematologiczna stopnia 3. lub 4.	Pierwsze*	wznowić leczenie w dawce 560 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę
Neutropenia stopnia 3. lub 4. z zakażeniem lub gorączką	Drugie	wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę
	Trzecie	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 140 mg na dobę
Toksyczność hematologiczna stopnia 4.	Czwarte	odstawić produkt IMBRUVICA	odstawić produkt IMBRUVICA

* Podczas wznowiania leczenia należy ponownie rozpocząć je od tej samej lub mniejszej dawki w oparciu o ocenę korzyści i ryzyka. W przypadku ponownego wystąpienia toksyczności należy zmniejszyć dawkę dobową o 140 mg.

Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia zdarzeń związanych z niewydolnością serca lub zaburzeniami rytmu serca opisano poniżej:

Zdarzenia	Wystąpienie toksyczności	MCL modyfikacja dawki po ustąpieniu	CLL/WM modyfikacja dawki po ustąpieniu
Niewydolność serca stopnia 2.	Pierwsze	wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę
	Drugie	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 140 mg na dobę
	Trzecie	odstawić produkt IMBRUVICA	

Zaburzenia rytmu serca stopnia 3.	Pierwsze	wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę [†]	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę [†]
	Drugie	odstawić produkt IMBRUVICA	
Niewydolność serca stopnia 3. lub 4. Zaburzenia rytmu serca stopnia 4.	Pierwsze	odstawić produkt IMBRUVICA	

[†] Oceń bilans korzyści do ryzyka przed wznowieniem leczenia.

Pominięcie dawki

W razie pominięcia przyjęcia dawki w zaplanowanym czasie, należy przyjąć ją niezwłocznie tego samego dnia i kontynuować przyjmowanie następnego dnia, według dotychczasowego schematu. Nie należy przyjmować dodatkowych kapsułek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne grupy

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono szczególnych badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W badaniach klinicznych produktu IMBRUVICA leczono pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy niż 30 ml/min). Należy utrzymywać nawodnienie i okresowo monitorować stężenie kreatyniny w surowicy. Produkt leczniczy IMBRUVICA można podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) tylko, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem i należy dokładnie obserwować pacjentów, w celu wykrycia objawów toksyczności. Brak danych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Ibrutynib jest metabolizowany w wątrobie. W badaniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dane wykazały zwiększenie ekspozycji na ibrutynib (patrz punkt 5.2). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh), zalecaną dawką jest 280 mg na dobę (dwie kapsułki). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh), zalecaną dawką jest 140 mg na dobę (jedna kapsułka). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności produktu IMBRUVICA i w razie potrzeby, zastosować się do wytycznych modyfikacji dawki. Nie zaleca się podawania produktu IMBRUVICA pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh).

Ciężkie choroby serca

Do badań klinicznych produktu IMBRUVICA nie włączano pacjentów z ciężką chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu IMBRUVICA u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat, ponieważ nie ustalono skuteczności. Obecnie dostępne dane u pacjentów z dojrzałym chłoniakiem nieziarniczym z komórek B zostały opisane w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Produkt leczniczy IMBRUVICA należy podawać doustnie raz na dobę, popijając szklanką wody, o tej samej porze każdego dnia. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą i nie należy ich otwierać, łamać ani żuć. Nie wolno przyjmować produktu leczniczego IMBRUVICA razem z sokiem grejpfrutowym lub gorzkimi pomarańczami (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zdarzenia związane z krwawieniem

Zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA, zarówno z małopłytkowością jak i bez małopłytkowości. Obejmowały one niewielkie zdarzenia krwotoczne, takie jak: uraz, krwawienie z nosa i wybroczyny; i duże zdarzenia krwotoczne, niektóre ze skutkiem śmiertelnym, obejmujące krwawienie z żołądka lub jelit, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwiomocz.

Nie należy stosować warfaryny ani innych antagonistów witaminy K jednocześnie z produktem IMBRUVICA.

Stosowanie leków przeciwzakrzepowych lub produktów leczniczych hamujących czynność płytek krwi (leki przeciwplatekcyjne) jednocześnie z produktem IMBRUVICA zwiększa ryzyko poważnych krwawień. Większe ryzyko poważnych krwawień obserwowano w przypadku leków przeciwzakrzepowych, niż w przypadku leków przeciwplatekcyjnych. Należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego lub przeciwplatekcyjnego podczas jednoczesnego stosowania z produktem IMBRUVICA. Należy obserwować objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawienia.

Należy unikać stosowania suplementów takich jak olej rybi i witamina E.

Należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego IMBRUVICA przez co najmniej 3 do 7 dni przed i po zabiegu chirurgicznym, w zależności od rodzaju zabiegu i ryzyka krwawienia. Mechanizm zdarzeń krwotocznych nie został w pełni poznany. Nie badano pacjentów z wrodzoną skazą krwotoczną.

Leukostaza

Stwierdzono kilka przypadków leukostazy u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA. Duża liczba krążących limfocytów (>400 000/ μ l) może powodować zwiększone ryzyko. Należy rozważyć czasowe wstrzymanie podawania produktu IMBRUVICA. Należy dokładnie obserwować pacjentów. W razie potrzeby zastosować leczenie wspomagające, obejmujące nawodnienie i (lub) leczenie cytoredukcyjne.

Pęknięcie śledziony

Zgłaszano przypadki pęknięcia śledziony po przerwaniu terapii produktem leczniczym IMBRUVICA. Stan choroby i wielkość śledziony należy dokładnie monitorować (np. badaniem klinicznym, USG), gdy terapia produktem leczniczym IMBRUVICA zostanie przerwana lub zakończona. Pacjenci, u których wystąpią bóle lewego górnego odcinka jamy brzusznej lub barku powinni zostać zbadani i należy rozważyć możliwość pęknięcia śledziony.

Zakażenia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano zakażenia (w tym posocznicę, posocznicę neutropeniczną, zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze). Niektóre z tych zakażeń skutkowały hospitalizacją i śmiercią. U większości pacjentów z zakażeniami prowadzącymi do zgonu stwierdzono neutropenię. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia gorączki, nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby, neutropenii i zakażeń, i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwnieinfekcyjne. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych należy rozważyć profilaktykę, wg. standardów postępowania.

Po zastosowaniu ibrutynibu zgłaszano przypadki inwazyjnych zakażeń grzybiczych, w tym zakażeń *Aspergillus*, *Cryptococcus* i *Pneumocystis jiroveci*. Zgłoszone przypadki inwazyjnych zakażeń grzybiczych wiązały się ze skutkami śmiertelnymi.

Zgłaszano przypadki postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), w tym zakończone zgonem po stosowaniu ibrutynibu podczas wcześniejszej lub jednoczesnej terapii immunosupresyjnej. W diagnozie różnicowej należy rozważyć możliwość wystąpienia PML u pacjentów z nowymi neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi, lub nasileniem istniejących. W razie podejrzenia PML należy wykonać odpowiednie badania i przerwać leczenie, do czasu wykluczenia PML. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy rozważyć konsultację neurologiczną oraz przeprowadzenie badań diagnostycznych w kierunku PML, w tym obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, najlepiej z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC oraz powtórne badania neurologiczne.

Zdarzenia dotyczące wątroby

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA występowały przypadki działania toksycznego na wątrobę, reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz przypadki wirusowego zapalenia wątroby typu E, które mogą być przewlekłe. U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA występowała niewydolność wątroby, w tym zdarzenia zakończone zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA należy ocenić czynność wątroby i stan wirusowego zapalenia wątroby. W trakcie leczenia pacjenci powinni być okresowo monitorowani w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby. W zależności od wskazań klinicznych, należy wykonać badania wirerii i badania serologiczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, zgodnie z lokalnymi wytycznymi medycznymi. W przypadku pacjentów, u których zdiagnozowano zdarzenia dotyczące wątroby, należy rozważyć konsultację z ekspertem w dziedzinie chorób wątroby w celu podjęcia odpowiedniego postępowania.

Cytopenie

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano, związane z leczeniem, cytopenie stopnia 3. lub 4. (neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość). Należy badać morfologię krwi raz w miesiącu.

Śródmiąższowa choroba płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc. Należy obserwować pacjentów czy nie występują objawy płucne, wskazujące na śródmiąższową chorobę płuc. W razie wystąpienia objawów należy przerwać stosowanie produktu IMBRUVICA i zastosować odpowiednie leczenie śródmiąższowej choroby płuc. Jeśli objawy będą utrzymywać się należy ocenić ryzyko i korzyści terapii produktem IMBRUVICA i zastosować zalecenia dotyczące modyfikacji dawki.

Zaburzenia rytmu serca i niewydolność serca

U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA występowały zakończone zgonem i ciężkie zaburzenia rytmu serca oraz niewydolność serca. Pacjenci w zaawansowanym wieku, w stanie sprawności ≥ 2 wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) lub ze współistniejącymi chorobami serca mogą być bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia zdarzeń, w tym nagłych zdarzeń sercowych ze skutkiem śmiertelnym. Stwierdzano migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, tachyarytmię komorową oraz niewydolność serca szczególnie u pacjentów z ostrymi zakażeniami lub z czynnikami ryzyka sercowego, takimi jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i zaburzenia rytmu serca w wywiadzie.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego IMBRUVICA należy przeprowadzić odpowiednią ocenę kliniczną wywiadu i czynności serca. Pacjenci powinni być uważnie monitorowani w trakcie leczenia, w celu wykrycia objawów klinicznego pogorszenia czynności serca i powinni być prowadzeni klinicznie. U pacjentów, u których istnieją zagrożenia sercowo-naczyniowe, należy rozważyć dalszą ocenę (np. EKG, echokardiogram), jeśli jest to wskazane.

U pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowych, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA należy starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka; można rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia.

U pacjentów, u których wystąpią objawy przedmiotowe i (lub) podmiotowe tachyarytmii komorowej, należy czasowo odstawić produkt leczniczy IMBRUVICA i dokonać dokładnej oceny klinicznej korzyści do ryzyka przed ewentualnym wznowieniem leczenia.

U pacjentów z wcześniej występującym migotaniem przedsionków, wymagających leczenia przeciwzakrzepowego, należy rozważyć alternatywne leczenie do produktu IMBRUVICA. U pacjentów, u których wystąpi migotanie przedsionków podczas terapii produktem IMBRUVICA, należy dokonać szczegółowej oceny ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. U pacjentów z wysokim ryzykiem oraz gdy nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia do produktu IMBRUVICA, należy rozważyć dokładnie kontrolowane leczenie przeciwzakrzepowe.

Pacjenci powinni być monitorowani w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca podczas stosowania produktu leczniczego IMBRUVICA. W niektórych z tych przypadków niewydolność serca ustąpiła lub uległa poprawie po odstawieniu produktu leczniczego IMBRUVICA lub zmniejszeniu dawki.

Incydenty naczyniowo-mózgowe

U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA zgłaszano występowanie incydentów naczyniowo-mózgowych, przemijających napadów niedokrwiennych mózgu i udaru niedokrwiennego, w tym także zakończonych zgonem, z jednoczesnym migotaniem przedsionków i (lub) nadciśnieniem tętniczym oraz bez nich. Wśród przypadków ze zgłoszonym opóźnieniem, od czasu rozpoczęcia leczenia produktem IMBRUVICA do wystąpienia niedokrwiennych zmian naczyniowych w ośrodkowym układzie nerwowym w większości przypadków upływało kilka miesięcy (ponad 1 miesiąc w 78% i ponad 6 miesięcy w 44% przypadków), co podkreśla konieczność regularnego kontrolowania stanu pacjentów (patrz punkt 4.4 „Zaburzenia rytmu serca” i „Nadciśnienie” i punkt 4.8).

Zespół rozpadu guza

Podczas leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano występowanie zespołu rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS). Pacjentom z dużym obciążeniem nowotworem przed leczeniem zagraża wystąpienie zespołu rozpadu guza. Należy dokładnie obserwować pacjentów i stosować odpowiednie środki ostrożności.

Rak skóry niebędący czerniakiem

Raki skóry niebędące czerniakiem zgłaszano częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA niż u pacjentów otrzymujących komparatory w zbiorczych porównawczych randomizowanych badaniach fazy 3. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia raka skóry niebędącego czerniakiem.

Nadciśnienie

U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA stwierdzano nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.8). Należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze u pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA i jeśli zajdzie taka potrzeba, włączyć lub dostosować leczenie przeciwnadciśnieniowe w trakcie terapii produktem IMBRUVICA.

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (ang. *Haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH)

U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA zgłaszano przypadki HLH (w tym przypadki śmiertelne). Limfohistiocytoza hemofagocytarna jest zagrażającym życiu zespołem patologicznej aktywacji immunologicznej, charakteryzującym się objawami klinicznymi i objawami skrajnego uogólnionego stanu zapalnego. Limfohistiocytoza hemofagocytarna charakteryzuje się gorączką, hepatosplenomegalią, hipertriglicerydemią, wysokim stężeniem ferrytyny w surowicy i cytopeniami. Pacjenci powinni być informowani o objawach HLH. Pacjenci, u których występują wczesne objawy

patologicznej aktywacji immunologicznej, powinni być natychmiast poddani ocenie klinicznej i należy rozważyć rozpoznanie HLH.

Interakcje lekowe

Jednoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 z produktem leczniczym IMBRUVICA może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na ibrutynib, a tym samym zwiększyć ryzyko wystąpienia toksyczności. Jednakże, jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na produkt IMBRUVICA, a w konsekwencji do braku skuteczności leczenia. Należy unikać, jeśli tylko to możliwe, jednoczesnego stosowania produktu IMBRUVICA z silnymi inhibitorami CYP3A4 i silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4, a jednoczesne stosowanie należy rozważyć jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają znacznie nad ryzykiem. Należy uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności produktu IMBRUVICA, jeśli musi być zastosowany inhibitor CYP3A4 (patrz punkty 4.2 i 4.5). W przypadku konieczności stosowania induktora CYP3A4, należy uważnie monitorować pacjentów w celu wykrycia utraty skuteczności produktu leczniczego IMBRUVICA.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas stosowania produktu IMBRUVICA (patrz punkt 4.6).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) i jest zasadniczo wolna od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ibrutynib jest metabolizowany głównie przy udziale enzymu cytochromu P450 3A4 (CYP3A4).

Substancje, które mogą zwiększać stężenie ibrutynibu w osoczu

Jednoczesne stosowanie produktu IMBRUVICA i produktów leczniczych, które są silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 może zwiększać ekspozycję na ibrutynib i należy unikać podawania silnych inhibitorów CYP3A4.

Silne inhibitory CYP3A4

Jednoczesne podawanie ketokonazolu, bardzo silnego inhibitora CYP3A4, u 18 zdrowych osób będących na czczo, zwiększało ekspozycję (C_{max} i AUC) ibrutynibu o, odpowiednio, 29- i 24-razy. Symulacje z zastosowaniem warunków na czczo sugerują, że silny inhibitor CYP3A4, klarytromycyna, może zwiększać AUC ibrutynibu o 14 razy. U pacjentów z nowotworami B-komórkowymi, przyjmujących produkt leczniczy IMBRUVICA z jedzeniem, jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP3A4, worykonazolu, powodowało zwiększenie C_{max} o 6,7-razy a AUC o 5,7-razy. Należy unikać stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazol, indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, klarytromycyna, telitromycyna, itrakonazol, nefazodon, kobicystat, worykonazol i posakonazol). Jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem i istnieje konieczność zastosowania silnych inhibitorów CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę produktu IMBRUVICA do 140 mg (jedna kapsułka) na czas stosowania inhibitora lub odstawić produkt IMBRUVICA czasowo (na 7 dni lub mniej). Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności i przestrzegać, w razie potrzeby, wytycznych modyfikacji dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4

U pacjentów z nowotworami B-komórkowymi, przyjmujących produkt leczniczy IMBRUVICA z jedzeniem, jednoczesne podawanie erytromycyny, inhibitora CYP3A4, powodowało zwiększenie C_{max} o 3,4-razy, a AUC o 3,0-razy. Jeśli istnieje konieczność zastosowania umiarkowanego inhibitora CYP3A4 (np. flukonazol, erytromycyna, amprenawir, aprepitant, atazanawir, cyprofloksacyna, kryzotynib, diltiazem, fosamprenawir, imatynib, werapamil, amiodaron lub dronedaron), należy zmniejszyć dawkę produktu IMBRUVICA do 280 mg (dwie kapsułki) w trakcie stosowania inhibitora. Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności i przestrzegać wytycznych modyfikacji dawki, w razie potrzeby (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Łagodne inhibitory CYP3A4

Symulacje z zastosowaniem warunków na czczo sugerują, że łagodne inhibitory CYP3A4, azytromycyna i fluwoksamina, mogą zwiększać AUC ibrutynibu o <2 razy. Skojarzenie z łagodnymi inhibitorami nie wymaga zmiany dawkowania. Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności i w razie potrzeby, przestrzegać wytycznych modyfikacji dawki.

Jednocześnie podawany sok grejpfrutowy, zawierający inhibitory CYP3A4, u ośmiu zdrowych osób, zwiększał ekspozycję (C_{max} i AUC) ibrutynibu o około odpowiednio 4- i 2-razy. Należy unikać spożycia grejpfrutów i gorzkich pomarańczy podczas leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA, ponieważ zawierają one umiarkowane inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.2).

Substancje, które mogą zmniejszać stężenie ibrutynibu w osoczu

Podawanie produktu leczniczego IMBRUVICA z induktorami CYP3A4 może zmniejszać stężenie ibrutynibu w osoczu.

Jednoczesne podawanie ryfampicyny na czczo, silnego CYP3A4 induktora, u 18 zdrowych osób, zmniejszało ekspozycję (C_{max} i AUC) na ibrutynib o, odpowiednio, 92 i 90%. Jednoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A4 (np. karbamazepina, ryfampicyna, fenytoina) jest przeciwwskazane. W trakcie leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA nie należy stosować preparatów zawierających ziele dziurawca, gdyż mogą one zmniejszyć skuteczność terapii. Należy rozważyć zastosowanie innych leków z mniejszą indukcją CYP3A4. Jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem i wymagane jest leczenie silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A4, należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia braku skuteczności leczenia (patrz punkt 4.3 i 4.4). Łagodne induktory mogą być stosowane jednocześnie z produktem IMBRUVICA, jednakże należy obserwować pacjentów w celu wykrycia utraty skuteczności.

Rozpuszczalność ibrutynibu jest zależna od pH, z mniejszą rozpuszczalnością w wyższym pH. Stwierdzano mniejsze C_{max} u zdrowych osób, które przyjęły na czczo pojedynczą dawkę 560 mg ibrutynibu po przyjmowaniu 40 mg omeprazolu raz na dobę przez 5 dni (patrz punkt 5.2). Nie ma dowodów, by mniejsze C_{max} miało znaczenie kliniczne, a produkty lecznicze podwyższające pH żołądka (np. inhibitory pompy protonowej) stosowano bez ograniczeń w podstawowych badaniach klinicznych.

Leki, których stężenia w osoczu mogą zmieniać się pod wpływem ibrutynibu

Ibrutynib jest inhibitorem P-gp i białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP) w warunkach *in vitro*. W związku z brakiem dostępnych danych klinicznych dotyczących tej interakcji, nie można wykluczyć hamowania jelitowego P-gp i BCRP po podaniu terapeutycznej dawki ibrutynibu. By zminimalizować możliwe interakcje w przewodzie pokarmowym, doustne substraty P-gp lub BCRP z wąskim indeksem terapeutycznym, takie jak digoksyna czy metotreksat, należy przyjmować co najmniej 6 godzin przed lub po przyjęciu produktu leczniczego IMBRUVICA. Ibrutynib może także hamować BCRP w wątrobie i zwiększać ekspozycję na takie produkty lecznicze, jak rozuwastatyna, które podlegają aktywnemu usuwaniu z komórek wątrobowych przy udziale BCRP.

W badaniach ibrutynibu (420 mg) w skojarzeniu z wenetoklaksem (400 mg), u pacjentów z CLL obserwowano zwiększenie ekspozycji na wenetoklaks (około 1,8-krotne na podstawie AUC) w porównaniu z danymi dotyczącymi wenetoklaksu w monoterapii.

W badaniu interakcji u pacjentów z nowotworami komórek B pojedyncza dawka 560 mg ibrutynibu nie miała klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na midazolam, substrat CYP3A4. W tym samym badaniu, 2 tygodnie leczenia ibrutynibem w dawce 560 mg na dobę nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu i lewonorgestrelu), midazolamu - substratu CYP3A4, ani bupropionu - substratu CYP2B6.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym – antykoncepcja kobiet

Na podstawie badań na zwierzętach, stwierdzono, że produkt leczniczy IMBRUVICA może być szkodliwy dla płodu, gdy jest podawany kobietom w ciąży. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania produktu IMBRUVICA i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia. Dlatego też, kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas stosowania produktu IMBRUVICA i przez okres trzech miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Nie należy stosować produktu leczniczego IMBRUVICA podczas ciąży. Brak danych dotyczących stosowania produktu IMBRUVICA u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozród (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ibrutinib lub jego metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionych piersią dzieci. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem IMBRUVICA.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na płodność lub zdolności rozrodcze u samców i samic szczurów po stosowaniu maksymalnych dawek 100 mg/kg mc./dobę (dawka równoważna u ludzi [Human Equivalent Dose, HED] 16 mg/kg mc./dobę) (patrz punkt 5.3). Brak danych dotyczących wpływu ibrutinibu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt IMBRUVICA wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

U niektórych pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMBRUVICA zgłaszano zmęczenie, zawroty głowy i astenię i należy wziąć to pod uwagę podczas oceny zdolności pacjentów do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były biegunka, neutropenia, bóle mięśniowo-szkieletowe, krwotok (np. siniaki), wysypka, nudności, trombocytopenia, ból stawów i zakażenia górnych dróg oddechowych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. ($\geq 5\%$) były neutropenia, limfocytoza, trombocytopenia, nadciśnienie i zapalenie płuc.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa określono na podstawie zbiorczych danych z udziału 1981 pacjentów przyjmujących produkt IMBRUVICA, w czterech badaniach klinicznych 2 fazy i ośmiu randomizowanych badaniach 3 fazy oraz raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. Pacjenci leczeni z powodu MCL, w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA w dawce 560 mg raz na dobę, a pacjenci leczeni z powodu CLL lub WM, w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA w dawce 420 mg raz na dobę. Wszyscy pacjenci w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta z wyjątkiem badań z zastosowaniem produktu IMBRUVICA w skojarzeniu z wenetoklaksem, w których pacjenci otrzymywali leczenie o ustalonym czasie trwania (badania CLL3011 i PCYC-1142-CA). Mediana czasu trwania leczenia produktem IMBRUVICA w zbiorczym zestawie danych wynosiła 14,7 miesięcy. Mediana czasu trwania leczenia w przypadku CLL/SLL wynosiła 14,7 miesięcy (do 52 miesięcy); MCL - 11,7 miesięcy (do 28 miesięcy); WM - 21,6 miesięcy (do 37 miesięcy).

Działania niepożądane stwierdzone u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi oraz działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu, zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi†

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości (wszystkie stopnie)	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie (%)	Stopień ≥ 3 (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc ^{*#}	12	7
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	21	1
		Zakażenie skóry [*]	15	2
	Często	Posocznica ^{*#}	3	3
		Zakażenie dróg moczowych	9	1
		Zapalenie zatok [*]	9	1
	Niezbyt często	Zakażenia <i>Cryptococcus</i> [*]	<1	0
		Zakażenia <i>Pneumocystis</i> ^{*#}	<1	<1
		Zakażenia <i>Aspergillus</i> [*]	<1	<1
Reaktywacja wirusa WZW B ^{@, #}		<1	<1	
Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak skóry niebędący czerniakiem [*]	5	1
		Rak podstawnokomórkowy	3	<1
		Rak kolczystokomórkowy	1	<1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia [*]	39	31
		Trombocytopenia [*]	29	8
		Limfocytoza [*]	15	11
	Często	Gorączka neutropeniczna	4	4
		Leukocytoza	4	4
	Rzadko	Leukostaza	<1	<1
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Śródmiąższowa choroba płuc ^{*, #}	2	<1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperurykemia	9	1
	Niezbyt często	Zespół rozpadu guza	1	1
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy	12	<1
		Ból głowy	19	1
	Często	Neuropatia obwodowa [*]	7	<1
	Niezbyt często	Incydent naczyniowo-mózgowy [#]	<1	<1
		Przemijający napad niedokrwienny Udar niedokrwienny [#]	<1	<1
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie	6	0
	Niezbyt często	Krwotok w gałce ocznej [‡]	<1	0
Zaburzenia serca	Często	Niewydolność serca ^{*, #}	2	1
		Migotanie przedsionków	8	4
	Niezbyt często	Tachyarytmia komorowa ^{*, #}	1	<1
		Zatrzymanie akcji serca [#]	<1	<1
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Krwotok ^{*#}	35	1
		Siniaczenie [*]	27	<1
		Nadciśnienie [*]	18	8
	Często	Krwawienie z nosa	9	<1
		Wybroczyny	7	0

	Niezbyt często	Krwiak podtwardówkowy [#]	1	<1
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	47	4
		Wymioty	15	1
		Zapalenie jamy ustnej [*]	17	1
		Nudności	31	1
		Zaparcia	16	<1
		Dyspepsja	11	<1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Niewydolność wątroby ^{*,#}	<1	<1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka [*]	34	3
	Często	Pokrzywka	1	<1
		Rumień	3	<1
		Łamliwość paznokci	4	0
	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy	<1	<1
		Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej [*]	<1	<1
Dermatozy neutrofilowe [*]		<1	<1	
		Ziarniniak naczyniowy	<1	0
	Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona	<1	<1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów	24	2
		Skurcze mięśniowe	15	<1
		Ból mięśniowo-szkieletowy [*]	36	3
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Ostre uszkodzenie nerek [#]	<2	<1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka	19	1
		Obrzęk obwodowy	16	1
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	10	<1

† Częstości zaokrąglono do najbliższej liczby całkowitej.

* Obejmuje wiele terminów działań niepożądanych.

‡ W niektórych przypadkach związane z utratą wzroku.

W tym przypadki śmiertelne.

@ Zastosowano termin niższego rzędu (Lower level term - LLT).

Opis wybranych działań niepożądanych

Przerwanie leczenia i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych

Z 1981 pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA z powodu nowotworów B komórkowych, 6% pacjentów przerwało leczenie, głównie z powodu działań niepożądanych. Obejmowały one zapalenie płuc, migotanie przedsionków, neutropenię, wysypkę, trombocytopenię i krwotok. Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u około 8% pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z 1981 pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA, 50% pacjentów miało co najmniej 65 lat. Zapalenie płuc stopnia 3. lub wyższego (11% pacjentów w wieku co najmniej 65 lat vs. 4% pacjentów w wieku poniżej 65 lat) i trombocytopenia (11% pacjentów w wieku co najmniej 65 lat vs. 5% pacjentów w wieku poniżej 65 lat) występowały częściej u osób w podeszłym wieku leczonych produktem IMBRUVICA.

Bezpieczeństwo długoterminowe

Przeanalizowano dane dotyczące bezpieczeństwa z długoterminowej terapii produktem IMBRUVICA, trwającej ponad 5 lat, od 1284 pacjentów (wcześniej nieleczeni z CLL/SLL n = 162 i z nawrotową/lekooporną CLL/SLL n = 646, nawrotowym/lekoopornym MCL n=370 i WM n=106). Mediana czasu trwania leczenia CLL/SLL wynosiła 51 miesięcy (zakres od 0,2 do 98 miesięcy), przy czym 70% i 52% pacjentów otrzymywało leczenie, odpowiednio, przez ponad 2 lata i 4 lata. Mediana czasu trwania leczenia MCL wynosiła 11 miesięcy (zakres od 0 do 87 miesięcy), przy czym 31% i 17% pacjentów otrzymywało leczenie, odpowiednio, przez ponad 2 lata i 4 lata. Mediana czasu

trwania leczenia WM wynosiła 47 miesięcy (zakres od 0,3 do 61 miesięcy), przy czym 78% i 46% pacjentów było leczonych, odpowiednio, przez ponad 2 lata i 4 lata. Ogólny znany profil bezpieczeństwa pacjentów narażonych na produkt IMBRUVICA pozostał stały, z wyjątkiem rosnącej częstości występowania nadciśnienia, bez żadnych nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa. Częstość występowania nadciśnienia stopnia 3. lub wyższego wynosiła 4% (rok 0-1), 7% (rok 1-2), 9% (rok 2-3), 9% (rok 3-4) i 9% (rok 4-5); całkowita częstość występowania w okresie 5 lat wynosiła 11%.

Dzieci i młodzież

Ocena bezpieczeństwa opiera się na danych z badania 3. fazy, w którym stosowano produkt IMBRUVICA w skojarzeniu ze schematem zawierającym rytuksymab, ifosfamid, karboplatynę, etopozyd i deksametazon (RICE) lub schematem zawierającym rytuksymab, winkrystynę, ifosfamid, karboplatynę, idarubicynę i deksametazon (RVICI), jako terapia podstawowa lub sama terapia podstawowa u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 19 lat) z nawrotowym lub opornym na leczenie, dojrzałym chłoniakiem nieziarniczym z komórek B (patrz punkt 5.1). W tym badaniu nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania produktu leczniczego IMBRUVICA są ograniczone. Nie osiągnięto maksymalnej tolerowanej dawki w badaniu fazy 1, w którym pacjenci otrzymywali do 12,5 mg/kg mc./dobę (1400 mg/dobę). W odrębnym badaniu, u jednego zdrowego uczestnika otrzymującego dawkę 1680 mg, wystąpiło odwracalne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych stopnia 4. [aminotransferaza alaninowa (AlAT) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)]. Nie ma specyficznego antidotum na produkt IMBRUVICA. Pacjentów, którzy przyjęli dawkę większą niż zalecana, należy dokładnie obserwować i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EL01.

Mechanizm działania

Ibrutinib jest silnym, małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutinib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. *B-cell antigen receptor*) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*), chłoniaka grudekowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe

komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie *in vivo* oraz migrację komórek i adhezję substratu *in vitro*.

W nieklinicznych modelach nowotworowych skojarzenie ibrutynibu i wenetoklaksu powodowało nasilenie apoptozy komórkowej i aktywności przeciwnowotworowej w porównaniu z działaniem każdego z tych leków osobno. Zahamowanie BTK przez ibrutynib zwiększa zależność komórek CLL od BCL-2, szlaku przeżycia komórek, podczas gdy wenetoklaks hamuje BCL 2, co prowadzi do apoptozy.

Limfocytoza

U około 3/4 pacjentów z CLL leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano, po rozpoczęciu terapii, odwracalne zwiększenie liczby limfocytów (np. $\geq 50\%$ zwiększenie od wartości początkowych i całkowitej liczby $> 5000/\mu\text{l}$), często związane ze zmniejszeniem limfadenopatii. To działanie było także stwierdzane u około 1/3 pacjentów z nawrotowym lub opornym MCL, leczonych produktem IMBRUVICA. Stwierdzano, że limfocytoza jest działaniem farmakodynamicznym i nie należy rozpatrywać jej jako progresji choroby przy nieobecności innych danych klinicznych. W obu typach choroby, limfocytoza zwykle występuje w pierwszym miesiącu stosowania produktu IMBRUVICA i zwykle ustępuje z czasem (mediana 8,0 tygodni u pacjentów z MCL i 14 tygodni u pacjentów z CLL). U niektórych pacjentów stwierdzano istotne zwiększenie liczby krążących limfocytów (np. $> 400\ 000/\mu\text{l}$).

Nie stwierdzano limfocytozy u pacjentów z WM leczonych produktem IMBRUVICA.

Agregacja płytek *in vitro*

W badaniu *in vitro*, ibrutynib wykazywał hamowanie indukowanej kolagenem agregacji płytek. Ibrutynib nie wykazywał istotnego hamowania agregacji płytek z zastosowaniem innych agonistów agregacji płytek.

Wpływ na odstęp QT/QTc i elektrofizjologię serca

Wpływ ibrutynibu na odstęp QTc oceniano u 20 zdrowych mężczyzn i kobiet w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu QT, z kontrolami placebo i pozytywną. Po podaniu dawki 1680 mg, większej niż dawka terapeutyczna, ibrutynib nie wydłużał odstępu QTc w stopniu istotnym klinicznie. Największy skok 2-stronnego 90% CI z punktu wyjścia dostosowanych średnich różnic między ibrutynibem, a placebo był mniejszy od 10 ms. W tym samym badaniu stwierdzono, zależne od stężenia, skrócenie odstępu QTc (-5,3 ms [90% CI: -9,4; -1,1] przy C_{max} wynoszącym 719 ng/ml po podaniu dawki 1680 mg, większej od dawki terapeutycznej).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

MCL

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego IMBRUVICA u pacjentów z nawracającym i lekoopornym MCL oceniano u 111 pacjentów w jednym otwartym, wielośrodkowym badaniu fazy 2 (PCYC-1104-CA). Mediana wieku wynosiła 68 lat (zakres: 40 do 84 lat), 77% było mężczyzn, a 92% było rasy kaukaskiej. Do badania nie włączano pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG, wynoszącym 3 lub więcej. Mediana czasu od rozpoznania wynosiła 42 miesiące, a mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3 (zakres od 1 do 5 terapii), w tym 35% z wcześniejszą wysokodawkową chemioterapią, 43% z wcześniej stosowanym bortezomibem, 24% z wcześniej stosowanym lenalidomidem, a 11% z wcześniejszym autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem komórek szpiku. Wyjściowo, 39% pacjentów miało tzw. *bulky disease* zmiany (≥ 5 cm), 49% miało punktację wysokiego ryzyka wg MIPI (ang. *Simplified MCL International Prognostic Index*), a 72% miało zaawansowaną chorobę [lokalizacja pozawęzłowa i (lub) zajęcie szpiku] w czasie wizyty przesiewowej.

Produkt leczniczy IMBRUVICA podawano doustnie w dawce 560 mg raz na dobę do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Odpowiedź guza oceniano zgodnie ze zaktualizowanymi kryteriami IWG (ang. *International Working Group*) dla chłoniaków nieziarniczych (ang. *Non-Hodkin's lymphoma-NHL*). Pierwszorzędownym punktem końcowym w tym badaniu był

całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) oceniany przez badacza. W tabeli 2 pokazano odpowiedzi na produkt IMBRUVICA.

Tabela 2: ORR i DOR u pacjentów z nawracającym lub lekoopornym MCL (badanie PCYC-1104-CA)

	N = 111
ORR (%)	67,6
95% CI (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Mediana DOR (CR+PR) (miesiące)	17,5 (15,8; NR)
Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi, miesiące (zakres)	1,9 (1,4-13,7)
Mediana czasu do CR, miesiące (zakres)	5,5 (1,7-11,5)

CI = przedział ufności; CR = odpowiedź całkowita; DOR = czas trwania odpowiedzi; ORR = Całkowity odsetek odpowiedzi; PR = odpowiedź częściowa; NR = nie osiągnięto

Dane dotyczące skuteczności były dalej oceniane przez niezależną komisję IRC (ang. *Independent Review Committee*) i wykazano ORR wynoszącą 69%, z 21% całkowitej odpowiedzi (CR) i 48% częściowej odpowiedzi (PR). Oszacowana przez IRC mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 19,6 miesięcy.

Całkowita odpowiedź na produkt IMBRUVICA była niezależna od wcześniejszego leczenia, w tym bortezomibem i lenalidomidem, lub towarzyszącego ryzyka (czynników prognostycznych), „*bulky disease*”, płci czy wieku.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu IMBRUVICA wykazano w randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniu fazy 3, obejmującym 280 pacjentów z MCL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię (badanie MCL3001). Pacjentów przydzielono losowo w proporcji 1:1 do grup otrzymujących produkt IMBRUVICA doustnie w dawce 560 mg raz na dobę przez 21 dni lub temsyrolimus dożylnie w dawce 175 mg w dniach 1., 8., 15. pierwszego cyklu, a następnie w dawce 75 mg w dniach 1., 8., 15. każdego następnego 21-dniowego cyklu. Leczenie w obu grupach kontynuowano do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana wieku wyniosła 68 lat (zakres, 34; 88 lat), 74% było mężczyzn, a 87% było rasy kaukaskiej. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 43 miesiące, a mediana liczby wcześniejszych terapii wyniosła 2 (zakres: 1 do 9 terapii), w tym 51% z wcześniejszą chemioterapią dużymi dawkami, 18% z wcześniejszym leczeniem bortezomibem, 5% z wcześniejszym leczeniem lenalidomidem, a 24% z wcześniejszym przeszczepieniem komórek macierzystych. Na początku badania, 53% pacjentów miało „*bulky disease*” (≥ 5 cm), 21% miało punktację wysokiego ryzyka wg MIPI, 60% miało lokalizację pozawęzłową, a 54% zajęcie szpiku w czasie wizyty przesiewowej.

Przeżycie bez progresji (PFS) było oceniane przez IRC wg zaktualizowanych kryteriów IWG (ang. *International Working Group*) dla chłoniaka niezłazniczego (NHL). Wyniki skuteczności z badania MCL3001 przedstawiono w Tabeli 3., a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS pokazuje wykres 1.

Tabela 3: Wyniki skuteczności u pacjentów z nawrotowym lub lekoopornym MCL (badanie MCL3001)

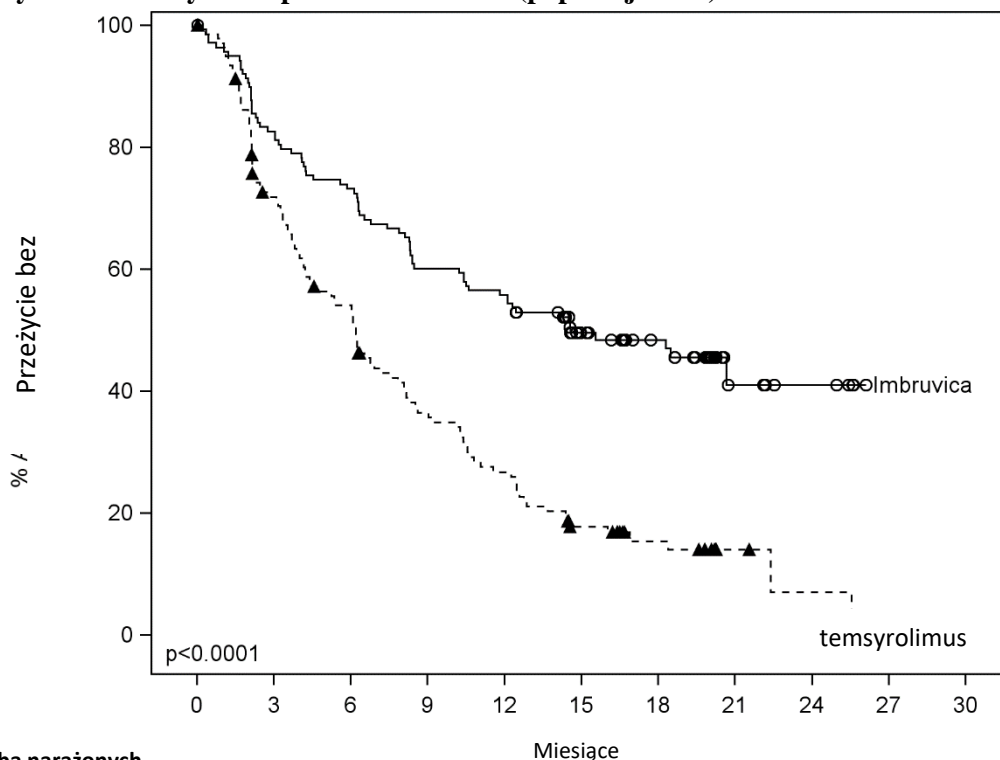
Punkt końcowy	IMBRUVICA N = 139	Temcyrolimus N = 141
PFS ^a		
Mediana PFS (95% CI), (miesiące)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95% CI: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
wartość p	p <0,0001	

NE = brak możliwości oceny; HR = iloraz ryzyka; CI = przedział ufności; ORR = całkowity odsetek odpowiedzi; PFS = przeżycie bez progresji

^a ocenione przez IRC.

Mniejszy odsetek pacjentów leczonych ibrutynibem doświadczył istotnego klinicznie pogorszenia objawów chłoniaka w porównaniu z temsyrolimusem (27% vs. 52%), a czas do zaostżenia objawów był dłuższy po zastosowaniu ibrutynibu niż temsyrolimusu (HR 0,27; $p < 0,0001$).

Wykres 1: Krzywe Kaplana-Meiera PFS (populacja ITT) w badaniu MCL3001



Liczba narażonych

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
IMBRUVICA	139	114	101	83	77	45	34	8	5	0	0
temsyrolimus	141	93	69	45	33	19	11	3	1	0	0

—○— Imbruvica - - -▲- - - temsyrolimus

CLL

Pacjenci z nieleczoną wcześniej CLL

Monoterapia

Randomizowane, wielośrodkowe, otwarte badanie fazy 3 (PCYC-1115-CA) produktu IMBRUVICA w porównaniu z chlorambucylem przeprowadzono u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat z nieleczoną wcześniej CLL. Pacjenci w wieku między 65, a 70 lat musieli mieć przynajmniej chorobę towarzyszącą, która wyklucza zastosowanie pierwszoliniowej chemio-immunoterapii fludarabiną, cyklofosfamidem i rytuksymabem. Pacjenci ($n = 269$) zostali losowo przydzieleni w proporcji 1:1, do grup otrzymujących produkt IMBRUVICA w dawce 420 mg na dobę do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, lub chlorambucyl w dawce początkowej 0,5 mg/kg mc. w dniach 1. i 15. każdego 28-dniowego cyklu, przez maksymalnie 12 cykli, z dopuszczalnym zwiększeniem dawki do 0,8 mg/kg mc., w zależności od tolerancji. Po potwierdzonej progresji choroby, pacjenci leczenia chlorambucylem mogli być przestawieni na ibrutynib.

Mediana wieku wynosiła 73 lata (zakres od 65 do 90 lat), 63% było mężczyzn i 91% było rasy kaukaskiej. Dziewięćdziesiąt jeden procent (91%) pacjentów miało wyjściowy status wydolności ECOG wynoszący 0 lub 1, a 9% miało status wydolności ECOG wynoszący 2. Do badania włączono 269 pacjentów z CLL. Na początku badania, 45% miało zaawansowany stan kliniczny (stopień Rai III lub IV), 35% pacjentów miało co najmniej 1 guz ≥ 5 cm, 39% niedokrwistość, 23% trombocytopenię, 65% podwyższone stężenie mikroglobuliny $\beta 2 > 3500$ $\mu\text{g/l}$, 47% miało CrCL < 60 ml/min, 20% pacjentów delecję 11q, 6% pacjentów miało mutację del 17p/białko nowotworowe 53 (TP53), a 44% pacjentów miało niezmutowany region zmienny łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (IGHV).

Przeżycie bez progresji (PFS), oceniane przez IRC wg kryteriów IWCLL (ang. *International Workshop on CLL*), wykazało 84% statystycznie znaczne zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji w grupie otrzymującej produkt IMBRUVICA. Wyniki skuteczności z badania PCYC-1115-CA przedstawiono w tabeli 4, a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS pokazują wykresy 2 i 3.

Stwierdzono statystycznie znaczącą, trwałą poprawę liczby płytek lub stężenia hemoglobiny w populacji ITT na korzyść ibrutynibu w porównaniu z chlorambucylem. U pacjentów z wyjściowymi cytopeniami, trwała hematologiczna poprawa dotyczyła: płytek 77,1% w porównaniu z 42,9%; hemoglobiny 84,3% w porównaniu z 45,5%, odpowiednio, dla ibrutynibu i chlorambucylu.

Tabela 4: Wyniki skuteczności w badaniu PCYC-1115-CA

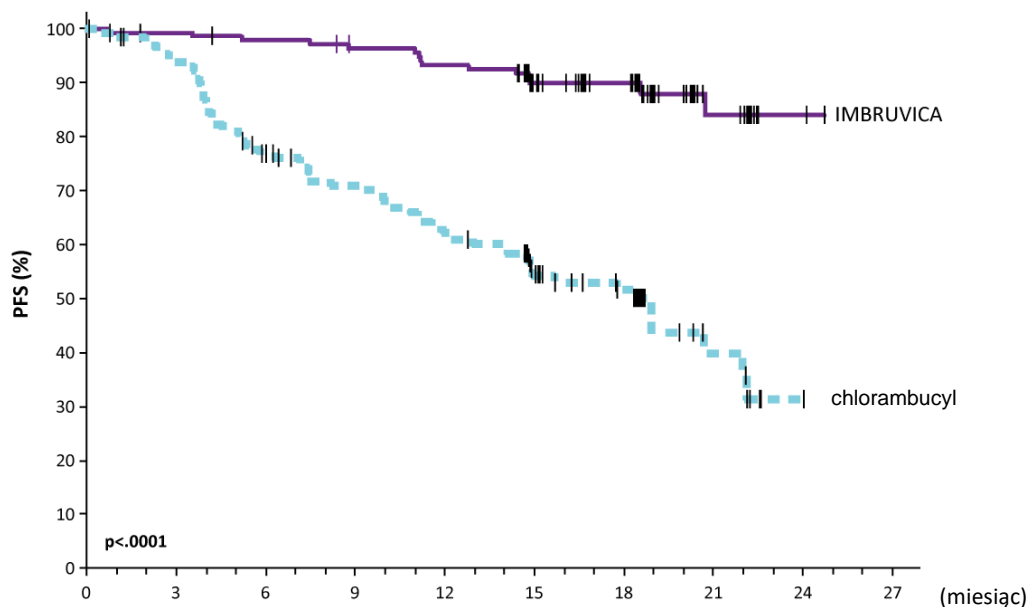
Punkt końcowy	IMBRUVICA N = 136	Chlorambucyl N = 133
PFS^a		
Liczba zdarzeń (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediana (95% CI), miesiące	Nie osiągnięto	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95% CI)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR^a (CR + PR)	82,4%	35,3%
Wartość <i>p</i>	< 0,0001	
OS^b		
Liczba zgonów (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95% CI)	0,163 (0,048; 0,558)	

CI = przedział ufności; HR = iloraz ryzyka; CR = odpowiedź całkowita; ORR = całkowity odsetek odpowiedzi; OS = całkowite przeżycie; PFS = przeżycie bez progresji; PR = odpowiedź częściowa

^a Ocenione przez IRC, mediana obserwacji do 18,4 miesiący.

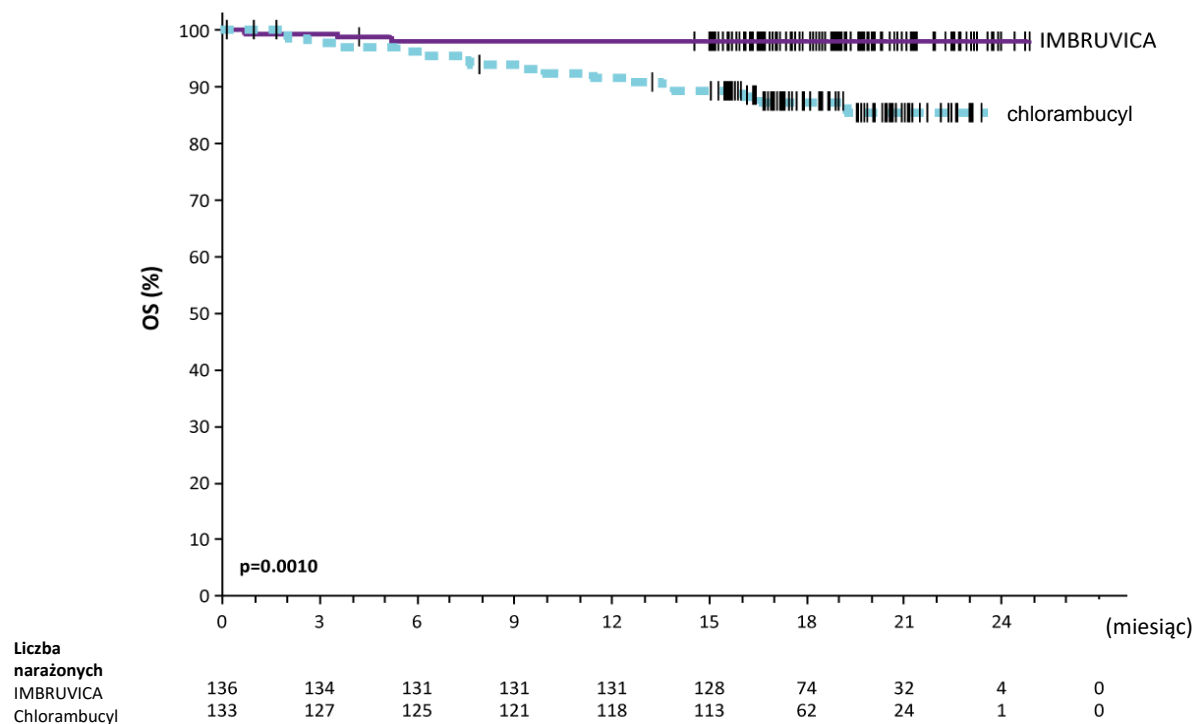
^b Mediany OS nie osiągnięto dla obu grup. *p* < 0,005 dla OS

Wykres 2: Krzywe PFS Kaplana-Meiera (populacja ITT) w badaniu PCYC-1115-CA



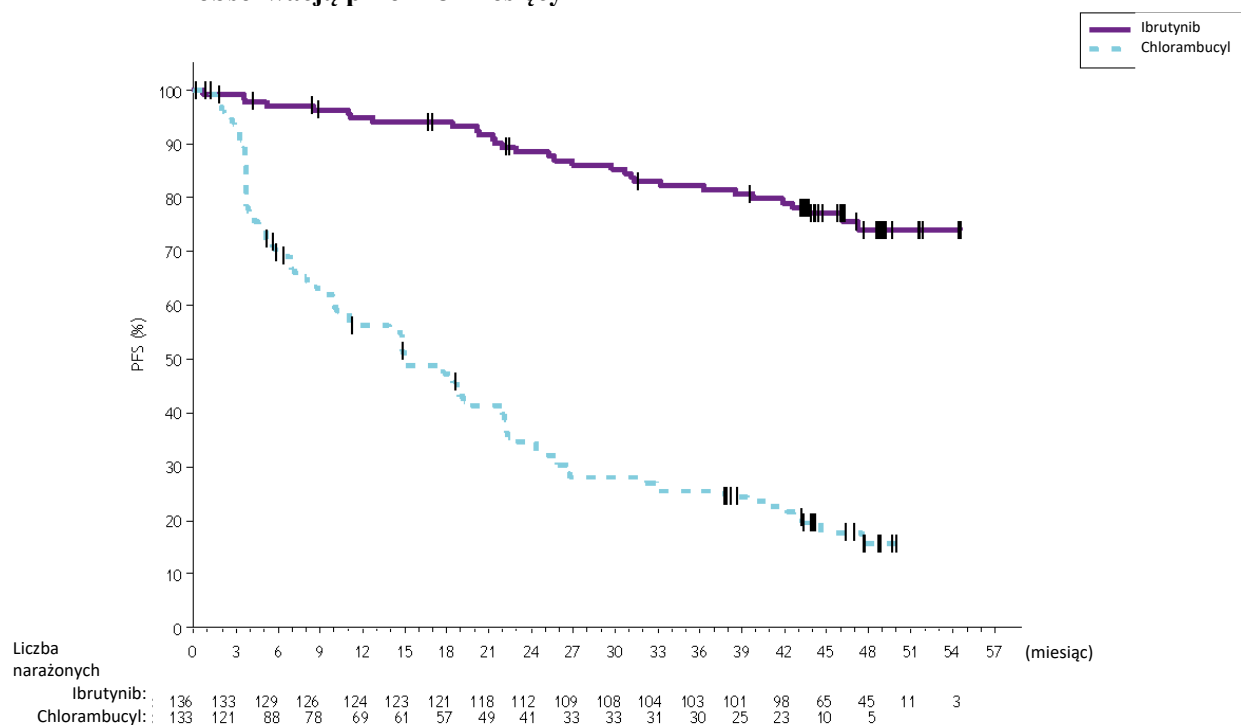
Liczba narażonych

IMBRUVICA	136	133	130	126	122	98	66	21	2	0
Chlorambucyl	133	121	95	85	74	49	34	10	0	0

Wykres 3: Krzywe OS Kaplana-Meiera (populacja ITT) w badaniu PCYC-1115-CA**Obserwacja 48-miesięczna**

Przy medianie czasu obserwacji 48 miesięcy w badaniu PCYC-1115-CA i jego fazie rozszerzonej, u pacjentów w ramieniu IMBRUVICA, zaobserwowano zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji o 86% według oceny badacza. Mediana PFS w ocenie badacza nie została osiągnięta w ramieniu IMBRUVICA i wynosiła 15 miesięcy [95% CI (10,22; 19,35)] w ramieniu chlorambucylu; (HR = 0,14 [95% CI (0,09; 0,21)]). Cztero-letnie oszacowanie PFS wyniosło, odpowiednio, 73,9% w ramieniu IMBRUVICA i 15,5% w ramieniu chlorambucylu. Na wykresie 4 przedstawiono zaktualizowaną krzywą Kaplana-Meiera dla PFS. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w ocenie badacza wynosił 91,2% w ramieniu IMBRUVICA w porównaniu z 36,8% w ramieniu chlorambucylu. Odsetek CR, według kryteriów IWCLL, wynosił 16,2% w ramieniu IMBRUVICA w porównaniu z 3,0% w ramieniu chlorambucylu. W czasie długoterminowej obserwacji, w sumie 73 pacjentów (54,9%) pierwotnie randomizowanych do ramienia chlorambucylu zostało następnie krzyżowo przestawionych na ibrutynib. W analizie Kaplana-Meiera, szacunkowe OS po 48 miesiącach wyniosło 85,5% w ramieniu IMBRUVICA.

Wyniki leczenia ibrutynibem w badaniu PCYC-1115-CA były spójne u pacjentów wysokiego ryzyka z mutacją del 17p/TP53, del 11q i (lub) niezmutowanym IGHV.

Wykres 4: Krzywe Kaplana Meiera dla PFS (populacja ITT) w badaniu PCYC 1115 CA z obserwacją przez 48 miesięcy

Terapia skojarzona

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu IMBRUVICA u pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL/SLL oceniano dalej w randomizowanym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu fazy 3. (PCYC-1130-CA) produktu IMBRUVICA w skojarzeniu z obinutuzumabem, w porównaniu z chlorambucylem w skojarzeniu z obinutuzumabem. Do badania włączono pacjentów w wieku 65 lat lub starszych lub w wieku <65 lat ze współistniejącymi chorobami, zmniejszoną czynnością nerek z klirensiem kreatyniny <70 ml/min lub obecnością mutacji del17p/TP53. Pacjentów (n = 229) randomizowano w proporcji 1:1, do grup otrzymujących albo produkt IMBRUVICA 420 mg na dobę do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności albo chlorambucyl w dawce 0,5 mg/kg w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu przez 6 cykli. W obu ramionach pacjenci otrzymywali 1000 mg obinutuzumabu w dniach 1., 8. i 15. pierwszego cyklu, a następnie w pierwszym dniu 5 kolejnych cykli (w sumie 6 cykli, 28 dni każdy). Pierwszą dawkę obinutuzumabu rozdzielono na dzień 1 (100 mg) i dzień 2 (900 mg).

Mediana wieku wynosiła 71 lat (zakres od 40 do 87 lat), 64% stanowili mężczyźni, a 96% było rasy białej. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy stan sprawności ECOG 0 (48%) lub 1-2 (52%). Na początku badania 52% pacjentów miało zaawansowaną fazę kliniczną (Rai III lub IV stopień zaawansowania), 32% pacjentów miało masywną chorobę (*bulky disease*) (≥ 5 cm), 44% z wyjściową anemią, 22% z wyjściową małopłytkowością, 28% miało CrCL <60 ml/min, a mediana Skumulowanej Oceny Chorobowej dla Geriatrii (*ang. Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics, CIRSG*) wynosiła 4 (zakres od 0 do 12). Na początku 65% pacjentów miało CLL / SLL z czynnikami wysokiego ryzyka (mutacja del17p/TP53 [18%], del11q [15%] lub niezmutowanym IGHV [54%]).

Czas przeżycia bez progresji (PFS) oceniano metodą IRC, zgodnie z kryteriami IWCLL, co wskazuje na 77% statystycznie znaczące zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji w ramieniu IMBRUVICA. Przy medianie czasu obserwacji w badaniu trwającym 31 miesięcy, mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu IMBRUVICA z obinutuzumabem i wynosiła 19 miesięcy w ramieniu chlorambucyl z obinutuzumabem. Wyniki skuteczności w badaniu PCYC-1130-CA przedstawiono w tabeli 5, a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS przedstawiono na wykresie 5.

Tabela 5: Wyniki skuteczności w badaniu PCYC-1130-CA

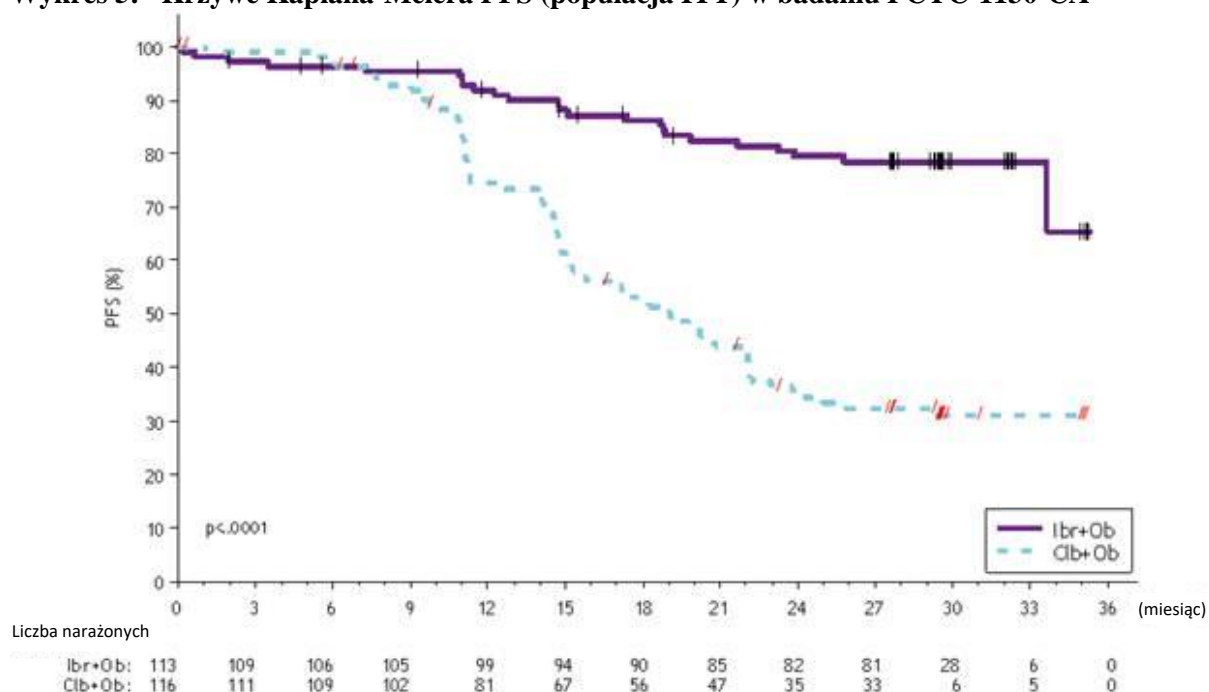
	IMBRUVICA+Obinutuzuma b N=113	Chlorambucyl+Obinutuzumab N=116
Punkt końcowy		
Przeżycie wolne od progresji^a		
Liczba zdarzeń (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediana (95% CI), miesiące	Nie osiągnięto	19,0 (15,1; 22,1)
HR (95% CI)	0,23 (0,15; 0,37)	
Całkowity odsetek odpowiedzi^a (%)	88,5	73,3
CR ^b	19,5	7,8
PR ^c	69,0	65,5

CI = przedział ufności; HR = współczynnik ryzyka; CR = pełna odpowiedź; PR = częściowa odpowiedź.

^a ocena IRC.

^b Obejmuje 1 pacjenta w ramieniu IMBRUVICA + obinutuzumab z całkowitą odpowiedzią z niepełną regeneracją szpiku (CRi).

^c PR=PR+nPR.

Wykres 5: Krzywe Kaplana-Meiera PFS (populacja ITT) w badaniu PCYC-1130-CA

Wyniki leczenia ibrutynibem były spójne w całej populacji CLL/SLL wysokiego ryzyka (mutacja del 17p/TP53, del 11q lub niezmutowanym IGHV), z HR PFS 0,15 [95% CI (0,09; 0,27)], jak pokazano w Tabeli 6. Szacunki 2-letniego wskaźnika PFS dla populacji CLL/SLL wysokiego ryzyka wynosiły 78,8% [95% CI (67,3; 86,7)] i 15,5% [95% CI (8,1; 25,2)], odpowiednio, w ramionach IMBRUVICA w skojarzeniu z obinutuzumabem i chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem.

Tabela 6: Analiza podgrup PFS (badanie PCYC-1130-CA)

	N	Iloraz ryzyka	95% CI
Wszyscy badani	229	0,231	0,145; 0,367
Pacjenci wysokiego ryzyka (del17p/TP53/del11q/niezmutowany IGHV)			
tak	148	0,154	0,087; 0,270
nie	81	0,521	0,221; 1,231
Del17p/TP53			
tak	41	0,109	0,031; 0,380
nie	188	0,275	0,166; 0,455

FISH			
Del17p	32	0,141	0,039; 0,506
Del11q	35	0,131	0,030; 0,573
inne	162	0,302	0,176; 0,520
Niezmutowany IGHV			
tak	123	0,150	0,084; 0,269
nie	91	0,300	0,120; 0,749
Wiek			
<65	46	0,293	0,122; 0,705
≥65	183	0,215	0,125; 0,372
Masywna choroba (<i>bulky disease</i>)			
<5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Stopień Rai			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
ECOG w CRF			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1-2	119	0,239	0,130; 0,438

Iloraz ryzyka w oparciu o niestratyfikowaną analizę

Jakiegokolwiek reakcje związane z infuzją były stwierdzane u 25% pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA z obinutuzumabem i 58% pacjentów leczonych chlorambucylem + obinutuzumabem. Reakcje stopnia 3. lub wyższego, lub poważne reakcje związane z infuzją, obserwowano u 3% pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA z obinutuzumabem i 9% pacjentów leczonych chlorambucylem z obinutuzumabem.

Bezpieczeństwo i skuteczność u pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL lub SLL oceniano następnie w randomizowanym, wielośrodowym, otwartym badaniu fazy 3 (E1912) produktu IMBRUVICA w skojarzeniu z rytuksymabem (IR) w stosunku do standardowej chemioimmunoterapii fludarabiną, cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR). Badaniami objęto wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL lub SLL, którzy mieli 70 lat lub mniej. Pacjenci z del17p nie byli włączani do badania. Pacjenci (n=529) zostali zrandomizowani w proporcji 2:1, w celu otrzymywania IR lub FCR. Produkt leczniczy IMBRUVICA podawano w dawce 420 mg na dobę do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Fludarabinę podawano w dawce 25 mg/m² pc., a cyklofosfamid w dawce 250 mg/m² pc., obydwie w dniach 1., 2., jak i 3. w cyklach od 1. do 6. Rytuksymab wdrożono w cyklu 2 w ramieniu IR i w cyklu 1. w ramieniu FCR i podawano go w dawce 50 mg/m² pc. w 1. dniu pierwszego cyklu, 325 mg/m² pc. w 2. dniu pierwszego cyklu i 500 mg/m² pc. w 1. dniu 5 kolejnych cykli, łącznie w 6 cyklach. Każdy cykl trwał 28 dni.

Mediana wieku wynosiła 58 lat (przedział, 28 do 70 lat), 67% stanowili mężczyźni, a w 90% byli rasy kaukaskiej. Wszyscy pacjenci mieli status wyjściowy sprawności ECOG wynoszący 0 lub 1 (98%) lub 2 (2%). W stanie wyjściowym 43% chorych miało Stopień III lub IV Rai, a 59% chorych miało CLL/SLL z czynnikami wysokiego ryzyka (mutacja TP53 [6%], del11q [22%] lub niezmutowany IGHV [53%]).

Po średnim czasie obserwacji w badaniu wynoszącym 37 miesięcy, wyniki skuteczności dla E1912 przedstawiono w tabeli 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS, oceniane zgodnie z kryteriami IWCLL, oraz OS przedstawiono odpowiednio, na wykresach 6 i 7.

Tabela 7: Wyniki skuteczności w badaniu E1912

Punkt końcowy	Ibrutinib+rytuksymab (IR) N=354	Fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab (FCR) N=175
Przeżycie bez progresji		
Liczba zdarzeń (%)	41 (12)	44 (25)

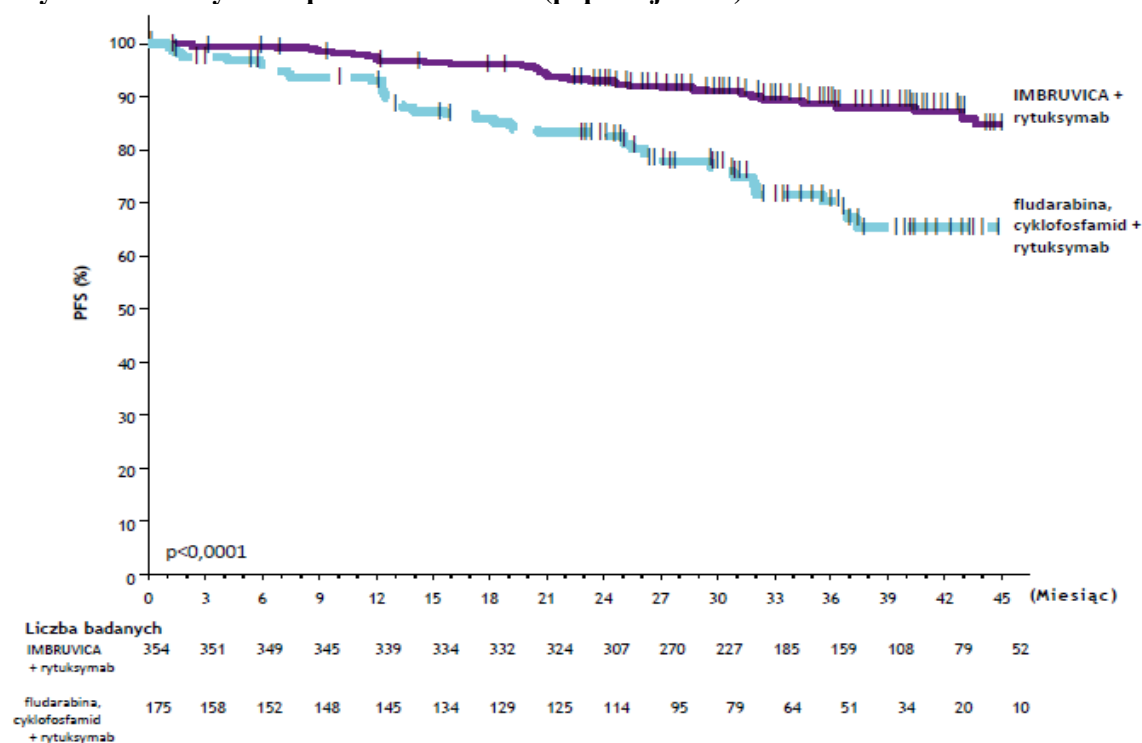
Progresja choroby	39	38
Zgony	2	6
Mediana (95% CI), miesiące	NE (49,4; NE)	NE (47,1; NE)
HR (95% CI)	0,34 (0,22; 0,52)	
Wartość p ^a	<0,0001	
Przeżycie całkowite		
Liczba zgonów (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95% CI)	0,17 (0,05; 0,54)	
Wartość p ^a	0,0007	
Całkowity odsetek odpowiedzi^b (%)	96,9	85,7

^a Wartość-p pochodzi z niestratyfikowanego testu log-rank.

^b W ocenie badacza.

HR = iloraz ryzyka; NE = brak możliwości oceny

Wykres 6: Krzywe Kaplana-Meiera PFS (populacja ITT) w badaniu E1912



Efekt terapeutyczny ibrutynibu był spójny w całej populacji wysokiego ryzyka CLL/SLL (mutacja TP53, del11q lub niezmutowany IGHV), z PFS HR wynoszącym 0,23 [95% CI (0,13, 0,40)], $p < 0,0001$, jak pokazano w tabeli 8. Trzyletnie szacunki wskaźnika PFS dla populacji wysokiego ryzyka CLL/SLL wyniosły, odpowiednio, 90,4% [95% CI (85,4, 93,7)] i 60,3% [95% CI (46,2, 71,8)] w ramionach IR i FCR.

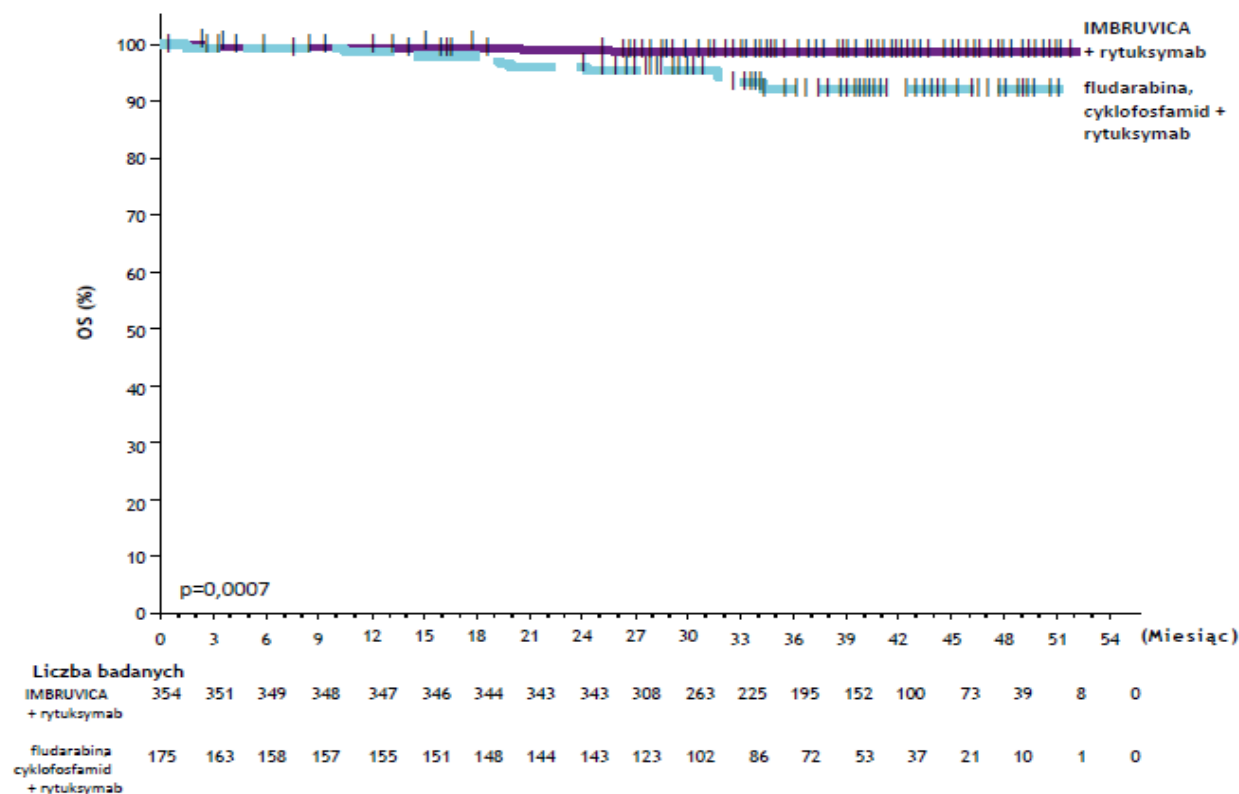
Tabela 8: Analiza podgrup PFS (badanie E1912)

	N	Iloraz ryzyka	95% CI
Wszyscy badani	529	0,340	0,222; 0,522
Wysokie ryzyko (TP53/del11q/niezmutowany IGHV)			
Tak	313	0,231	0,132; 0,404
Nie	216	0,568	0,292; 1,105
del11q			
Tak	117	0,199	0,088; 0,453
Nie	410	0,433	0,260; 0,722
Niezmutowany IGHV			
Tak	281	0,233	0,129; 0,421
Nie	112	0,741	0,276; 1,993

Masywna choroba (<i>bulky disease</i>)			
<5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
Stopień Rai			
0/I/II	301	0,398	0,224; 0,708
III/IV	228	0,281	0,148; 0,534
ECOG			
0	335	0,242	0,138; 0,422
1-2	194	0,551	0,271; 1,118

Wskaźnik zagrożenia oparty na analizie niewarstwowej

Wykres 7: Krzywe Kaplana i Meiera OS (populacja ITT) w badaniu E1912



Terapia skojarzona o ustalonym czasie trwania

Bezpieczeństwo i skuteczność terapii o ustalonym czasie trwania z zastosowaniem produktu IMBRUVICA w skojarzeniu z wenetoklaksem, w porównaniu z chlorambucylem w skojarzeniu z obinutuzumabem u pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, oceniano w randomizowanym, otwartym badaniu fazy 3. (CLL3011). Do badania włączono pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL w wieku 65 lat lub starszych oraz dorosłych pacjentów w wieku <65 lat z wynikiem w skali CIRS >6 lub CrCL ≥30 do <70 ml/min. Wykluczono pacjentów z del17p lub znanymi mutacjami TP53. Pacjenci (n=211) zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1, aby otrzymywać albo produkt IMBRUVICA w skojarzeniu z wenetoklaksem, albo chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem. Pacjenci w ramieniu IMBRUVICA z wenetoklaksem otrzymywali sam produkt IMBRUVICA przez 3 cykle, a następnie produkt IMBRUVICA w skojarzeniu z wenetoklaksem przez 12 cykli (z uwzględnieniem 5-tygodniowego schematu dostosowania dawki). Każdy cykl trwał 28 dni. Produkt IMBRUVICA podawano w dawce 420 mg na dobę. Wenetoklaks podawano codziennie, rozpoczynając od dawki 20 mg przez 1 tydzień, a następnie przez 1 tydzień w kolejnych dawkach 50 mg, 100 mg i 200 mg, po czym podawano zalecaną dawkę dobową 400 mg. Pacjenci randomizowani do ramienia chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem otrzymywali leczenie przez 6 cykli. Obinutuzumab podawano w dawce 1000 mg w dniach 1., 8. i 15. w cyklu 1. W cyklach od 2. do 6. w dniu 1. podawano 1000 mg obinutuzumabu. Chlorambucyl podawano w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w dniach 1. i 15. w cyklach od 1. do 6. Pacjenci z potwierdzoną progresją według kryteriów IWCLL, po zakończeniu

któregokolwiek ze schematów o ustalonym czasie trwania mogli być leczeni samym produktem IMBRUVICA.

Mediana wieku wynosiła 71 lat (zakres od 47 do 93 lat), 58% stanowili mężczyźni, a 96% było rasy kaukaskiej. U wszystkich pacjentów wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynosił 0 (35%), 1 (53%) lub 2 (12%). Na początku u 18 pacjentów stwierdzono CLL z del11q, a u 52% niezmutowany IGHV.

Przy wyjściowej ocenie ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza, u 25% pacjentów stwierdzono duże obciążenie nowotworem. Po 3 cyklach leczenia samym produktem IMBRUVICA u 2% pacjentów stwierdzono duże obciążenie nowotworem. Duże obciążenie nowotworem definiowano jako obecność dowolnego węzła chłonnego ≥ 10 cm lub dowolnego węzła chłonnego ≥ 5 cm i bezwzględnej liczby limfocytów $\geq 25 \times 10^9/l$.

W badaniu CLL3011, którego mediana czasu obserwacji wynosiła 28 miesięcy, wyniki skuteczności oceniane przez IRC zgodnie z kryteriami IWCLL przedstawiono w tabeli 9, krzywe Kaplana-Meiera dla PFS przedstawiono na wykresie 8, a odsetek negatywnych wyników minimalnej choroby resztkowej (MRD) przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 9: Wyniki skuteczności w badaniu CLL3011

Punkt końcowy^a	IMBRUVICA + wenetoklaks N=106	Chlorambucyl + obinutuzumab N=105
Przeżycie bez progresji		
Liczba zdarzeń (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Mediana (95% CI), miesiące	NE (31,2; NE)	21,0 (16,6; 24,7)
HR (95% CI)	0,22 (0,13; 0,36)	
Wartość p ^b	<0,0001	
Odsetek pełnej odpowiedzi (%)^c	38,7	11,4
95% CI	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
Wartość p ^d	<0,0001	
Całkowity odsetek odpowiedzi (%)^e	86,8	84,8
95% CI	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

^a Na podstawie oceny IRC

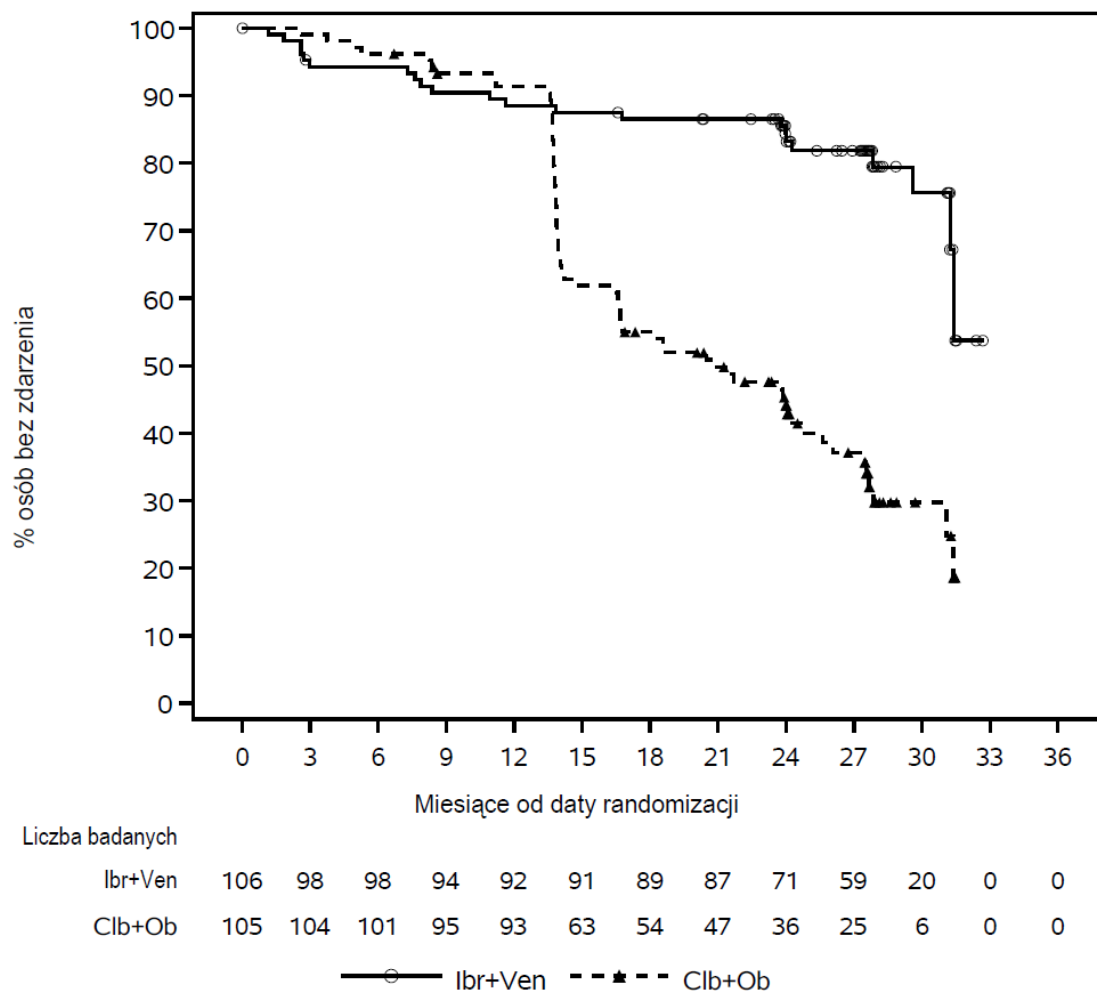
^b Wartość p pochodzi z niestratyfikowanego testu log-rank.

^c Obejmuje 3 pacjentów w ramieniu IMBRUVICA + wenetoklaks, u których uzyskano całkowitą odpowiedź z niepełną regeneracją szpiku (CRi)

^d Wartość p pochodzi z testu chi-kwadrat Cochrańa-Mantela-Haenszela.

^e Całkowita odpowiedź = CR+CRi+nPR+PR

CR = pełna odpowiedź; CRi = całkowita odpowiedź z niepełną regeneracją szpiku; HR = współczynnik ryzyka; NE = nie do oceny; nPR = częściowa odpowiedź węzłowa; PR = częściowa odpowiedź;

Wykres 8: Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji choroby (populacja ITT) u pacjentów z CLL w badaniu CLL3011

Efekt terapii produktem leczniczym IMBRUVICA w połączeniu z wenetoklaksem był spójny w całej populacji CLL wysokiego ryzyka (mutacja TP53, del11q lub niezmutowany IGHV), z PFS HR wynoszącym 0,23 [95% CI (0,13, 0,41)].

Dane dotyczące całkowitego przeżycia nie były wystarczające. Przy medianie obserwacji wynoszącej 28 miesięcy nie stwierdzono istotnej różnicy między ramionami leczenia, przy całkowitej liczbie 23 zgonów: 11 (10,4%) w ramieniu IMBRUVICA w połączeniu z wenetoklaksem i 12 (11,4%) w ramieniu chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem z OS HR wynoszącym 1,048 [95% CI (0,454, 2,419)]. Po 6 miesiącach dodatkowej obserwacji odnotowano 11 (10,4%) i 16 (15,2%) zgonów, odpowiednio, w ramieniu IMBRUVICA z wenetoklaksem oraz w ramieniu chlorambucyl z obinutuzumabem, przy OS HR oszacowanym na 0,760 [95% CI (0,352, 1,642)].

Tabela 10: Odsetki ujemnych wyników minimalnej choroby resztkowej w badaniu CLL3011

	Analiza NGS ^a		Cytometria przepływowa ^b	
	IMBRUVICA + Wenetoklaks N=106	Chlorambucyl + Obinutuzumab N=105	IMBRUVICA + Wenetoklaks N=106	Chlorambucyl + Obinutuzumab N=105
Częstość ujemnego wyniku MRD				
Szpicz kostny, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95% CI	(46,2; 65,1)	(13,2; 28,7)	(59,0; 76,8)	(14,8; 30,9)
Wartość p	<0,0001			
Krew obwodowa, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
95% CI	(50,1; 68,8)	(30,6; 49,4)	(72,6; 87,8)	(37,1; 56,2)

Odsetek ujemnych wyników MRD w ciągu trzech miesięcy po zakończeniu leczenia				
Szpiczek kostny, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95% CI	(42,4; 61,4)	(9,9; 24,4)	(47,2; 66,0)	(9,1; 23,2)
Krew obwodowa, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95% CI	(45,2; 64,2)	(29,7; 48,4)	(52,0; 70,6)	(31,5; 50,4)

Wartości *p* pochodzą z testu chi-kwadrat Cochran-Mantel-Haenszela. Wartość *p* dla odsetka ujemnych wyników MRD w szpiku kostnym w badaniu NGS była podstawową analizą MRD.

^a Na podstawie wartości progowej 10^{-4} przy użyciu testu sekwencjonowania nowej generacji (clonoSEQ).

^b MRD oceniano za pomocą cytometrii przepływowej krwi obwodowej lub szpiku kostnego w laboratorium centralnym.

Za wynik ujemny uznano obecność <1 komórki CLL na 10 000 leukocytów ($<1 \times 10^4$).

CI = przedział ufności; NGS = sekwencjonowanie następnej generacji

Dwanaście miesięcy po zakończeniu leczenia odsetek ujemnych wyników MRD we krwi obwodowej u pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA w połączeniu z wenetoklaksem wynosił 49,1% (52/106) przy zastosowaniu metody oznaczania NGS i 54,7% (58/106) przy zastosowaniu cytometrii przepływowej, a w analogicznym okresie u pacjentów leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem wynosił 12,4% (13/105) przy zastosowaniu metody oznaczania NGS i 16,2% (17/105) przy zastosowaniu cytometrii przepływowej.

Zgłaszano TLS u 6 pacjentów leczonych chlorambucylem w skojarzeniu z obinutuzumabem, natomiast nie zgłaszano TLS w przypadku stosowania produktu IMBRUVICA w skojarzeniu z wenetoklaksem.

Bezpieczeństwo i skuteczność terapii produktem IMBRUVICA o ustalonym czasie trwania w skojarzeniu z wenetoklaksem u pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL były dalej oceniane w badaniu kohortowym fazy 2, wieloośrodkowym, obejmującym 2 kohorty (PCYC-1142-CA). Do badania włączono wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL w wieku 70 lat lub młodszych. Do badania włączono 323 pacjentów, z których 159 zostało zakwalifikowanych do terapii o ustalonym czasie trwania, składającej się z 3 cykli podawania samego produktu IMBRUVICA, a następnie produktu IMBRUVICA w skojarzeniu z wenetoklaksem przez 12 cykli (w tym 5-tygodniowy schemat dostosowania dawki). Każdy cykl trwał 28 dni. Produkt IMBRUVICA podawano w dawce 420 mg na dobę. Wenetoklaks podawano codziennie, rozpoczynając od dawki 20 mg przez 1 tydzień, a następnie przez 1 tydzień w kolejnych dawkach 50 mg, 100 mg i 200 mg, po czym stosowano zalecaną dawkę dobową 400 mg. Pacjenci z potwierdzoną progresją według kryteriów IWCLL, po zakończeniu schematu o ustalonym czasie trwania mogli być ponownie leczeni samym produktem IMBRUVICA.

Mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres od 33 do 71 lat), 67% stanowili mężczyźni, a 92% było rasy kaukaskiej. U wszystkich pacjentów wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynosił 0 (69%) lub 1 (31%). Na początku u 13% pacjentów stwierdzono del 17p, u 18% del 11q, u 17% mutację del 17p/TP53, u 56% niezmutowany IGHV, a u 19% złożony kariotyp. Przy wyjściowej ocenie ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza u 21% pacjentów stwierdzono duże obciążenie nowotworem.

Po 3 cyklach leczenia samym produktem IMBRUVICA u 1% pacjentów stwierdzono duże obciążenie nowotworem. Duże obciążenie nowotworem definiowano jako obecność dowolnego węzła chłonnego ≥ 10 cm lub dowolnego węzła chłonnego ≥ 5 cm i bezwzględnej liczby limfocytów $\geq 25 \times 10^9/l$.

Przy medianie czasu obserwacji w badaniu, wynoszącej 28 miesięcy, wyniki skuteczności dla PCYC-1142-CA oceniane przez IRC zgodnie z kryteriami IWCLL, przedstawiono w tabeli 11, a wskaźniki negatywnego wyniku minimalnej choroby resztkowej (MRD) przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 11: Wyniki skuteczności w badaniu PCYC 1142-CA (kohorta o ustalonym czasie trwania)

Punkt końcowy ^a	IMBRUVICA + wenetoklaks	
	Bez Del 17p (N=136)	Wszyscy (N=159)
Odsetek pełnej odpowiedzi, n (%)^b	130 (95.6)	153 (96.2)
95% CI (%)	(92.1, 99.0)	(93.3, 99.2)
Całkowity odsetek odpowiedzi, n (%)^c	83 (61.0)	95 (59.7)
95% CI (%)	(52.8, 69.2)	(52.1, 67.4)
Mediana czasu trwania CR, miesiące (zakres) ^d	NE (0.03+, 24.9+)	NE (0.03+, 24.9+)

^a Na podstawie oceny IRC

^b Całkowita odpowiedź = CR+CRi+nPR+PR

^c Obejmuje 3 pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź z niepełną regeneracją szpiku (CRi)

^d Znak "+" oznacza obserwację cenzurowaną.

CR = pełna odpowiedź; CRi = całkowita odpowiedź z niepełną regeneracją szpiku; nPR częściowa odpowiedź węzłowa; PR= odpowiedź częściowa; NE = nie do oceny

Tabela 12: Odsetki ujemnych wyników minimalnej choroby resztkowej w badaniu PCYC 1142-CA (kohorta o stałym czasie trwania)

Punkt końcowy	IMBRUVICA + Wenetoklaks	
	Bez Del 17p (N=136)	Wszyscy (N=159)
Częstość ujemnego wyniku MRD		
Szpik kostny, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95% CI	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Krew obwodowa, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95% CI	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
Odsetek ujemnych wyników MRD w ciągu trzech miesięcy po zakończeniu leczenia		
Szpik kostny, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95% CI	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Krew obwodowa, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95% CI	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

MRD oceniano za pomocą cytometrii przepływowej krwi obwodowej lub szpiku kostnego w laboratorium centralnym. Za wynik ujemny uznano obecność <1 komórki CLL na 10 000 leukocytów (<1×10⁴).

CI = przedział ufności

U pacjentów z mutacją del 17p/TP53 (n=27) w badaniu PCYC-1142-CA ogólny odsetek odpowiedzi na podstawie oceny IRC wyniósł 96,3%; odsetek całkowitych odpowiedzi wyniósł 55,6%, a mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi nie została osiągnięta (zakres od 4,3 do 22,6 miesiąca). Odsetek negatywnych wyników MRD u pacjentów z mutacją del 17p/TP53, 3 miesiące po zakończeniu leczenia, w szpiku kostnym i krwi obwodowej wynosił, odpowiednio, 40,7% i 59,3%.

Nie odnotowano TLS u pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA w skojarzeniu z wenetoklaksem.

Pacjenci z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie Monoterapia

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego IMBRUVICA u pacjentów z CLL oceniano w jednym niekontrolowanym i jednym randomizowanym kontrolowanym badaniu. Otwarte, wielośrodkowe badanie (PCYC-1102-CA) objęło 51 pacjentów z nawracającą i lekooporną CLL, którzy otrzymywali dawkę 420 mg raz na dobę. Produkt IMBRUVICA podawano do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana wieku wyniosła 68 lat (zakres od 37 do 82 lat), mediana czasu od rozpoznania - 80 miesięcy, a mediana liczby wcześniejszych terapii - 4 (zakres od 1 do 12 terapii), w tym 92,2% z wcześniejszymi analogami nukleozydów, 98,0% z rytuksymabem, 86,3% z lekiem alkilującym, 39,2% z bendamustyną i 19,6% z ofatumumabem.

W punkcie wyjściowym 39,2% pacjentów miało stopień IV Rai, 45,1% miało “bulky disease” (≥ 5 cm), 35,3% miało delecję 17p, a 31,4% miało delecję 11q.

ORR był oceniany przez badaczy i IRC wg kryteriów IWCLL 2008. Po czasie obserwacji z medianą, wynoszącą do 16,4 miesięcy, ORR w ocenie IRC dla 51 pacjentów z nawrotami lub lekoopornością wyniósł 64,7% (95% CI: 50,1%; 77,6%), z czego wszystkie odpowiedzi były częściowe (PR). ORR, w tym z PR z limfocytozą, wyniósł 70,6%. Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 1,9 miesięcy. DOR mieścił się w zakresie od 3,9 do 24,2+ miesięcy. Nie osiągnięto mediany DOR.

U pacjentów z nawracającą i lekooporną CLL przeprowadzono randomizowane, wielośrodkowe, otwarte badanie fazy 3, porównujące produkt leczniczy IMBRUVICA z ofatumumabem (PCYC-1112-CA). Pacjentów (n = 391) przydzielono losowo w proporcji 1:1, do grup otrzymujących produkt IMBRUVICA w dawce 420 mg na dobę do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, lub ofatumumab do 12 dawek (300/2000 mg). 57 pacjentów przydzielonych losowo do grupy ofatumumabu zostało, po wystąpieniu progresji, krzyżowo przestawionych na produkt IMBRUVICA. Mediana wieku wyniosła 67 lat (zakres od 30 do 88 lat), 68% było mężczyzn, a 90% było rasy kaukaskiej. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 91 miesięcy, a mediana liczby wcześniejszych terapii wyniosła 2 (zakres od 1 do 13 terapii). Na początku badania 58% pacjentów miało co najmniej jeden guz ≥ 5 cm. Odsetek 32% pacjentów miało delecję 17p (50% pacjentów z mutacją 17p/TP53), 24% miało delecję 11q, a 47% pacjentów miało niezmutowany IGHV.

Przeżycie bez progresji (PFS), oceniane przez IRC zgodnie z kryteriami IWCLL, wykazało 78% statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji u pacjentów w grupie otrzymującej produkt IMBRUVICA. Analiza OS wykazała 57% statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów w grupie otrzymującej produkt IMBRUVICA. W tabeli 13 przedstawiono wyniki skuteczności z badania PCYC-1112-CA.

Tabela 13: Wyniki skuteczności u pacjentów z CLL (badanie PCYC-1112-CA)

Punkt końcowy	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumab N = 196
Mediana PFS	Nie osiągnięto	8,1 miesięcy
	HR = 0,215 [95% CI: 0.146; 0,317]	
OS ^a	HR = 0,434 [95% CI: 0.238; 0,789] ^b	
	HR = 0,387 [95% CI: 0.216 0,695] ^c	
ORR ^{d,e} (%)	42,6	4,1
ORR w tym PR z limfocytozą ^d (%)	62,6	4,1

HR = iloraz ryzyka; CI = przedział ufności; ORR = całkowity odsetek odpowiedzi; OS = całkowite przeżycie; PFS = przeżycie bez progresji; PR = odpowiedź częściowa

^a Mediana OS nie osiągnięto w obu grupach. $p < 0,005$ dla OS.

^b Pacjenci losowo przydzieleni do grupy ofatumumab byli w miarę możliwości oceniani, gdy rozpoczęli terapię produktem IMBRUVICA.

^c Analiza czułości, w której przestawiani pacjenci z ofatumumabu nie byli oceniani w dniu pierwszej dawki produktu IMBRUVICA.

^d Wg IRC. Konieczne powtórne wykonanie TK by potwierdzić odpowiedź.

^e Wszyscy z uzyskaną PR; $p < 0,0001$ dla ORR.

Mediana czasu obserwacji w badaniu = 9 miesięcy

Skuteczność była podobna we wszystkich badanych podgrupach, w tym u pacjentów z i bez delecji 17p, wcześniej określonego czynnika stratyfikacyjnego (tabela 14).

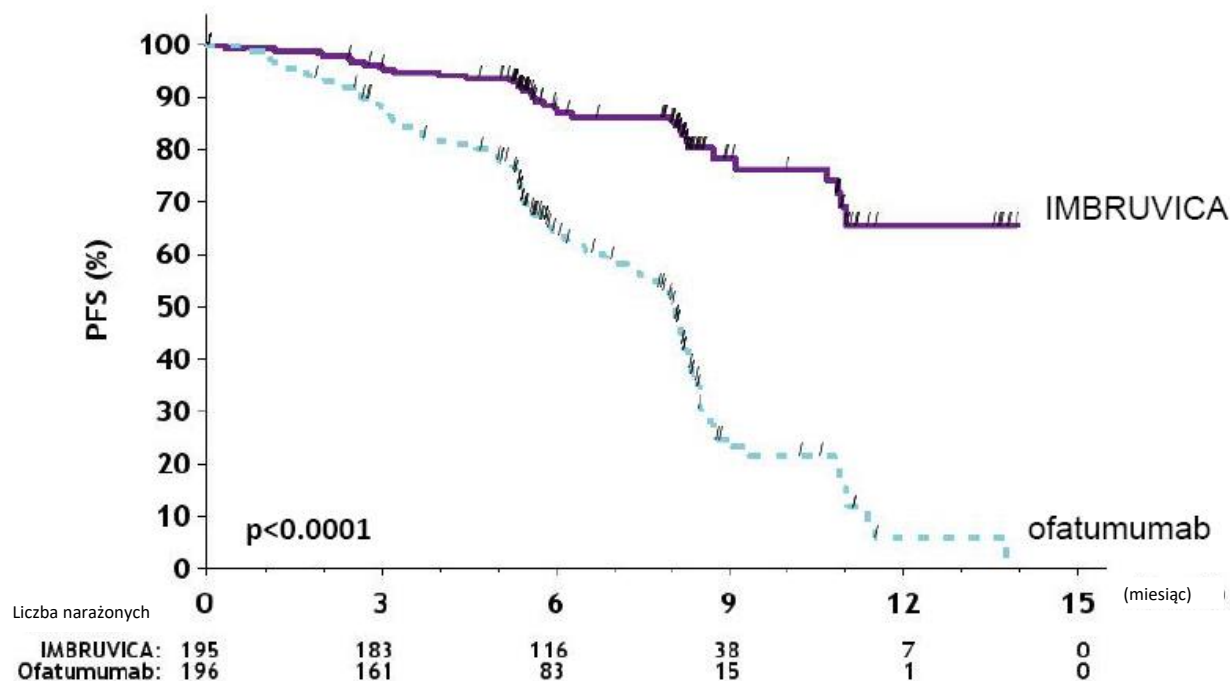
Tabela 14: Analiza PFS w podgrupach (Badanie PCYC-1112-CA)

	N	Współczynnik ryzyka	95% CI
Wszyscy badani	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
Tak	127	0,247	(0,136; 0,450)

Nie	264	0,194	(0,117; 0,323)
Nawrót choroby po stosowaniu analogów puryny			
Tak	175	0,178	(0,100; 0,320)
Nie	216	0,242	(0,145; 0,404)
Wiek			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Liczba wcześniejszych cykli			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
“Bulky disease”			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)
Współczynnik ryzyka oparty na niestratyfikowanej analizie.			

Na wykresie 9 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla PFS.

Wykres 9: Krzywe Kaplana-Meiera PFS (populacja ITT) w badaniu PCYC-1112-CA

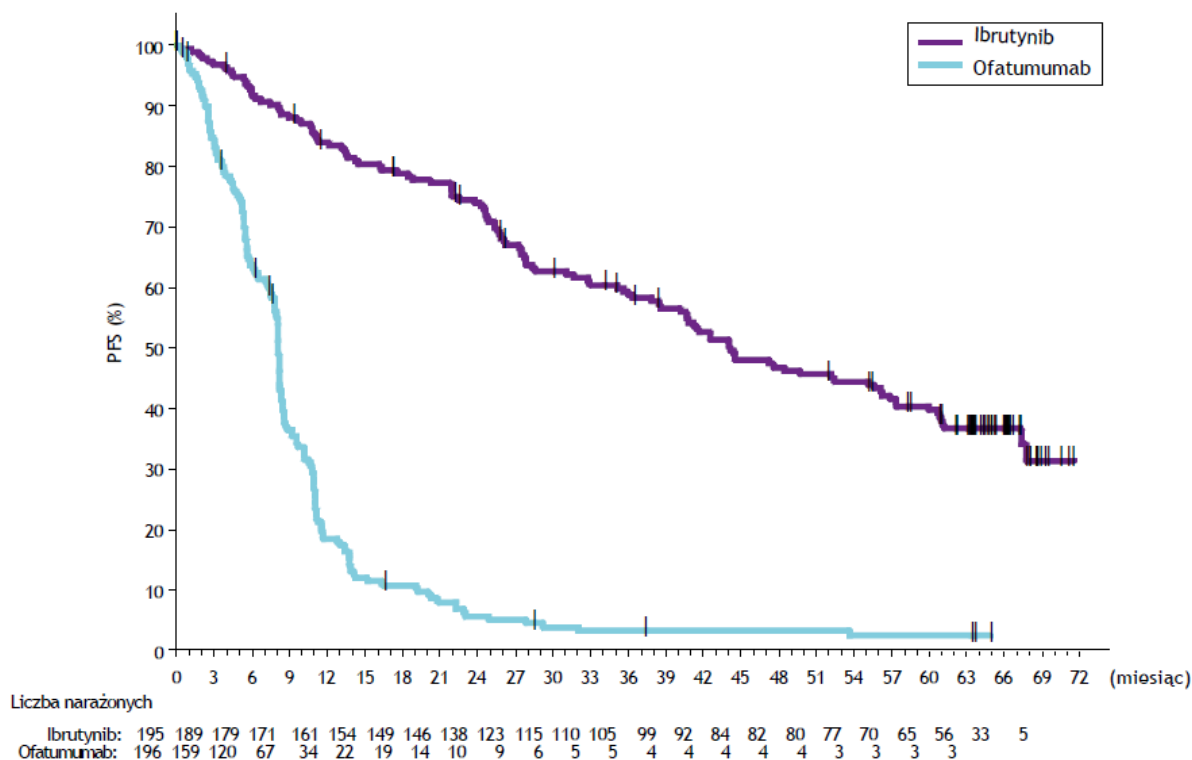


Końcowa analiza po 65 miesiącach obserwacji

Przy medianie czasu obserwacji 65 miesięcy w badaniu PCYC-1112-CA, u pacjentów w ramieniu IMBRUVICA stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji o 85% w ocenie badacza. Mediana PFS w ocenie badacza według kryteriów IWCLL wynosiła 44,1 miesiące [95% CI (38,47, 56,18)] w ramieniu IMBRUVICA i 8,1 miesiące [95% CI (7,79, 8,25)], odpowiednio w grupie ofatumumabu; HR = 0,15 [95% CI (0,11; 0,20)]. Na wykresie 10 przedstawiono zaktualizowane krzywe Kaplana-Meiera dla PFS. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), oceniany przez badacza w ramieniu IMBRUVICA, wynosił 87,7%, w porównaniu z 22,4% w grupie ofatumumabu. W czasie końcowej analizy 133 (67,9%) z 196 pacjentów pierwotnie przydzielonych losowo do grupy leczonej ofatumumabem przeszło na leczenie ibrutynibem. Mediana ocenianego przez badacza PFS2 (czas od randomizacji do zdarzenia PFS po pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej) zgodnie z kryteriami IWCLL wyniosła 65,4 miesiące [95% CI (51,61, nie można oszacować)] w ramieniu IMBRUVICA i 38,5 miesiące [95% CI (19,98, 47,24)], odpowiednio, w ramieniu ofatumumabu; HR = 0,54 [95% CI (0,41; 0,71)]. Mediana OS wyniosła 67,7 miesiące [95% CI (61,0, nie można oszacować)] w ramieniu IMBRUVICA.

Wyniki leczenia ibrutynibem w badaniu PCYC-1112-CA były spójne u pacjentów wysokiego ryzyka z delecją mutacji 17p/TP53, delecją 11q i (lub) niezmutowanym IGHV.

Wykres 10: Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS (populacja ITT) w badaniu PCYC-1112-CA z końcowej analizy z obserwacji 65 miesięcy



Terapia skojarzona

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu IMBRUVICA u pacjentów z wcześniej leczoną CLL oceniano dalej w randomizowanym, wielośrodkowym badaniu fazy 3 z podwójnie ślepą próbą, z zastosowaniem produktu IMBRUVICA, w skojarzeniu z BR w porównaniu z placebo + BR (badanie CLL3001). Pacjentów (n = 578) przydzielono losowo w proporcji 1:1 do grup otrzymujących produkt IMBRUVICA w dawce 420 mg raz na dobę lub placebo w skojarzeniu z BR. Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Wszyscy pacjenci otrzymywali BR przez maksymalnie sześć 28-dniowych cykli. Bendamustynę w dawce 70 mg/m² pc. podawano we wlewie dożylnym przez 30 minut w cyklu 1 w dniach 2. i 3., a w cyklach 2-6 w dniach 1. i 2. przez maksymalnie 6 cykli. Rytuksymab podawano w dawce 375 mg/m² pc. w pierwszym cyklu w dniu 1. i w dawce 500 mg/m² pc. w cyklach od 2 do 6, w dniu 1. Dziewięćdziesięciu (90) pacjentów przydzielono losowo do grup krzyżowych otrzymujących placebo + BR lub produkt leczniczy IMBRUVICA po potwierdzonej przez IRC progresji. Mediana wieku wyniosła 64 lata (zakres 31 do 86 lat), 66% było mężczyzn, a 91% było rasy kaukaskiej. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 6 lat, a mediana liczby wcześniejszych terapii wyniosła 2 (zakres od 1 do 11 terapii). Na początku badania 56% pacjentów miało co najmniej jeden guz \geq 5 cm. 26% pacjentów miało delecję 11q.

Przeżycie bez progresji (PFS) było oceniane przez IRC zgodne z kryteriami IWCLL. W tabeli 15 przedstawiono wyniki skuteczności z badania CLL3001.

Tabela 15: Wyniki skuteczności u pacjentów z CLL (badanie CLL3001)

Punkt końcowy	IMBRUVICA + BR N = 289	Placebo + BR N = 289
PFS ^a		
Mediana (95% CI), miesiące	Nie osiągnięto	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [95% CI: 0,150; 0,276]	

ORR ^b %	82,7	67,8
OS ^c	HR = 0,628 [95% CI: 0,385; 1,024]	

CI = przedział ufności; HR = iloraz ryzyka; ORR = całkowity odsetek odpowiedzi; OS = całkowite przeżycie; PFS = przeżycie bez progresji

^a Ocenione przez IRC.

^b Ocenione przez IRC, ORR (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa z niepełną regeneracją szpiku, guzkowa odpowiedź na leczenie, odpowiedź częściowa).

^c Mediany OS nie osiągnięto w obu grupach.

WM

Monoterapia

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego IMBRUVICA u pacjentów z WM (chłoniak limfoplazmocytowy wydzielający IgM) oceniano w otwartym wieloośrodkowym jednoramiennym badaniu, u 63 wcześniej leczonych pacjentów. Mediana wieku wyniosła 63 lata (zakres: 44 do 86 lat), 76% było mężczyzn, a 95% było rasy kaukaskiej. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 74 miesiące, a mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 2 (zakres od 1 do 11 terapii). Na początku badania mediana stężenia IgM wynosiła 3,5 g/dl, a 60% pacjentów miało niedokrwistość (stężenie hemoglobiny ≤ 11 g/dl lub 6,8 mmol/l).

Produkt IMBRUVICA podawano doustnie w dawce 420 mg raz na dobę aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędownym punktem końcowym w tym badaniu był ORR oceniany przez badacza. ORR i DOR oceniano z zastosowaniem kryteriów przyjętych na Trzecich Międzynarodowych Warsztatach Poświęconych Makroglobulinemii Waldenström'a. W tabeli 16 pokazano reakcję na podanie produktu IMBRUVICA.

Tabela 16: ORR i DOR u pacjentów z WM

	Suma (N = 63)
ORR (%)	87,3
95% CI (%)	(76,5, 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Mediana DOR miesiące (zakres)	NR (0,03+, 18,8+)

CI = przedział ufności; DOR = czas trwania odpowiedzi; NR = nie osiągnięto; MR = słaba odpowiedź; PR = odpowiedź częściowa; VGPR = bardzo dobra odpowiedź częściowa; ORR = MR+PR+VGPR

Mediana czasu obserwacji w badaniu = 14,8 miesięcy

Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 1 miesiąc (zakres: 0,7-13,4 miesięcy).

Wyniki skuteczności oceniła również IRC wykazując ORR = 83%, VGPR = 11% i PR = 51%.

Terapia skojarzona

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu IMBRUVICA w WM były dalej oceniane u pacjentów z wcześniej nieleczoną lub wcześniej leczoną WM, w randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy 3 produktu IMBRUVICA w skojarzeniu z rytuksymabem, w porównaniu z placebo w skojarzeniu z rytuksymabem (PCYC-1127-CA). Pacjentów (n=150) randomizowano w proporcji 1:1, do grup otrzymujących produkt IMBRUVICA 420 mg na dobę lub placebo w skojarzeniu z rytuksymabem, do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Rytuksymab podawano co tydzień w dawce 375 mg/m² przez 4 kolejne tygodnie (1-4 tygodnie), a następnie drugi cykl podawania rytuksymabu co tydzień przez 4 kolejne tygodnie (tygodnie 17-20).

Mediana wieku wyniosła 69 lat (zakres od 36 do 89 lat), 66% stanowili mężczyźni, a 79% było rasy białej. Dziewięćdziesiąt trzy procent pacjentów miało wyjściowy stan sprawności ECOG równy 0 lub 1, a 7% pacjentów miało wyjściowy stan sprawności ECOG 2. Czterdzieści pięć procent pacjentów nie było wcześniej leczonych, a 55% pacjentów było wcześniej leczonych. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 52,6 miesięcy (pacjenci wcześniej nieleczeni = 6,5 miesięcy, a wcześniej leczeni = 94,3 miesiące). Wśród wcześniej leczonych pacjentów mediana liczby wcześniejszych

terapii wynosiła 2 (zakres od 1 do 6 terapii). Na początku badania mediana wartości IgM w surowicy wynosiła 3,2 g/dl (zakres 0,6 do 8,3 g/dl), 63% pacjentów miało niedokrwistość (hemoglobina ≤ 11 g/dl lub 6,8 mmol/l), a mutacje MYD88 L265P występowały u 77% pacjentów, nieobecne były u 13% pacjentów, a 9% pacjentów nie podlegało ocenie pod kątem statusu mutacji.

W analizie pierwotnej, przy medianie czasu obserwacji 26,5 miesięcy, iloraz ryzyka PFS oceniony przez IRC, wynosił 0,20 [95% CI (0,11, 0,38)]. Współczynniki ryzyka PFS dla pacjentów uprzednio nieleczonych, wcześniej leczonych pacjentów i pacjentów z mutacjami MYD88 L265P lub bez nich, były zgodne ze współczynnikiem ryzyka PFS dla populacji ITT.

Reakcje związane z infuzją stopnia 3 lub 4 stwierdzano u 1% pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA + rytuksymab i 16% pacjentów leczonych placebo + rytuksymab.

Nasilenie guza w postaci zwiększenia IgM wystąpiło u 8,0% pacjentów w ramieniu IMBRUVICA + rytuksymab i 46,7% pacjentów w ramieniu placebo + rytuksymab.

Analiza końcowa po 63 miesiącach obserwacji

Po całkowitym, trwającym 63 miesiące, czasie obserwacji, wyniki skuteczności ocenione przez IRC w czasie ostatecznej analizy badania PCYC-1127-CA przedstawiono w tabeli 17, a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS przedstawiono na wykresie 11. Iloraz ryzyka PFS dla pacjentów rozpoczynających leczenie (0,31 [95% CI (0,14; 0,69)]) i pacjentów wcześniej leczonych (0,22 [95% CI (0,11; 0,43)]) był zgodny z ilorazem ryzyka PFS dla populacji ITT.

Tabela 17: Wyniki skuteczności w badaniu PCYC-1127-CA (analiza końcowa*)

Punkt końcowy	IMBRUVICA+R N=75	Placebo+R N=75
Przeżycie wolne od progresji^{a,b}		
Liczba zdarzeń (%)	22 (29)	50 (67)
Mediana (95% CI), miesiące	Nie osiągnięto	20,3 (13,0; 27,6)
HR (95% CI)	0,20 (0,15; 0,42)	
Wartość-p	<0,0001	
Czas do następnej terapii		
Mediana (95% CI), miesiące	Nie osiągnięto	18,1 (11,1; 33,1)
HR (95% CI)	0,1 (0,05; 0,21)	
Najlepsza całkowita odpowiedź (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Całkowity odsetek odpowiedzi^c (CR, VGPR, PR, MR) (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Średni czas trwania całkowitej odpowiedzi, miesiące (zakres)	Nie osiągnięto (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)
Odsetek odpowiedzi (CR, VGPR, PR)^{c,d} (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Średni czas trwania odpowiedzi, miesiące (zakres)	Nie osiągnięto (1,9+; 58,9+)	Nie osiągnięto (4,6; 49,7+)
Stopień trwale poprawy hemoglobiny^{c,e} (%)	77,3	42,7

CI = przedział ufności; CR = pełna odpowiedź; HR = współczynnik ryzyka; MR = niewielka odpowiedź; PR = częściowa odpowiedź; R = rytuksymab; VGPR = bardzo dobra odpowiedź częściowa

* Mediana czasu obserwacji w badaniu = 49,7 miesięcy.

a Ocena IRC.

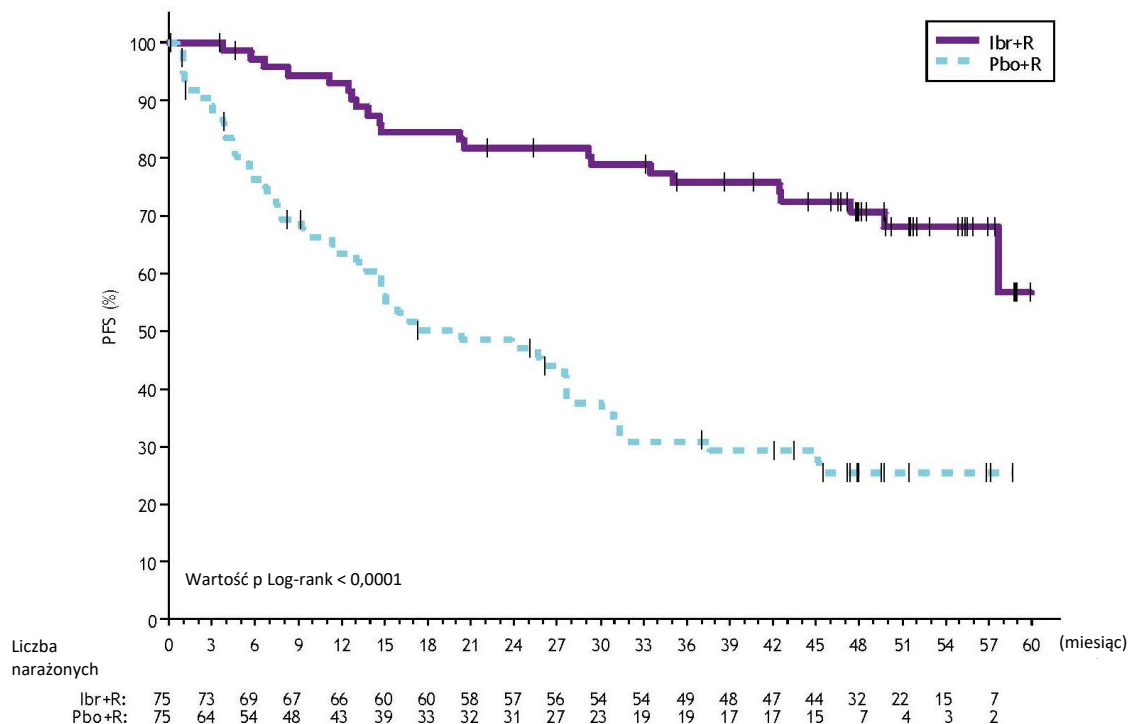
b Szacunkowe 4-letnie PFS wyniosło 70,6% [95% CI (58,1, 80,0)] w ramieniu IMBRUVICA + R w porównaniu z 25,3% [95% CI (15,3, 36,6)] w ramieniu placebo + R.

c Wartość p związana ze wskaźnikiem odpowiedzi wyniosła <0,0001.

d Odsetek odpowiedzi wyniósł 76% vs 41% u pacjentów rozpoczynających leczenie oraz 76% vs 22% u pacjentów leczonych wcześniej, odpowiednio, w ramieniu IMBRUVICA + R vs placebo + R.

e Zdefiniowana jako zwiększenie o ≥ 2 g/dl w stosunku do wartości wyjściowej, niezależnie od wartości wyjściowej, lub zwiększenie do >11 g/dl z poprawą $\geq 0,5$ g/dl, jeśli wartość wyjściowa wyniosła ≤ 11 g/dl

Wykres 11: Krzywe Kaplana-Meiera PFS (populacja ITT) w badaniu PCYC-1127-CA (analiza końcowa)



Badanie PCYC-1127-CA miało oddzielne ramię monoterapii obejmujące 31 pacjentów z uprzednio leczoną WM, którzy nie przeszli wcześniej terapii zawierającej rytuksymab i otrzymali produkt IMBRUVICA w monoterapii. Mediana wieku wyniosła 67 lat (zakres od 47 do 90 lat). Osiemdziesiąt jeden procent pacjentów miało wyjściowy stan sprawności ECOG równy 0 lub 1, a 19% miało wyjściowy status sprawności ECOG równy 2. Mediana liczby wcześniejszych terapii wyniosła 4 (zakres, od 1 do 7 terapii). Po całkowitym, trwającym 61 miesiące, czasie obserwacji, odsetek odpowiedzi na leczenie w ramieniu monoterapii w badaniu PCYC-1127-CA według oceny IRC wyniósł 77% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 33 miesiące (zakres od 2,4 do 60,2+ miesięcy). Ogólny odsetek odpowiedzi wg IRC, zaobserwowany w ramieniu monoterapii, wyniósł 87% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR, 10% MR). Mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi wyniosła 39 miesięcy (zakres od 2,07 do 60,2+ miesięcy).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania, skuteczność i farmakokinetykę produktu IMBRUVICA u dzieci i młodzieży z nawrotowym lub opornym na leczenie, dojrzałym chłoniakiem nieziarniczym z komórek B oceniano w dwuczęściowym, wielośrodkowym, otwartym badaniu 3. fazy (LYM3003), w którym produkt leczniczy IMBRUVICA podawano w skojarzeniu ze schematem zawierającym rytuksymab, ifosfamid, karboplatynę, etopozyd i deksametazon (RICE) lub schematem zawierającym rytuksymab, winkrystynę, ifosfamid, karboplatynę, idarubicynę i deksametazon (RVICI) jako terapię podstawową.

W części 1. badania (21 pacjentów w wieku od 3 do 17 lat) oceniano dawkę, która będzie stosowana w części 2. (51 pacjentów w wieku od 3 do 19 lat) (patrz punkt 5.2).

W części 2. pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 do otrzymywania produktu leczniczego IMBRUVICA w dawce 440 mg/m² na dobę (wiek poniżej 12 lat) lub 329 mg/m² (wiek 12 lat i starsi) z terapią podstawową lub samej terapii podstawowej do czasu zakończenia 3 cykli leczenia, przeszczepienia, progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim jest przewaga przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), nie został osiągnięty, co sugeruje brak dodatkowych korzyści z dodania ibrutynibu do RICE lub RVICI (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ibrutynib jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym z medianą T_{max} wynoszącą od 1 do 2 godzin. Całkowita biodostępność na czczo ($n = 8$) wynosiła 2,9% (90% CI = 2,1 – 3,9) i zwiększała się dwukrotnie przy podawaniu z posiłkiem. Farmakokinetyka ibrutynibu nie różniła się istotnie u pacjentów z różnymi nowotworami złośliwymi komórek B. Ekspozycja na ibrutynib zwiększa się do dawki 840 mg. AUC w stanie stacjonarnym u pacjentów otrzymujących dawkę 560 mg wyniosło (średnia \pm odchylenie standardowe) 953 \pm 705 ng h/ml. Podawanie ibrutynibu na czczo skutkowało około 60% ekspozycją (AUC_{last}) w porównaniu z warunkami zarówno 30 minut przed, 30 minut po posiłku lub 2 godzinach po bogatym w tłuszcze śniadaniu.

Rozpuszczalność ibrutynibu jest zależna od pH, z mniejszą rozpuszczalnością w wyższym pH. U zdrowych osób, które przyjęły na czczo pojedynczą dawkę 560 mg ibrutynibu po przyjmowaniu 40 mg omeprazolu raz na dobę przez 5 dni w porównaniu do przyjmowania samego ibrutynibu średnie geometryczne proporcje (90% CI) wyniosły odpowiednio 83% (68-102%), 92% (78-110%) i 38% (26-53%) dla AUC_{0-24} , AUC_{last} i C_{max} .

Dystrybucja

Odwracalne wiązanie ibrutynibu z ludzkimi białkami osocza w warunkach *in vitro* wynosiło 97,3% bez zależności od stężenia w zakresie od 50 do 1000 ng/ml. Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ($V_{d, ss}/F$) wyniosła około 10 000 l.

Metabolizm

Ibrutynib jest metabolizowany głównie przy udziale CYP3A4 do dihydrodiolu, metabolitu, który ma o około 15 razy słabsze działanie hamujące BTK niż ibrutynib. Udział CYP2D6 w metabolizmie ibrutynibu jest minimalny.

Dlatego nie są konieczne środki ostrożności u pacjentów z różnymi genotypami CYP2D6.

Eliminacja

Pozorny klirens (CL/F) wynosi około 1000 l/h. Okres półtrwania ibrutynibu wynosi od 4 do 13 godzin.

Po pojedynczym doustnym podaniu radioaktywnie znakowanego [¹⁴C]-ibrutynibu zdrowym osobom, około 90% promieniotwórczości zostało wydalone w ciągu 168 godzin, większość (80%) z kałem a < 10% z moczem. Niezmieniony ibrutynib stanowił około 1% radiologicznie znakowanych produktów wydalanych z kałem i był nieobecny w moczu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka populacyjna wykazała, że klirens ibrutynibu z krążenia nie jest istotnie zależny od wieku.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne wskazują, że ekspozycja na ibrutynib u dzieci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem niezręcznym z dojrzałych komórek B, w wieku 12 lat i starszych, otrzymujących dawkę dobową 329 mg/m² oraz w wieku od 3 lat do mniej niż 12 lat, otrzymujących

dawkę dobową 440 mg/m², mieściła się na ogół w zakresie ekspozycji obserwowanych u dorosłych pacjentów, którym podawano dawkę dobową 560 mg.

Płeć

W populacyjnej analizie farmakokinetyki wykazano, że klirens ibrutynibu z krążenia nie jest istotnie zależny od płci.

Rasa

Nie ma wystarczających danych by ocenić możliwy wpływ rasy na farmakokinetykę ibrutynibu.

Masa ciała

W populacyjnej analizie farmakokinetyki wykazano, że masa ciała (zakres: 41-146 kg; średnia [SD]: 83 [19 kg]) ma nieistotny wpływ na klirens ibrutynibu.

Zaburzenia czynności nerek

Ibrutynib ma niewielki klirens nerkowy; wydalanie metabolitów z moczem stanowi <10% dawki. Do chwili obecnej nie przeprowadzono badań u osób z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub dializowanych (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Ibrutynib jest metabolizowany w wątrobie. Przeprowadzono badanie, w którym pacjenci bez raka z zaburzeniami czynności wątroby otrzymywali na czczo pojedynczą dawkę 140 mg produktu leczniczego. Wpływ zaburzeń czynności wątroby różnił się znacząco u poszczególnych osób, lecz stwierdzono zwiększenie ekspozycji na ibrutynib (AUC_{last}) o średnio 2,7; 8,2 i 9,8 razy u pacjentów z odpowiednio łagodnymi ($n = 6$, klasa A wg Child-Pugh), umiarkowanymi ($n = 10$, klasa B wg Child-Pugh) i ciężkimi ($n = 8$, klasa C wg Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Wolna frakcja ibrutynibu w osoczu także zwiększała się z nasileniem zaburzeń odpowiednio o: 3,0; 3,8 i 4,8% u osób z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu z 3,3% w dopasowanej grupie kontrolnej u zdrowych osób w tym badaniu. Odpowiadające zwiększenie ekspozycji ($AUC_{unbound, last}$) na niezwiązany ibrutynib szacuje się na 4,1-, 9,8-, 13-krotne u osób odpowiednio z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne podawanie z substratami/inhibitorami transportu

Badania *in vitro* wykazały, że ibrutynib nie jest substratem P-gp ani innych istotnych białek transportujących, z wyjątkiem OCT2. Metabolit dihydrodiol i inne metabolity są substratami P-gp. Ibrutynib jest inhibitorem P-gp i BCRP w warunkach *in vitro* (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach u szczurów i psów trwających 13 tygodni zaobserwowano następujące działania niepożądane. Ibrutynib indukował działania żołądkowo-jelitowe (rzadki stolec/biegunka i (lub) stan zapalny) oraz zmniejszenie liczby limfocytów u szczurów i psów. Największa dawka, po której nie obserwowano występowania działań niepożądanych (ang. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) wynosiła 30 mg/kg mc./dobę u obu gatunków. Na podstawie średniej ekspozycji (AUC) dla dawki klinicznej 560 mg/dobę, wskaźniki AUC były odpowiednio 2,6 i 21 razy większe dla NOAEL u samców i samic szczurów oraz 0,4 i 1,8 razy większe dla NOAEL u samców i samic psów. Najmniejsze dawki, po których obserwowano występowanie działań niepożądanych (ang. *Lowest Observed Effect Level*, LOEL) (60 mg/kg mc./dobę) były u psów 3,6-razy (samce) i 2,3-razy większe (samice). U szczurów stwierdzano umiarkowaną atrofię komórek zrazikowych trzustki (uważaną za działanie niepożądane) w dawkach ≥ 100 mg/kg mc. u samców szczurów (zakres ekspozycji AUC 2,6-razy większy) i nie stwierdzano u samic w dawkach do 300 mg/kg mc./dobę (zakres ekspozycji AUC 21,3-razy większy). Nieznaczne zmniejszenie gęstości kości gąbczastej i korowej stwierdzono u samic szczurów otrzymujących dawki ≥ 100 mg/kg mc./dobę (zakres ekspozycji AUC 20,3-razy większy). Wszystkie żołądkowo-jelitowe, limfocytowe i kostne działania ustępowały po okresie 6-13 tygodni. Działania trzustkowe ustępowały częściowo po porównywalnym okresie.

Nie badano toksyczności u młodych zwierząt.

Rakotwórczość, genotoksyczność

W 6-miesięcznym badaniu u transgenicznych myszy (Tg.rasH2) ibrutynib w dawkach doustnych do 2000 mg/kg/dobę nie wykazywał właściwości rakotwórczych. Margines ekspozycji wynosił około 23-krotność (mężczyźni) do 37-krotność (kobiety) AUC ibrutynibu w odniesieniu do ludzi otrzymujących dawkę 560 mg na dobę.

Ibrutynib nie wykazywał właściwości genotoksycznych w badaniach na bakteriach, komórkach ssaków czy u myszy.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

U ciężarnych samic szczurów, ibrutynib w dawce 80 mg/kg mc./dobę powodował zwiększenie strat po implantacji i zwiększenie trzewnych malformacji (serca i dużych naczyń) oraz zmian w kościach przy zakresie ekspozycji przekraczającym 14 razy AUC u pacjentów otrzymujących dawkę dobową 560 mg. W dawkach ≥ 40 mg/kg mc./dobę ibrutynib powodował zmniejszenie masy ciała płodu (proporcje AUC $\geq 5,6$ w porównaniu z dawką dobową 560 mg u pacjentów). Tym samym płodowy NOAEL wyniósł 10 mg/kg mc./dobę (przekracza około 1,3 razy AUC ibrutynibu w dawce 560 mg na dobę) (patrz punkt 4.6).

U ciężarnych królików ibrutynib w dawce 15 mg/kg mc./dobę lub większej przyczyniał się do wystąpienia szkieletowych wad rozwojowych (zrośnięcie mostka) a ibrutynib w dawce 45 mg/kg mc./dobę skutkowało zwiększeniem częstości wczesnych poronień. Ibrutynib wywoływał wady rozwojowe u królików w dawce 15 mg/kg mc./dobę (około 2 krotnie większa ekspozycja (AUC) niż u pacjentów z MCL otrzymujących ibrutynib w dawce 560 mg na dobę i 2,8 x większa ekspozycja niż u pacjentów z CLL lub WM otrzymujących ibrutynib w dawce 420 mg na dobę). Tym samym płodowy NOAEL wyniósł 5 mg/kg mc./dobę (to jest 0,7 x AUC ibrutynibu w dawce 560 mg na dobę) (patrz punkt 4.6).

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na płodność lub zdolności rozrodcze u samców i samic szczurów po stosowaniu maksymalnych dawek 100 mg/kg mc./dobę (HED 16 mg/kg mc./dobę).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Sodu kroskarmeloza

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokrystaliczna

Sodu laurylosiarczan (E487)

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz do nadruków

Żywica naturalna

Żelaza tlenek czarny (E172)

Glikol propylenowy (E1520)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką z polipropylenu z zabezpieczeniem uniemożliwiającym otwarcie przez dzieci.

Każde pudełko zawiera jedną butelkę z 90 lub 120 kapsułkami twardymi.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/945/001 (90 kapsułek twardych)
EU/1/14/945/002 (120 kapsułek twardych)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 października 2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 czerwca 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.09.2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DARZALEX 1800 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka 15 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1800 mg daratumumabu (120 mg daratumumabu w 1 ml).

Daratumumab jest ludzkim monoklonalnym przeciwciałem IgG1_K przeciw antygenowi CD38, produkowanym w linii komórkowej ssaków (jajnika chomika chińskiego) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka 15 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 735,1 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do żółtego.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szpiczak mnogi

Produkt leczniczy DARZALEX jest wskazany:

- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,
- w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię,
- w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia obejmującą inhibitor proteosomu i lenalidomid i wykazali oporność na leczenie lenalidomidem, lub którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie zawierające lenalidomid i inhibitor proteosomu i wykazali progresję choroby w trakcie lub po ostatniej terapii (patrz punkt 5.1)
- jako monoterapia u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteosomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

Amyloidoza łańcuchów lekkich (amyloidoza AL)

Produkt leczniczy DARZALEX jest wskazany w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną układową amyloidozą AL.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym, w dawkach zalecanych dla tej drogi podawania.

Produkt leczniczy DARZALEX powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, a pierwsza dawka powinna zostać podana w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji.

Ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek, aby upewnić się, że pacjentowi zostanie podana odpowiednia postać (dożylna lub podskórna) i właściwa, zalecana dla danej postaci dawka.

W przypadku pacjentów otrzymujących obecnie daratumumab w postaci dożylniej, DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, może być stosowany jako alternatywa dożylniej postaci daratumumabu, począwszy od następnej zaplanowanej dawki.

Przed i po wstrzyknięciu daratumumabu należy podać produkty lecznicze w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (ang. *infusion related reactions*, IRR). Patrz poniżej „Zalecane produkty lecznicze do jednoczesnego stosowania” i punkt 4.4.

Dawkowanie

Szpiczak mnogi

Schemat dawkowania w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub pomalidomidem i deksametazonem (schemat cyklu 4-tygodniowego) i w monoterapii

Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 1800 mg, podawana przez około 3–5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli 1:

Tabela 1: Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (Rd), pomalidomidem i deksametazonem (Pd) (schemat cyklu 4-tygodniowego) i w monoterapii

Tygodnie	Schemat
Tygodnie: 1. do 8.	raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)
Tygodnie: 9. do 24. ^a	co 2 tygodnie (w sumie 8 dawek)
Od 25. tygodnia do progresji choroby ^b	co 4 tygodnie

^a Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu.

^b Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu.

Deksametazon należy podawać w dawce 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat).

W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych, patrz punkt 5.1 i odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (schemat z cyklami 6-tygodniowymi)

Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych wynosi 1800 mg, podawana przez około 3–5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli 2.

Tabela 2: Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem ([VMP]; schemat z cyklami 6-tygodniowymi)

Tygodnie	Schemat
Tygodnie 1. do 6.	co tydzień (w sumie 6 dawek)
Tygodnie 7. do 54. ^a	co trzy tygodnie (w sumie 16 dawek)
Od tygodnia 55. do progresji choroby ^b	co cztery tygodnie

^a Pierwsza dawka w schemacie co 3 tygodnie podawana jest w 7. tygodniu.

^b Pierwsza dawka w schemacie co 4 tygodnie podawana jest w 55. tygodniu.

Bortezomib podaje się dwa razy w tygodniu w tygodniach 1., 2., 4. i 5. w pierwszym cyklu 6-tygodniowym, następnie **raz** w tygodniu w tygodniach 1., 2., 4. i 5. przez osiem kolejnych cykli 6-tygodniowych. Informacje dotyczące dawek i schematu dawkowania VMP podczas podawania razem z produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, patrz punkt 5.1.

Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (schemat z cyklami 4-tygodniowymi), w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT)

Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 1800 mg, podawana przez około 3–5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli 3.

Tabela 3: Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem ([VTd]; schemat z cyklami 4-tygodniowymi)

Faza leczenia	Tygodnie	Schemat
Indukcja	Tygodnie 1. do 8.	co tydzień (w sumie 8 dawek)
	Tygodnie 9. do 16. ^a	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)
Przerwa w czasie chemioterapii wysokodawkowej i ASCT		
Konsolidacja	Tygodnie 1. do 8. ^b	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)

^a Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. Tygodniu.

^b Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 1. tygodniu po wznowieniu leczenia po ASCT.

Deksametazon należy podawać w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. w cyklach 1. i 2. oraz w dawce 40 mg w dniach 1.-2. i 20 mg w kolejnych dniach dawkowania (dniach 8., 9., 15., 16.) w cyklach 3.-4. Deksametazon w dawce 20 mg powinien być podawany w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16. w cyklach 5. i 6.

W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, patrz punkt 5.1 i odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat cyklu 3-tygodniowego)

Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 1800 mg, podawana przez około 3–5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli 4.

Tabela 4: Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Vd) (schemat cyklu 3-tygodniowego)

Tygodnie	Schemat
Tygodnie: 1. do 9.	raz w tygodniu (w sumie 9 dawek)
Tygodnie: 10. do 24. ^a	co 3 tygodnie (w sumie 5 dawek)
Od 25. tygodnia do progresji choroby ^b	co 4 tygodnie

^a Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 3 tygodnie podaje się w 10. tygodniu.

^b Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu.

Deksametazon należy podawać w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12. pierwszych 8 cykli leczenia bortezomibem lub w dawce zmniejszonej do 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku >75 lat, z niedowagą (BMI <18,5), źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami.

W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, patrz punkt 5.1 i odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Amyloidoza AL

Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (schemat z cyklami 4-tygodniowymi)

Zalecana dawka wynosi 1800 mg produktu DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, podawana w ciągu około 3-5 minut, zgodnie z następującym schematem dawkowania przedstawionym w tabeli 5.

Tabela 5: Schemat dawkowania produktu DARZALEX w leczeniu amyloidozy łańcuchów lekkich w skojarzeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem ([VCd]; schemat dawkowania w cyklu 4-tygodniowym)^a

Tygodnie	Schemat
Tygodnie 1. do 8.	raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)
Tygodnie 9. do 24. ^b	co dwa tygodnie (w sumie 8 dawek)
Od tygodnia 25. do progresji choroby ^c	co cztery tygodnie

^a W badaniu klinicznym produkt DARZALEX podawano do czasu progresji choroby lub maksymalnie do 24 cykli (~2 lata) od podania pierwszej dawki badanego leku.

^b Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu.

^c Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu.

W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, patrz punkt 5.1 i odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Pominięcie dawki

W razie pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego DARZALEX, należy podać ją tak szybko jak to możliwe, a schemat dawkowania należy odpowiednio dostosować, utrzymując odstępy pomiędzy dawkami.

Modyfikacje dawki

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. W razie toksyczności hematologicznej (patrz punkt 4.4) może być konieczne opóźnienie podania dawki, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy. W celu uzyskania informacji na temat produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

W badaniach klinicznych nie była wymagana modyfikacja szybkości ani dawki produktu leczniczego DARZALEX, roztworu do wstrzykiwań podskórnych, w celu opanowania IRR.

Produkty lecznicze zalecane do jednoczesnego stosowania

Produkty lecznicze podawane przed wstrzyknięciem

W celu zmniejszenia ryzyka IRR należy wszystkim pacjentom, na 1-3 godzin przed każdym podaniem produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, podać:

- kortykosteroid (długodziałający lub o średnim czasie działania).
 - Monoterapia:
metylprednizolon 100 mg lub równoważną dawkę innego kortykosteroidu. Po drugim wstrzyknięciu dawkę kortykosteroidu można zmniejszyć do 60 mg metyloprednizolonu.
 - Terapia skojarzona:
deksametazon 20 mg (lub odpowiednik), podawany przed każdym wstrzyknięciem produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych. Gdy w schemacie podstawowym znajduje się deksametazon, jego dawka terapeutyczna będzie zastępować premedykację w dniach podania produktu leczniczego DARZALEX (patrz punkt 5.1).
Nie należy podawać dodatkowych kortykosteroidów, wchodzących w skład schematu podstawowego (np. prednizonu), w dniach podania produktu leczniczego DARZALEX, gdy pacjent otrzymał deksametazon (lub odpowiednik) w premedykacji.
- leki przeciwwgorączkowe (paracetamol 650 do 1000 mg)
- leki przeciwhistaminowe (doustnie lub dożylnie difenhydramina 25 do 50 mg lub lek równoważny).

Produkty lecznicze podawane po wstrzyknięciu

W celu zmniejszenia ryzyka późnych IRR należy po wstrzyknięciu podać:

- Monoterapia:
przez dwa dni, po każdym wstrzyknięciu (zaczynając od dnia po wstrzyknięciu) należy podawać doustny kortykosteroid (20 mg metyloprednizolonu lub równoważną dawkę kortykosteroidu o średnim czasie działania lub długodziałającego, zgodnie z lokalnymi standardami).
- Terapia skojarzona:
należy rozważyć podanie małej dawki doustnej metyloprednizolonu (≤ 20 mg) lub odpowiednika dzień po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX. Jednakże, jeśli dzień po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX podawany jest kortykosteroid wchodzący w skład schematu podstawowego (np. deksametazon, prednizon), podawanie dodatkowych produktów leczniczych po infuzji może nie być konieczne (patrz punkt 5.1).

Jeśli po pierwszych trzech wstrzyknięciach pacjent nie doświadcza istotnych IRR, można przerwać stosowanie kortykosteroidów podawanych po wstrzyknięciu (z wyłączeniem kortykosteroidów ze schematu podstawowego).

Ponadto, u pacjentów z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie, należy rozważyć zastosowanie po wstrzyknięciu krótko- i długodziałających leków rozszerzających oskrzela oraz wziewnych kortykosteroidów. Według uznania lekarza, po pierwszych czterech wstrzyknięciach, jeśli pacjent nie doświadcza istotnych IRR, można rozważyć odstawienie leków wziewnych.

Zapobieganie reaktywacji wirusa półpaśca

Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową zapobiegającą reaktywacji wirusa półpaśca.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetyki (PK), nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzano badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego DARZALEX u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Dane nie są dostępne.

Masa ciała (>120 kg)

Ograniczona liczba pacjentów o masie ciała >120 kg była badana przy użyciu stałej dawki (1800 mg) produktu DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych i nie ustalono skuteczności u tych pacjentów. Obecnie nie zaleca się dostosowywania dawki w zależności od masy ciała (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym, w dawkach właściwych dla tej drogi podawania. Szczególne środki ostrożności przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Aby uniknąć zatkania się igły, należy umieścić igłę do iniekcji podskórnej lub zestaw do infuzji podskórnej na strzykawce bezpośrednio przed wstrzyknięciem.

Należy wstrzykiwać 15 ml roztworu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych do tkanki podskórnej brzucha w odległości około 7,5 cm w prawo lub lewo od pępka przez około 3-5 minut. Nie wstrzykiwać roztworu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych w inne miejsca ciała, ponieważ nie ma dostępnych danych. Miejsca wstrzyknięć należy zamieniać naprzemiennie przy kolejnych wstrzyknięciach.

Roztworu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych nigdy nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których skóra jest zaczerwieniona, zasiniona, wrażliwa, stwardniała lub w miejsca, gdzie występują blizny.

Należy wstrzymać lub spowolnić szybkość podawania, jeśli pacjent odczuwa ból. W przypadku, gdy ból nie zmniejsza się po spowolnieniu wstrzyknięcia, można wybrać drugie miejsce wstrzyknięcia po przeciwnej stronie brzucha, aby podać resztę dawki.

Podczas terapii produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie należy podawać innych produktów leczniczych do stosowania podskórnego w to samo miejsce, co DARZALEX.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z infuzją (*Infusion-related reactions, IRR*)

DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, może powodować ciężkie i (lub) poważne IRR, w tym reakcje anafilaktyczne. W badaniach klinicznych, około 9% (74/832) pacjentów doświadczyło IRR. Większość IRR wystąpiło po pierwszym wstrzyknięciu i były one stopnia 1-2. IRR występujące przy kolejnych wstrzyknięciach stwierdzano u 1% pacjentów (patrz punkt 4.8).

Mediana czasu do wystąpienia IRR po wstrzyknięciu produktu DARZALEX wyniosła 3,2 godziny (zakres 0,15-83 godzin). Większość IRR wystąpiła w dniu leczenia. Późniejsze IRR wystąpiły u 1% pacjentów.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe IRR mogą obejmować objawy ze strony układu oddechowego, takie jak: przekrwienie błony śluzowej nosa, kaszel, podrażnienie gardła, alergiczny nieżyt nosa, świszczący oddech, a także gorączkę, ból w klatce piersiowej, świąd, dreszcze, wymioty, nudności, niedociśnienie i niewyraźne widzenie. Wystąpiły ciężkie reakcje, w tym: skurcz oskrzeli, niedotlenienie, duszność, nadeśnienie, tachykardia i działania niepożądane dotyczące oczu (w tym wysięk naczyńiówkowy, ostra krótkowzroczność i ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania) (patrz punkt 4.8).

Należy premedykować pacjentów z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i kortykosteroidów a także obserwować i konsultować pod kątem IRR, szczególnie podczas pierwszego i drugiego wstrzyknięcia. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub zagrażającej życiu reakcji (stopnia 4.), należy natychmiast wdrożyć odpowiednie działania. Należy natychmiast i trwale przerwać leczenie produktem leczniczym DARZALEX (patrz punkty 4.2 i 4.3).

By zmniejszyć ryzyko późnych IRR, należy po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX podawać wszystkim pacjentom doustne kortykosteroidy (patrz punkt 4.2). Pacjenci z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie mogą po wstrzyknięciu wymagać podania dodatkowych produktów leczniczych, aby zapobiec powikłaniom oddechowym. U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc należy rozważyć zastosowanie po wstrzyknięciu produktów leczniczych (np. krótko i długo działających leków rozszerzających oskrzela i wziewnych kortykosteroidów). W razie wystąpienia objawów ze strony oczu należy przerwać infuzję produktu DARZALEX i niezwłocznie przeprowadzić konsultację okulistyczną przed wznowieniem podawania produktu DARZALEX (patrz punkt 4.2).

Neutropenia/trombocytopenia

DARZALEX może nasilić neutropenię i trombocytopenię indukowaną schematem podstawowym terapii (patrz punkt 4.8).

Należy okresowo w trakcie terapii badać całkowitą liczbę krwinek, zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych stosowanych w schemacie podstawowym. Należy obserwować pacjentów z neutropenią, czy nie występują objawy zakażenia. Może być konieczne opóźnienie podania produktu leczniczego DARZALEX, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy. U pacjentów z mniejszą masą ciała otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, obserwowano większy odsetek neutropenii; nie wiązało się to jednak z większym odsetkiem ciężkich infekcji. Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. Można rozważyć leczenie wspomagające z zastosowaniem przetoczeń krwi lub podaniem czynników wzrostu.

Wpływ na wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (test pośredni Coombs'a)

Daratumumab wiąże się z CD38, występującym w małych ilościach na erytrocytach (ang. *red blood cells*, RBCs), co może skutkować dodatnim wynikiem pośredniego testu Coombs'a. Ten dodatni wynik może utrzymywać się nawet przez 6 miesięcy od ostatniego podania daratumumabu. Należy wspomnieć, że daratumumab, związany z RBCs, może maskować wykrywanie przeciwciał na słabsze antygeny w surowicy pacjenta. Oznaczanie grupy krwi pacjenta – AB0 i Rh nie jest zaburzone.

Przed rozpoczęciem leczenia daratumumabem należy przeprowadzić typowanie i skryning pacjentów. Można rozważyć badanie fenotypu przed rozpoczęciem leczenia, zgodnie z lokalną praktyką. Daratumumab nie wpływa na wyniki badań genotypu erytrocytów, więc można je wykonać w dowolnym czasie.

W razie planowanego przetoczenia krwi, należy poinformować ośrodek krwiodawstwa o zaburzonych wynikach testów antyglobulinowych (patrz punkt 4.5). W razie konieczności natychmiastowego przetoczenia krwi można podać bez próby krzyżowej erytrocyty AB0/RhD - zgodnie z lokalną praktyką.

Wpływ na ocenę całkowitej odpowiedzi

Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG kappa, które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy (SPE) oraz immunofiksacji (IFE), stosowanych w monitorowaniu klinicznym endogennej M-proteiny (patrz punkt 4.5). Ta interakcja może wpływać na ocenę odpowiedzi całkowitej i progresji choroby u niektórych pacjentów z białkiem szpiczakowym IgG kappa.

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)

U pacjentów leczonych produktem DARZALEX stwierdzano reaktywację wirusa zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach zakończoną zgonem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem DARZALEX, należy wykonać badanie przesiewowe na obecność HBV.

U pacjentów z pozytywnymi wynikami badań serologicznych na obecność HBV należy monitorować kliniczne i laboratoryjne objawy reaktywacji HBV, w trakcie i przez co najmniej sześć miesięcy po zakończeniu leczenia produktem DARZALEX. Należy postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi a w razie potrzeby klinicznej rozważyć konsultację ze specjalistą z dziedziny chorób wątroby.

U pacjentów, u których wystąpiła reaktywacja HBV podczas stosowania produktu leczniczego DARZALEX, należy wstrzymać leczenie produktem DARZALEX i wdrożyć odpowiednie leczenie. Wznowienie leczenia produktem DARZALEX u pacjentów, u których reaktywacja HBV jest odpowiednio kontrolowana, należy omówić z lekarzami posiadającymi doświadczenie w leczeniu WZW B.

Masa ciała (>120 kg)

Istnieje możliwość zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych u pacjentów o masie ciała >120 kg (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol (E420). Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI) nie powinni otrzymywać tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera również mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce, co oznacza, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Jest mało prawdopodobne by dla daratumumabu, będącego przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, wydalanie nerkowe i metabolizm przy udziale enzymów wątrobowych były głównymi drogami eliminacji. W związku z tym nie oczekuje się, by zmiany aktywności enzymów metabolizujących leki mogły wpływać na eliminację daratumumabu. Ponieważ daratumumab ma duże powinowactwo do unikalnego epitopu na CD38, nie należy spodziewać się także, by wpływał on na aktywność enzymów metabolizujących leki.

Badania farmakokinetyki klinicznej postaci dożylnych lub podskórnych daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem, pomalidomidem, talidomidem, bortezomibem, melfalanem, prednizonem, karfilzomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem wykazały brak istotnych klinicznie interakcji pomiędzy daratumumabem i tymi małowcząsteczkowymi produktami leczniczymi.

Wpływ na wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (pośredni test Coombs'a)

Daratumumab wiąże się z CD38 na erytrocytach i wpływa na wyniki testów zgodności, w tym testów przesiewowych i krzyżowych przeciwciał (patrz punkt 4.4). Metody zmniejszające wpływ daratumumabu obejmują: użycie ditiotritolu (DTT) w badanej próbce, celem rozbitcia wiązania daratumumabu lub inne lokalnie uznane metody. Ponieważ układ grupowy Kell jest także wrażliwy na DTT, jednostki krwi Kell-ujemne można przetaczać tylko po wykluczeniu lub zidentyfikowaniu alloprzeciwciał z zastosowaniem RBCs potraktowanych DTT. Alternatywnie, można także rozważyć badanie fenotypu lub genotypu (patrz punkt 4.4).

Wpływ na wyniki elektroforezy białek surowicy oraz immunofiksacji

Daratumumab może być wykrywany za pomocą elektroforezy białek surowicy (ang. *serum protein electrophoresis*, SPE) oraz immunofiksacji (ang. *immunofixation electrophoresis*, IFE), stosowanych w monitorowaniu chorobowych immunoglobulin monoklonalnych (białka M). Może to skutkować fałszywie dodatnimi wynikami badań SPE i IFE u pacjentów z białkiem szpiczakowym IgG kappa, wpływającym na wstępną ocenę całkowitej odpowiedzi, wg kryteriów IMWG (ang. *International Myeloma Working Group*). U pacjentów z utrzymującą się bardzo dobrą częściową odpowiedzią, gdy podejrzewa się zakłócający wpływ daratumumabu, należy rozważyć zastosowanie zwalidowanej, swoistej dla daratumumabu metody oznaczania IFE, w celu odróżnienia daratumumabu od innych pozostałych endogennych białek M w surowicy pacjenta, aby umożliwić ocenę całkowitej odpowiedzi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące od zakończenia stosowania daratumumabu.

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania daratumumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach są niewystarczające w odniesieniu do toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu DARZALEX w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy daratumumab przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy też przerwać/wstrzymać podawanie produktu leczniczego DARZALEX, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych, by określić możliwy wpływ daratumumabu na płodność mężczyzn lub kobiet (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

DARZALEX nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże u pacjentów przyjmujących daratumumab zgłaszano uczucie zmęczenia i należy wziąć to pod uwagę w razie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi każdego stopnia ($u \geq 20\%$ pacjentów) podczas stosowania daratumumabu (postacie dożylna lub podskórna) w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym były: IRR, zmęczenie, nudności, biegunka, zaparcia, gorączka, kaszel, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, obrzęki obwodowe, czuciowa neuropatia obwodowa i zakażenie górnych dróg oddechowych. Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, posocznica, obrzęk płuc, grypa, gorączka, odwodnienie, biegunka, migotanie przedsionków i omdlenie.

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych był podobny do profilu bezpieczeństwa postaci dożylnych z wyjątkiem mniejszej częstości IRR. W badaniu fazy 3. MMY3012 neutropenia była jedynym działaniem niepożądanym zgłaszanym z częstością $\geq 5\%$ większą dla produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w porównaniu do dożylnego daratumumabu (stopnia 3 lub 4: odpowiednio 13% vs 8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 6 przedstawia działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX w postaci podskórnej lub dożylnych.

Dane odzwierciedlają ekspozycję na produkt leczniczy DARZALEX postać podskórną (1800 mg) u 639 pacjentów ze szpiczakiem mnogim (MM). Dane obejmują 260 pacjentów z aktywnie kontrolowanego badania fazy 3. (badanie MMY3012), którzy otrzymali DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w monoterapii i 149 pacjentów z aktywnie kontrolowanego badania 3. fazy (MMY3013), którzy otrzymywali podskórną postać produktu DARZALEX w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (D-Pd). Dane obejmują także trzy otwarte badania kliniczne, w których pacjenci otrzymywali DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w monoterapii (N=31, MMY1004 i MMY1008) i MMY2040, w których pacjenci otrzymywali DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w połączeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (D-VMP, n=67), lenalidomid i deksametazon (D-Rd, n=65) lub bortezomib, lenalidomid i deksametazon (D-VRd, n=67). Dodatkowo, dane odzwierciedlają ekspozycję na leczenie 193 pacjentów z nowo rozpoznaną amyloidozą AL w badaniu 3. fazy z aktywną kontrolą (badanie AMY3001), w którym pacjenci otrzymywali podskórną postać produktu DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (D-VCd).

Dane dotyczące bezpieczeństwa odzwierciedlają także ekspozycję na daratumumab podawany dożylnie (16 mg/kg mc.) u 2 324 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w tym u 1 910 pacjentów, którzy otrzymywali dożylny daratumumab w skojarzeniu ze schematami podstawowymi i 414 pacjentów, którzy otrzymywali dożylny daratumumab w monoterapii. Uwzględniono także działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Działania niepożądane w każdej kategorii częstości uporządkowano zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 6: Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i amyloidozą AL, leczonych daratumumabem w postaci dożyłnej lub podskórnej.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość (%)	
			Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych ^a	bardzo często	37	2
	zapalenie płuc ^a		17	10
	zapalenie oskrzeli ^a		14	1
	zakażenie dróg moczowych	często	6	1
	grypa		4	1 [#]
	posocznica ^a		4	3
	COVID-19 ^g		7	4
	zakażenie cytomegalowirusem ^a	niezbyt często	<1	<1 [#]
	reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B ^a		<1	<1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia ^a	bardzo często	39	33
	trombocytopenia ^a		29	17
	niedokrwistość ^a		27	12
	limfopenia ^a		14	11
	leukopenia ^a		11	6
Zaburzenia układu immunologicznego	hipogammaglobulinemia ^a	często	3	<1 [#]
	reakcja anafilaktyczna ^b	rzadko	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszony apetyt	bardzo często	10	1
	hiperglikemia	często	6	3
	hipokalcemia		5	1
	odwodnienie		2	1 [#]
Zaburzenia psychiatryczne	bezsenność	bardzo często	15	1 [#]
Zaburzenia układu nerwowego	obwodowa czuciowa neuropatia	bardzo często	26	3
	ból głowy		10	<1 [#]
	zawroty głowy	często	9	<1 [#]
	parestezje		9	<1
	omdlenie		3	2 [#]
Zaburzenia serca	migotanie przedsionków	często	3	1
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze ^a	często	9	4
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel ^a	bardzo często	21	<1 [#]
	duszność ^a		18	2
	obrzęk płuc ^a	często	1	<1
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	bardzo często	29	4
	zaparcia		28	1
	nudności		22	1 [#]
	wymioty		14	1 [#]
	zapalenie trzustki ^a	często	1	<1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	bardzo często	10	1 [#]
	świąd	często	6	<1 [#]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców	bardzo często	16	2
	skurcze mięśni		11	<1 [#]
	ból stawów		10	<1 [#]
	mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej	często	6	<1 [#]

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	bardzo często	23	4
	obrzęki obwodowe ^a		22	1
	gorączka		21	1
	astenia		18	2
	dreszcze	często	8	<1 [#]
	reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^{d,e}		8	0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	reakcje związane z infuzją ^c			
	daratumumab podawany dożylnie ^f	bardzo często	39	5
	daratumumab podawany podskórnie ^e	często	9	1 [#]

[#] Brak stopnia 4.

^a Wskazuje zbiorczy termin.

^b Na podstawie działań niepożądanych stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

^c Reakcje związane z infuzją obejmują określone przez badaczy terminy związane z infuzją/wstrzyknięciem.

^d Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują terminy określone przez badaczy jako związane z wstrzyknięciem daratumumabu.

^e Częstość oparta tylko na badaniach podskórnego daratumumabu (N=832).

^f Częstość oparta tylko na badaniach dożylnego daratumumabu (N=2324).

Uwaga: Na podstawie danych od 3 156 pacjentów ze szpiczakiem mnogim i amyloidozą AL leczonych daratumumabem dożylnie lub daratumumabem podskórnym.

^g Częstość występowania opiera się na podzbiornym pacjencie, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku w dniu 01 lutego 2020 r. lub po tej dacie (początek pandemii COVID-19) z badań MMY3003, MMY3006, MMY3008 i MMY3013.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją (Infusion-related reactions, IRR)

W badaniach klinicznych (monoterapia i terapii skojarzone; N=832) produktu leczniczego DARZALEX postaci podskórnej, częstość występowania IRR każdego stopnia wynosiła 8,2% po pierwszym wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX (1800 mg, tydzień 1.), 0,4% po wstrzyknięciu w tygodniu 2. i 1,1% po następnych wstrzyknięciach. IRR stopnia 3 obserwowano u 0,8% pacjentów. Żaden pacjent nie miał IRR stopnia 4.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe IRR mogą obejmować objawy ze strony układu oddechowego, takie jak: przekrwienie błony śluzowej nosa, kaszel, podrażnienie gardła, alergiczny nieżyt nosa, świszczący oddech, a także: gorączkę, ból w klatce piersiowej, świąd, dreszcze, wymioty, nudności, niewyraźne widzenie i niedociśnienie. Wystąpiły ciężkie reakcje, w tym: skurcz oskrzeli, niedotlenienie, duszność, nadciśnienie, tachykardia i działania niepożądane dotyczące oczu (w tym wysięk naczyńkowy, ostra krótkowzroczność i ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania) (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (Injection site reactions, ISR)

W badaniach klinicznych (N=832) produktu leczniczego DARZALEX postaci podskórnej częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia dowolnego stopnia wynosiła 7,7%. Nie było ISR stopnia 3 lub 4. Najczęstszymi (> 1%) ISR w miejscu wstrzyknięcia był rumień.

Zakażenia

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących daratumumab w monoterapii, całkowita częstość zakażeń była podobna w grupie otrzymującej DARZALEX podskórnym (52,9%) w porównaniu do grup otrzymujących daratumumab dożylnie (50,0%). Zakażenia stopnia 3 lub 4 występowały również z podobną częstością między produktem leczniczym DARZALEX w postaci podskórnej (11,7%), a dożylnym daratumumabem (14,3%). Większość zakażeń była możliwa do opanowania i rzadko prowadziła do przerwania leczenia. Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym zakażeniem stopnia 3 lub 4 we wszystkich badaniach. W badaniach z aktywną kontrolą, przerwanie leczenia z powodu zakażeń wystąpiło u 1-4% pacjentów. Zakażeniami o przebiegu śmiertelnym były głównie zapalenia płuc i posocznica.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących daratumumab dożylnie w terapii skojarzonej zgłaszano następujące zakażenia:

Zakażenia stopnia 3 lub 4:

W badaniach u pacjentów z nawrotami/lekoopornością: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%.

W badaniach u pacjentów z nowym rozpoznaniem: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

Zakażenia ze skutkiem śmiertelnym stopnia 5:

W badaniach pacjentów z nawrotem/lekoopornością DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%

W badaniach pacjentów z nowymi rozpoznaniem: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX w postaci podskórnej w terapii skojarzonej, zgłaszano następujące zakażenia:

Zakażenia stopnia 3 lub 4: DPd: 28%, Pd: 23%.

Zakażenia stopnia 5 (ze skutkiem śmiertelnym): DPd: 5%, Pd: 3%

Klucz: D = daratumumab; Vd = bortezumib-deksametazon; Rd = lenalidomid-deksametazon; Pd = pomalidomid-deksametazon; VMP = bortezumib-melfalan-prednizon; VTd = bortezumib-talidomid-deksametazon.

U pacjentów z amyloidozą AL, otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX w postaci podskórnej w terapii skojarzonej, częstość zakażeń była następująca:

Zakażenia stopnia 3 lub 4: D-VCd: 17%, VCd: 10%

Zakażenia stopnia 5: D-VCd: 1%, VCd: 1%

Klucz: D=daratumumab; VCd=bortezumib-cyklofosfamid-deksametazon

Hemoliza

Istnieje teoretyczne ryzyko hemolizy. W badaniach klinicznych i obserwacjach postmarketingowych będzie prowadzone ciągłe monitorowanie tego zagrożenia.

Zaburzenia serca i kardiomiopatia związana z amyloidozą AL

Większość pacjentów w badaniu AMY3001 miała na początku kardiomiopatię związaną z amyloidozą AL (D-VCd 72% vs. VCd 71%). Zaburzenia serca stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 11% pacjentów D-VCd w porównaniu z 10% u pacjentów VCd, natomiast ciężkie zaburzenia serca wystąpiły u 16% w porównaniu z 13%, odpowiednio, u pacjentów D-VCd i VCd. Ciężkie zaburzenia serca występujące u $\geq 2\%$ pacjentów obejmowały niewydolność serca (D-VCd 6,2% vs. VCd 4,3%), zatrzymanie krążenia (D-VCd 3,6% vs. VCd 1,6%) i migotanie przedsionków (D-VCd 2,1% vs. VCd 1,1%). Wszyscy pacjenci D-VCd, u których wystąpiły ciężkie lub zakończone zgonem zaburzenia czynności serca, mieli wyjściowo kardiomiopatię związaną z amyloidozą AL. Dłuższa mediana czasu trwania leczenia w ramieniu D-VCd w porównaniu z ramieniem VCd (odpowiednio, 9,6 miesiące vs. 5,3 miesiące) powinna być brana pod uwagę przy porównywaniu częstości występowania zaburzeń serca pomiędzy dwiema grupami leczenia. Częstość występowania, skorygowana ekspozycją (liczba pacjentów ze zdarzeniem na 100 pacjento-miesiące w grupie ryzyka) ogólnych zaburzeń serca stopnia 3. lub 4. (1,2 vs. 2,3), niewydolności serca (0,5 vs. 0,6), zatrzymania krążenia (0,1 vs. 0,0) i migotania przedsionków (0,2 vs. 0,1), była porównywalna, odpowiednio, dla ramienia D-VCd i ramienia VCd.

Przy medianie obserwacji wynoszącej 11,4 miesiące, przyczyną wszystkich zgonów (D-VCd 14% vs. VCd 15%) w badaniu AMY3001 była głównie kardiomiopatia związana z amyloidozą AL w obu ramionach leczenia.

Inne szczególne grupy pacjentów

W badaniu fazy 3. MMY3007, które porównywało terapię D-VMP z terapią VMP, u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, analiza bezpieczeństwa podgrupy pacjentów ze statusem wydolności ECOG, wynoszącym 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), była zbieżna z populacją ogólną (patrz punkt 5.1).

Osoby w podeszłym wieku

Spośród 3 549 pacjentów, którzy otrzymywali DARZALEX (n=832 podskórnie; n=2 717 dożylnie) w zalecanej dawce, 38% było w wieku od 65 do mniej niż 75 lat, a 16% miało 75 lat lub więcej. Nie zaobserwowano ogólnych różnic w skuteczności w zależności od wieku. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych była większa u starszych pacjentów niż u młodszych. Wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim nawracającym i opornym na leczenie (n=1 976) najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi, które występowały częściej u osób starszych (≥ 65 lat), było zapalenie płuc i posocznica. Wśród nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikowali się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (n=777), najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym, które występowało częściej u osób starszych (≥ 75 lat), było zapalenie płuc. Wśród pacjentów z nowo rozpoznaną amyloidozą AL (n=193), najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym, które występowało częściej u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat), było zapalenie płuc.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Nie było przypadku przedawkowania w badaniach klinicznych.

Leczenie

Nie ma specjalnego antidotum do stosowania przy przedawkowaniu produktu leczniczego DARZALEX. W razie przedawkowania, należy obserwować pacjenta pod kątem jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych i wdrożyć niezwłocznie odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory CD38 (Klaster różnicowania 38), kod ATC: L01FC01.

DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20). rHuPH20 działa lokalnie i przejściowo w celu rozłożenia hialuronianu ((HA), naturalnie występującego glikoaminoglikanu znajdującego w całym ciele) w macierzy zewnątrzkomórkowej przestrzeni podskórnej, poprzez zerwanie połączenia między dwoma cukrami (N-acetyloglukozaminą i kwasem glukuronowym), które zawierają HA. Okres półtrwania rHuPH20 w skórze wynosi mniej niż 30 minut. Poziom hialuronianu w tkance podskórnej wraca do normy w ciągu 24 do 48 godzin z powodu szybkiej biosyntezy hialuronianu.

Mechanizm działania

Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ , które łączy się z białkiem CD38, prezentowanym na powierzchni komórek różnych nowotworów hematologicznych, w tym na klonalnych komórkach plazmatycznych w szpiczaku mnogim i amyloidozie AL, a także na innych rodzajach komórek i tkanek. Białko CD38 ma wiele funkcji, takich jak: receptor pośredniczący w adhezji komórek, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatyczna.

Daratumumab wykazał w warunkach *in vivo* silne hamowanie wzrostu komórek nowotworowych z ekspresją CD38. Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że daratumumab może wykorzystywać wiele funkcji efektorowych, powodując śmierć komórek nowotworowych za pośrednictwem układu immunologicznego. Te badania wskazują, że daratumumab może indukować lizę komórek nowotworowych za pomocą cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza, cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał w nowotworach z ekspresją CD38. Liza indukowana daratumumabem zmniejszała liczbę komórek supresorowych pochodzenia szpikowego (CD38+MDSCs), regulatorowych komórek T (CD38+T_{regs}) i komórek B (CD38+B_{regs}). Komórki T (CD3+, CD4+ i CD8+) także mają ekspresję CD38 zależną od etapu rozwoju i poziomu aktywacji. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano istotne zwiększenie bezwzględnej liczby i odsetka limfocytów T CD4+ i CD8+ T w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Ponadto, sekwencjonowanie DNA receptora komórek T potwierdziło, że podczas terapii daratumumabem zwiększała się klonalność komórek T, co wskazuje na właściwości immunomodulacyjne, które mogą wpływać na odpowiedź kliniczną.

Daratumumab indukował apoptozę w warunkach *in vitro* po wiązaniu krzyżowym z udziałem receptora Fc. Ponadto, daratumumab modulował aktywność enzymatyczną CD38, hamując aktywność cykazy i stymulując aktywność hydrolazy. Znaczenie tych działań *in vitro* nie jest do końca poznane w warunkach klinicznych ani nie wiadomo jakie są ich implikacje na rozwój komórek nowotworowych.

Działanie farmakodynamiczne

Liczba komórek NK (ang. Natural killer) i komórek T

Komórki NK mają wysoką ekspresję CD38 i są wrażliwe na lizę wywołowaną przez daratumumab. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano zmniejszenie całkowitej liczby i odsetka komórek NK (CD16+CD56+) i aktywowanych komórek NK (CD16+CD56^{dim}) w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Jednakże, wyjściowa liczba komórek NK nie korelowała z odpowiedzią kliniczną.

Immunogenność

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim i amyloidozą AL leczonych daratumumabem podawanym podskórnym w monoterapii i terapii skojarzonej w badaniach klinicznych, mniej niż 1% pacjentów wytworzyło w trakcie leczenia przeciwciała przeciwko daratumumabowi.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim i amyloidozą AL częstość pojawiających się w trakcie leczenia nie neutralizujących przeciwciał przeciw rHuPH20 wynosiła 7,3% (55/750) u pacjentów otrzymujących produkt DARZALEX podskórnym w monoterapii lub produkt DARZALEX podskórnym w terapii skojarzonej. Przeciwciała przeciwko rHuPH20 nie miały wpływu na ekspozycję na daratumumab. Znaczenie kliniczne powstawania przeciwciał przeciw daratumumabowi lub przeciw rHuPH20 po leczeniu produktem DARZALEX w postaci podskórnej nie jest znane.

Doświadczenie kliniczne dotyczące produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych (postać podawana podskórnym)

Monoterapia - nawracający/oporny na leczenie szpiczak mnogi

MMY3012, otwarte - randomizowane, badanie fazy 3., typu „non-inferiority” porównało skuteczność i bezpieczeństwo terapii produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych

(1800 mg), z daratumumabem podawanym dożylnie (16 mg/kg) u pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej 3 wcześniejsze linie leczenia obejmującego inhibitor proteasomu (PI) i czynnik immunomodulujący (IMiD) lub osób z podwójną opornością na PI i IMiD. Leczenie kontynuowano aż do nieakceptowalnej toksyczności lub postępu choroby.

Randomizowano ogółem 522 pacjentów: 263 do ramienia otrzymującego DARZALEX podskórnie i 259 do ramienia otrzymującego daratumumab dożylnie. Wyjściowe cechy demograficzne i charakterystyka choroby były podobne w obu grupach leczenia. Mediana wieku pacjentów wynosiła 67 lat (zakres: 33-92 lata), 55% stanowili mężczyźni, a 78% było rasy białej. Mediana masy ciała pacjenta wynosiła 73 kg (zakres: 29–138 kg). Pacjenci otrzymali medianę 4 wcześniejszych linii leczenia. W sumie 51% pacjentów miało wcześniej autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT), 100% pacjentów było wcześniej leczonych zarówno PI, jak i IMiD, a większość pacjentów była oporna na wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe, w tym zarówno PI, jak i IMiD (49%).

W badaniu osiągnięto pierwszorzędowe punkty końcowe: całkowitą odpowiedź (ORR) według kryteriów odpowiedzi IMWG (tabela 7) oraz maksymalne C_{min} przed podaniem dawki w cyklu 3. dniu 1. (patrz punkt 5.2).

Tabela 7: Kluczowe wyniki badania MMY3012

	Daratumumab podanie podskórne (N=263)	Daratumumab podanie dożylnie (N=259)
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Ogólna odpowiedź (sCR + CR + VGPR + PR), n (%) ^a	108 (41,1%)	96 (37,1%)
95% CI (%)	(35,1%, 47,3%)	(31,2%, 43,3%)
Współczynnik odsetka odpowiedzi (95% CI) ^b		1,11 (0,89; 1,37)
CR lub lepsza, n (%)	5 (1,9%)	7 (2,7%)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	45 (17,1%)	37 (14,3%)
Odpowiedź częściowa (PR)	58 (22,1%)	52 (20,1%)
Drugorzędowy punkt końcowy		
Częstość reakcji związanych z infuzją, n (%) ^c	33 (12,7%)	89 (34,5%)
Przeżycie bez progresji, miesiące		
Mediana (95% CI)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Iloraz ryzyka (95% CI)		0,99 (0,78, 1,26)

^a Na podstawie populacji z intencją leczenia.

^b Wartość $p < 0,0001$ z testu Farringtona-Manninga dla hipotezy „non-inferiority”.

^c Na podstawie populacji bezpieczeństwa. Wartość $p < 0,0001$ z testu chi-kwadrat Cochraha-Mantela-Haenszela.

Po medianie czasu obserwacji, wynoszącej 29,3 miesięcy, mediana OS wynosiła 28,2 miesięcy (95% CI: 22,8, NE) w ramieniu z postacią podskórną produktu DARZALEX i 25,6 miesięcy (95% CI: 22,1, NE) w ramieniu z daratumumabem podawanym dożylnie.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji, w tym u pacjentów o mniejszej masie ciała, były spójne dla znanych profili bezpieczeństwa produktu leczniczego DARZALEX w postaci podskórnej i dożylnego daratumumabu.

Wyniki zmodyfikowanego – CTSQ - kwestionariusza dla pacjentów oceniających zadowolenie z terapii, wykazał, że pacjenci otrzymujący produkt leczniczy DARZALEX w postaci podskórnej byli bardziej zadowoleni z leczenia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi dożylny daratumumab. Jednak badania otwarte - podlegają zakłóceniom.

Terapie skojarzone w szpiczaku mnogim

MMY2040 było otwartym badaniem oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego DARZALEX w postaci podskórnej w dawce 1800 mg:

- w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (D-VMP) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim (MM), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia. Bortezomib podawano we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu w tygodniach 1., 2., 4. i 5. w pierwszym cyklu 6-tygodniowym (cykl 1., 8 dawek), a następnie podawano raz na tydzień w tygodniach 1., 2., 4. i 5. przez osiem kolejnych 6-tygodniowych cykli (cykle 2.– 9.; 4 dawek w cyklu). Melfalan 9 mg/m², i prednizon 60 mg/m² podawano doustnie w dniach 1. do 4. w dziewięciu 6-tygodniowych cyklach (cykle 1.– 9.). Podawany podskórnie DARZALEX kontynuowano do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (D-Rd) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MM. Lenalidomid (25 mg raz dziennie doustnie w dniach 1.- 21. powtarzalnych 28-dniowych [4-tygodniowych] cykli) podawano z małą dawką deksametazonu 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień dla pacjentów w wieku >75 lat, lub BMI <18,5). Podawany podskórnie DARZALEX kontynuowano do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
- w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (D-VRd) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy kwalifikują się do przeszczepienia. Bortezomib podawano we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu w tygodniach 1. i 2. Lenalidomid podawano doustnie w dawce 25 mg na dobę w dniach 1.– 14.; małą dawkę deksametazonu podawano w dawce 40 mg/tydzień w cyklach 3-tygodniowych. Całkowity czas trwania leczenia wyniósł 4 cykle.

Do badania włączono 199 pacjentów (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67). Wyniki skuteczności określono za pomocą algorytmu komputerowego z zastosowaniem kryteriów IMWG. W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy ORR dla D-VMP i D-Rd oraz pierwszorzędowy punkt końcowy VGPR lub lepszą dla D-VRd (patrz tabela 8).

Tabela 8: Wyniki skuteczności z badania MMY2040

	D-VMP (n=67)	D-Rd (n=65)	D-VRd (n=67)
Ogólna odpowiedź (sCR + CR + VGPR + PR), n (%) ^a	60 (89,6%)	61 (93,8%)	65 (97,0%)
90% CI (%)	(81,3%, 95,0%)	(86,5%, 97,9%)	(90,9%, 99,5%)
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	13 (19,4%)	12 (18,5%)	6 (9,0%)
Odpowiedź całkowita (CR)	19 (28,4%)	13 (20,0%)	5 (7,5%)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	20 (29,9%)	26 (40,0%)	37 (55,2%)
Odpowiedź częściowa (PR)	8 (11,9%)	10 (15,4%)	17 (25,4%)
VGPR lub lepsza (sCR + CR + VGPR)	52 (77,6%)	51 (78,5%)	48 (71,6%)
90% CI (%)	(67,6%, 85,7%)	(68,4%, 86,5%)	(61,2%, 80,6%)

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melfalan-prednizon; D-Rd = daratumumab-lenalidomid-deksametazon; D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomid-deksametazon; Daratumumab = DARZALEX postać podskórna; CI = przedział ufności.

^a Na podstawie danych od leczonych osób

Leczenie skojarzone z pomalidomidem i deksametazonem (Pd):

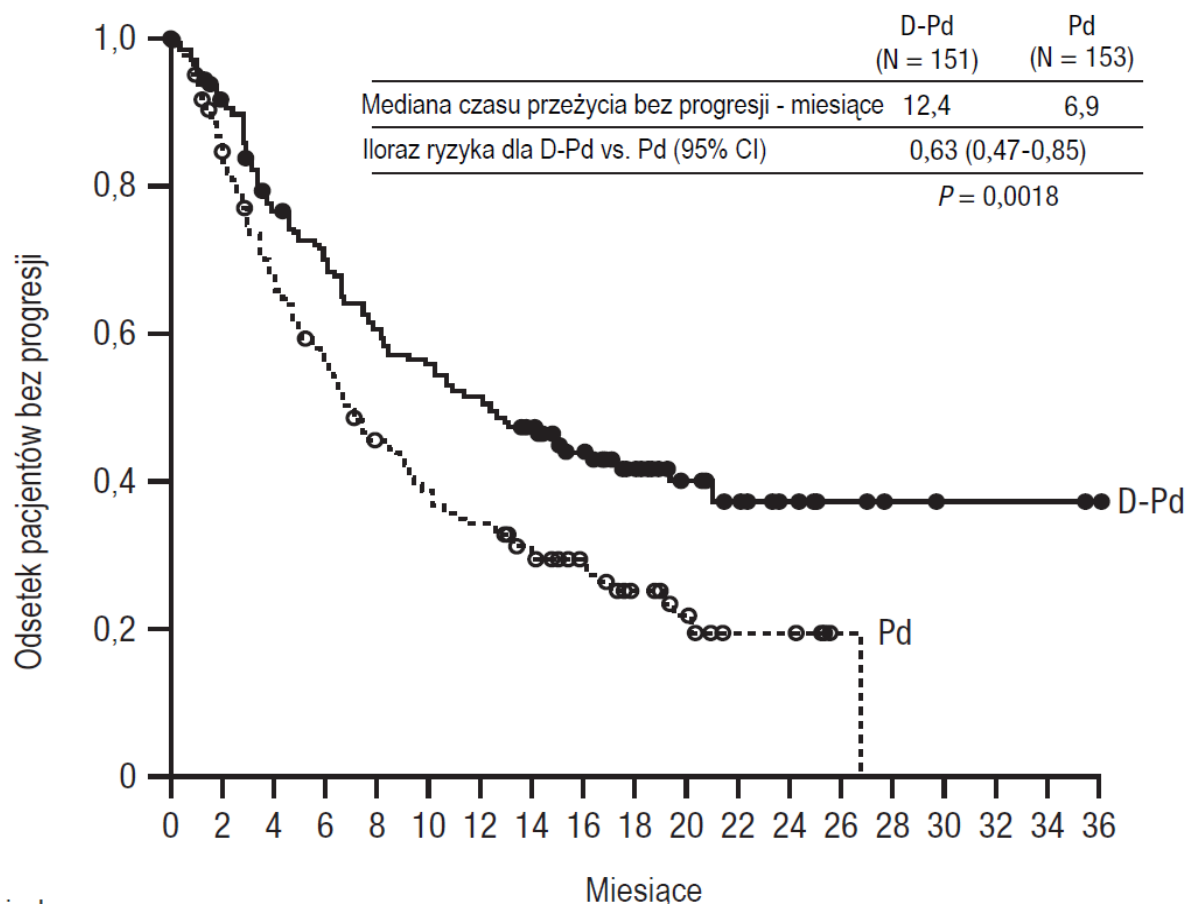
Badanie MMY3013 było otwartym, randomizowanym, aktywnie kontrolowanym badaniem 3. fazy, w którym porównywano leczenie produktem DARZALEX w postaci podskórnej (1800 mg) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w małej dawce (D-Pd) z leczeniem pomalidomidem i deksametazonem w małej dawce (Pd) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia lenalidomidem i inhibitorem proteasomu (PI). Pomalidomid (4 mg raz na dobę doustnie w dniach 1.-21. powtarzalnych 28-dniowych [4-tygodniowych] cykli) podawano z małą dawką doustnego lub dożylnego deksametazonu 40 mg/tydzień (lub zmniejszoną dawką 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku >75 lat). W dniach podawania produktu DARZALEX w postaci podskórnej, 20 mg dawki deksametazonu podawano jako premedykację a pozostałą część podawano następnego dnia po podaniu. W przypadku pacjentów

otrzymujących zmniejszoną dawkę deksametazonu, cała dawka 20 mg była podawana jako premedykacja przed podaniem produktu DARZALEX w postaci podskórnej. Dostosowanie dawki pomalidomidu i deksametazonu odbywało się zgodnie z drukami informacyjnymi producenta. Leczenie kontynuowano w obu ramionach do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Randomizację przeprowadzono u 304 pacjentów: 151 do ramienia D-Pd i 153 do ramienia Pd. Do badania włączono pacjentów z udokumentowanymi dowodami progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu ostatniego schematu. Pacjenci, u których podczas wcześniejszej terapii wystąpiła wysypka stopnia ≥ 3 , zostali wykluczeni zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego pomalidomidu. Podstawowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były podobne w obu grupach leczenia. Mediana wieku pacjentów wynosiła 67 lat (zakres od 35 do 90 lat), 18% miało ≥ 75 lat, 53% stanowili mężczyźni, a 89% było rasy kaukaskiej. Pacjenci otrzymali medianę 2 wcześniejszych linii leczenia. Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni inhibitorem proteasomu (PI) i lenalidomidem, a 56% pacjentów przeszło wcześniej zabieg przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT). Dziewięćdziesiąt sześć procent (96%) pacjentów było wcześniej leczonych bortezomibem. Większość pacjentów była oporna na lenalidomid (80%), PI (48%) lub zarówno immunomodulator, jak i PI (42%). Jedenaście procent pacjentów otrzymało wcześniej 1 linię leczenia; wszyscy byli oporni na lenalidomid, a 32,4% było opornych zarówno na lenalidomid, jak i na PI. Skuteczność oceniano na podstawie przeżycia wolnego od progresji choroby (progression free survival, PFS) zgodnie z kryteriami International Myeloma Working Group (IMWG).

Przy medianie obserwacji wynoszącej 16,9 miesięcy, w analizie pierwotnej PFS w badaniu MMY3013 wykazano statystycznie istotną poprawę w ramieniu D-Pd w porównaniu z ramieniem Pd; mediana PFS wynosiła 12,4 miesięcy w ramieniu D-Pd i 6,9 miesięcy w ramieniu Pd (HR [95% CI]: 0,63 [0,47, 0,85]; wartość $p = 0,0018$), co oznacza zmniejszenie o 37% ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych D-Pd w porównaniu z Pd.

Wykres 1: Krzywa Kaplana-Meiera PFS w badaniu MMY3013



Liczba badanych	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
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

Przeprowadzono dodatkową planowaną analizę kontrolną OS po medianie czasu obserwacji wynoszącej 39,6 miesiące. Przy osiągnięciu wymagalności OS na poziomie 57%, mediana OS wyniosła 34,4 miesiące w ramieniu D-Pd i 23,7 miesiące w ramieniu Pd (HR [95% CI]: 0,82 [0,61, 1,11]).

Dodatkowe wyniki skuteczności uzyskane w badaniu MMY3013 przedstawiono w tabeli 9 poniżej.

Tabela 9: Wyniki badania MMY3013 dotyczące skuteczności^a

	D-Pd (n=151)	Pd (n=153)
Ogólna odpowiedź (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)^a	104 (68,9%)	71 (46,4%)
wartość p ^b	<0,0001	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	14 (9,3%)	2 (1,3%)
Odpowiedź całkowita (CR)	23 (15,2%)	4 (2,6%)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	40 (26,5%)	24 (15,7%)
Odpowiedź częściowa (PR)	27 (17,9%)	41 (26,8%)
Odsetek ujemnych wyników MRD^c n(%)	13 (8,7%)	3 (2,0%)
95% CI (%)	(4,7%; 14,3%)	(0,4%; 5,6%)
wartość p ^d	0,0102	

D-Pd=daratumumab-pomalidomid-deksametazon; Pd=pomalidomid- deksametazon; MRD= minimalna choroba resztkowa; CI=przedział ufności.

^a Na podstawie populacji z intencją leczenia.

^b Wartość-p z testu Chi-kwadrat Cochran Mantel-Haenszel dostosowanego do czynników stratyfikacji

^c Odsetek ujemnych wyników MRD na podstawie populacji z zamiarem leczenia i progno 10^{-5} .

^d Wartość-p z dokładnego testu Fisher'a.

U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 1 miesiąc (zakres: 0,9 do 9,1 miesiący) w grupie D-Pd i 1,9 miesiąca (zakres: 0,9 do 17,3 miesiący) w grupie Pd. Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta w grupie D-Pd (zakres: 1 do 34,9+ miesiący) i wynosiła 15,9 miesiący (zakres: 1+ do 24,8 miesiący) w grupie Pd.

Leczenie skojarzone bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem u pacjentów z amyloidozą AL
W badaniu AMY3001, otwartym, randomizowanym, aktywnie kontrolowanym badaniu 3. fazy, porównywano leczenie produktem DARZALEX w postaci podskórnej (1800 mg) w skojarzeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (D-VCd) z leczeniem samym bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (VCd) u pacjentów z nowo rozpoznaną układową amyloidozą AL. Randomizację stratyfikowano na podstawie systemu klasyfikacji kardiologicznej amyloidozy AL, krajów, które zazwyczaj oferują autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT) dla pacjentów z amyloidozą AL oraz czynności nerek.

Wszyscy pacjenci włączeni do badania AMY3001 mieli nowo rozpoznaną amyloidozę AL z co najmniej jednym zajęтым narządem, mierzalną chorobę hematologiczną, stopniem zaawansowania choroby serca I-IIIa (na podstawie European Modification of Mayo 2004 Cardiac Stage) i klasę NYHA I-IIIa. Pacjenci z klasą NYHA IIIB i IV zostali wykluczeni.

Bortezomib (SC; 1,3 mg/m² powierzchni ciała), cyklofosfamid (doustnie lub dożylnie; 300 mg/m² powierzchni ciała; dawka maksymalna 500 mg) i deksametazon (doustnie lub dożylnie; 40 mg lub zmniejszona dawka 20 mg dla pacjentów >70 lat lub ze wskaźnikiem masy ciała [BMI] <18,5 lub u pacjentów z hiperwolemią, źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją steroidów) podawano co tydzień w dniach 1., 8., 15. i 22. w powtarzanych 28-dniowych [4-tygodniowych] cyklach. W dniach podawania produktu DARZALEX, 20 mg dawki deksametazonu podawano jako premedykację przed wstrzyknięciem, a pozostałą część podawano następnego dnia po podaniu produktu DARZALEX. Bortezomib, cyklofosfamid i deksametazon podawano przez sześć 28-dniowych [4-tygodniowych] cykli w obu ramionach leczenia, podczas gdy leczenie produktem DARZALEX kontynuowano do czasu progresji choroby, rozpoczęcia kolejnej terapii lub maksymalnie 24 cykli (~2 lata) od podania pierwszej dawki badanego leku. Dawki bortezomibu, cyklofosfamidu i deksametazonu dostosowywano zgodnie z drukami informacyjnymi producenta.

Randomizowano łącznie 388 pacjentów: 195 do ramienia D-VCd i 193 do ramienia VCd. Podstawowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były podobne w obu grupach leczenia. Większość (79%) pacjentów miała chorobę łańcuchów lekkich wolnych od lambda. Mediana wieku pacjentów wynosiła 64 lata (zakres: 34 do 87 lat); 47% miało ≥65 lat; 58% stanowili mężczyźni; 76% stanowili pacjenci rasy kaukaskiej, 17% - azjatyckiej, a 3% - afroamerykańskiej; 23% pacjentów miało amyloidozę AL w stadium I, 40% w stadium II, 35% w stadium IIIa, a 2% w stadium IIIB. Wszyscy pacjenci mieli jeden lub więcej zajętych narządów, mediana liczby zajętych narządów wynosiła 2 (zakres: 1-6), a 66% pacjentów miało 2 lub więcej zajętych narządów. Zajęcie głównych narządów było następujące: 71% dotyczyło serca, 59% nerek, a 8% wątroby. Pacjenci z neuropatią obwodową czuciową stopnia 2 lub bolesną stopnia 1 zostali wykluczeni. Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności była całkowita odpowiedź hematologiczna (HemCR) określona przez niezależny komitet oceniający na podstawie kryteriów Międzynarodowego Konsensusu. Badanie AMY3001 wykazało poprawę wskaźnika HemCR w ramieniu D-VCd w porównaniu z ramieniem VCd. Wyniki skuteczności podsumowano w tabeli 10.

Tabela 10: Wyniki skuteczności z badania AMY3001^a

	D-VCd (n=195)	VCd (n=193)	P value
Hematologiczna odpowiedź całkowita (HemCR), n (%)	104 (53,3%)	35 (18,1%)	<0,0001 ^b
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR), n (%)	49 (25,1%)	60 (31,1%)	
Odpowiedź częściowa (PR), n (%)	26 (13,3%)	53 (27,5%)	
Hematologiczna VGPR lub lepsza (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5%)	95 (49,2%)	<0,0001 ^b
Przeżycie wolne od progresji pogorszenia czynności głównych narządów (MOD-PFS), Iloraz ryzyka 95% CI ^c	0,58 (0,36, 0,93)		0,0211 ^d

D-VCd=daratumumab-bortezomib-cyklofosfamid-deksametazon; VCd=bortezomib- cyklofosfamid-deksametazon.

^a Na podstawie populacji z intencją leczenia.

^b Wartość-p z testu Chi-kwadrat Cochran Mantel-Haenszel.

^c MOD-PFS zdefiniowany jako progresja hematologiczna, pogorszenie stanu głównych narządów (serca lub nerek) lub zgon.

^d Nominalna wartość p z testu log-rank ważonego odwrotnym prawdopodobieństwem cenzurowania.

U chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie, mediana czasu do osiągnięcia HemCR wynosiła 60 dni (zakres: 8 do 299 dni) w grupie D-VCd i 85 dni (zakres: 14 do 340 dni) w grupie VCd. Mediana czasu do uzyskania VGPR lub lepszej wynosiła 17 dni (zakres: 5 do 336 dni) w grupie D-VCd i 25 dni (zakres: 8 do 171 dni) w grupie VCd. Mediana czasu trwania HemCR nie została osiągnięta w żadnym z ramion.

Mediana obserwacji w badaniu wynosi 11,4 miesiąca. Mediana przeżycia wolnego od progresji pogorszenia czynności głównych narządów (MOD-PFS) nie została osiągnięta dla pacjentów w żadnym z ramion.

Dane dotyczące całkowitego przeżycia (overall survival, OS) nie były dojrzałe. Odnotowano łącznie 56 zgonów [n=27 (13,8%) w grupie D-VCd vs. n=29 (15%) w grupie VCd].

Doświadczenie kliniczne z daratumumabem w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (postać dożylna)

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi

Leczenie skojarzone z lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych:

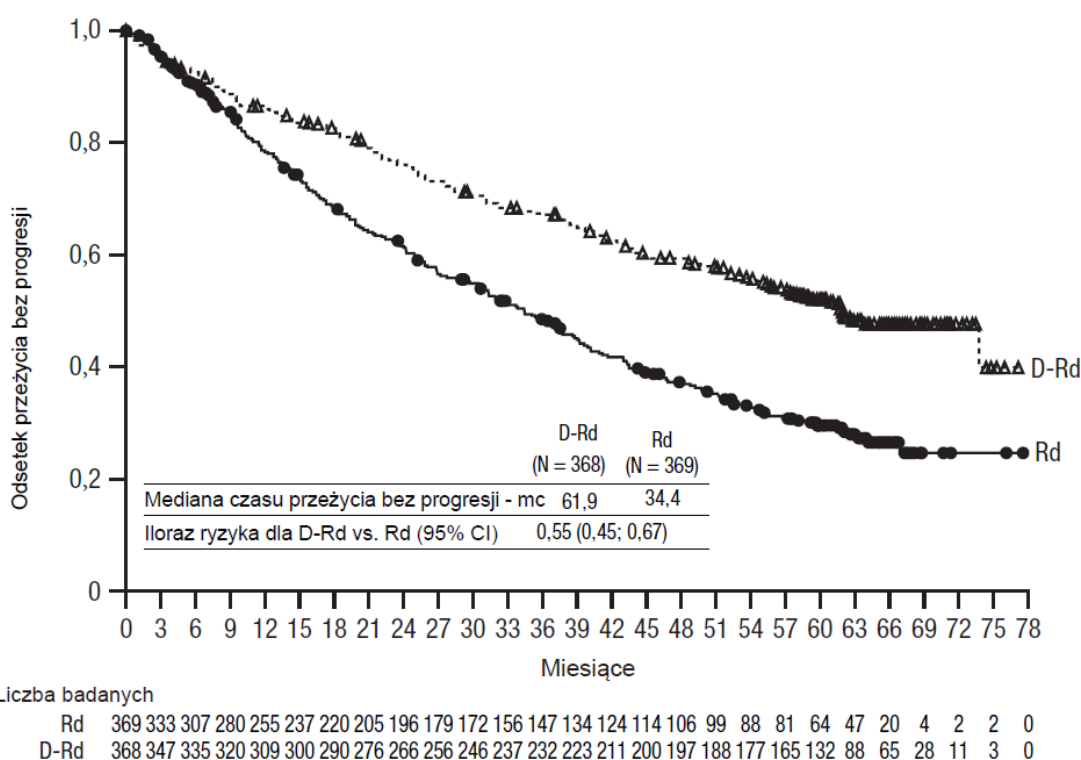
Badanie MMY3008 to otwarte, randomizowane badanie fazy 3, z aktywną kontrolą, porównujące terapię daratumumabem dożylnym w dawce 16 mg/kg mc. w skojarzeniu z lenalidomidem i małą dawką deksametazonu (DRd), z terapią lenalidomidem i małą dawką deksametazonu (Rd) u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim. Lenalidomid (doustnie 25 mg raz dziennie w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych [4-tygodniowych] cyklach) podawano z małą dawką 40 mg deksametazonu doustnie lub dożylnie/tydzień (lub zmniejszoną dawką 20 mg/tydzień dla pacjentów >75 lat lub ze wskaźnikiem masy ciała [BMI] <18,5). W dniach infuzji daratumumabu dożylnego dawkę deksametazonu traktowano jako premedykację przed infuzją. Dawki lenalidomidu i deksametazonu dostosowano zgodnie z zaleceniami producenta. Terapię w obu grupach kontynuowano aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

W sumie losowo przydzielono 737 pacjentów do grup: DRd - 368 pacjentów i Rd - 369 pacjentów. Wyjściowa demografia i parametry choroby były podobne w obu grupach. Mediana wieku pacjentów wynosiła 73 lata (zakres 45-90), a 44% pacjentów było w wieku ≥75 lat. Większość pacjentów było rasy białej (92%), mężczyzn było 52%, u 34% status wydolności ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) wynosił 0, u 49,5% status wydolności ECOG wynosił 1, a u 17% status wydolności

ECOG wynosił ≥ 2 . Dwadzieścia siedem procent pacjentów miało stopień zaawansowania choroby I wg *International Staging System (ISS)*, 43% miało stadium II wg ISS, 29% miało stadium III wg ISS. Skuteczność oceniano za pomocą czasu przeżycia bez progresji (ang. *Progression Free Survival, PFS*), w oparciu o kryteria IMWG (*International Myeloma Working Group*) oraz całkowitego przeżycia (ang. *overall survival, OS*).

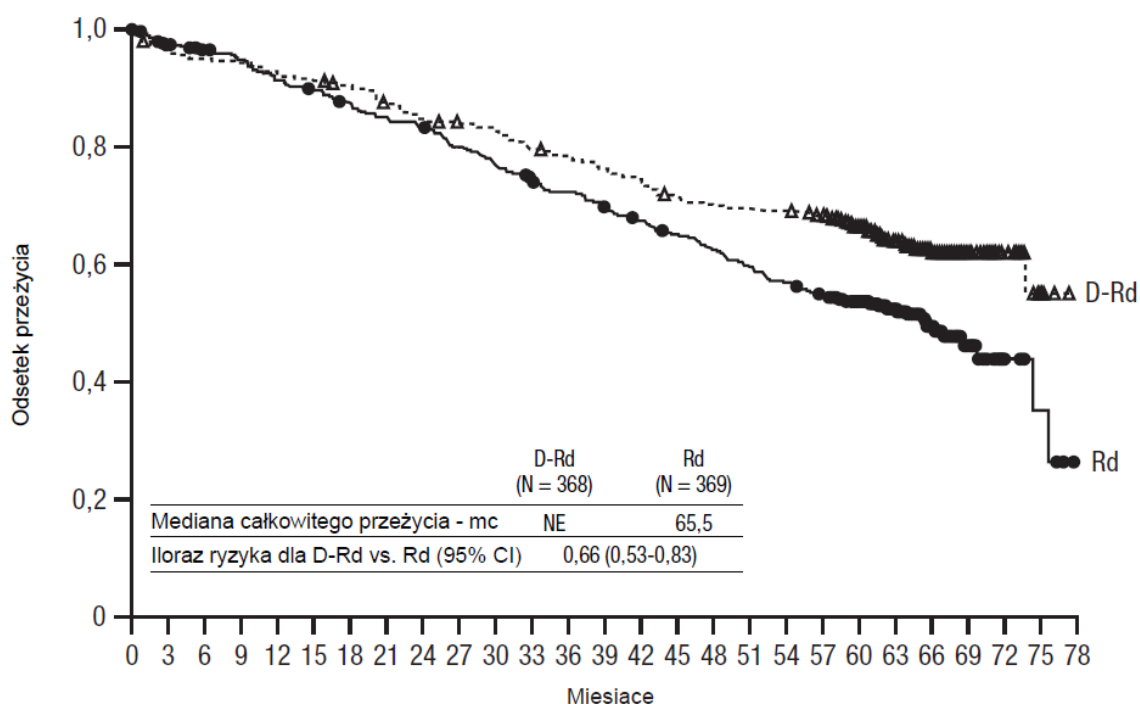
Z medianą obserwacji wynoszącą 28 miesięcy, w analizie pierwotnej PFS w badaniu MMY3008 wykazano poprawę czasu przeżycia bez progresji (PFS) w grupie DRd w porównaniu z grupą Rd; nie osiągnięto mediany PFS w grupie DRd, a w grupie Rd wyniosła ona 31,9 miesiące (iloraz ryzyka [HR]=0,56; 95% CI: 0,43; 0,73; $p < 0,0001$), co odpowiada zmniejszeniu o 44% ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych DRd. Wyniki uaktualnionej analizy PFS po medianie obserwacji wynoszącej 64 miesiące, nadal wykazywały poprawę w zakresie PFS u pacjentów w ramieniu DRd, w porównaniu z ramieniem Rd. Mediana PFS wyniosła 61,9 miesiące w ramieniu DRd i 34,4 miesiące w ramieniu Rd (HR=0,55; 95% CI: 0,45, 0,67).

Wykres 2: Krzywe Kaplana-Meiera PFS z badania MMY3008



Przy medianie obserwacji wynoszącej 56 miesięcy, zastosowanie schematu DRd wykazało przewagę w zakresie OS nad ramieniem Rd (HR=0,68; 95% CI: 0,53, 0,86; $p=0,0013$). Wyniki uaktualnionej analizy OS po medianie 64 miesięcy nadal wykazywały poprawę OS u pacjentów w ramieniu DRd w porównaniu z ramieniem Rd. Mediana OS nie została osiągnięta w ramieniu DRd i wynosiła 65,5 miesiące w ramieniu Rd (HR=0,66; 95% CI: 0,53, 0,83).

Wykres 3: Krzywe Kaplana-Meiera OS w badaniu MMY3008



Liczba badanych

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

Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3008 przedstawiono poniżej w tabeli 11.

Tabela 11: Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Ogólna odpowiedź (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	342 (92,9%)	300 (81,3%)
wartość-p ^b	<0,0001	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Odpowiedź całkowita (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Odpowiedź częściowa (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR lub lepsza (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
wartość p ^b	<0,0001	
VGPR lub lepsza (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
wartość p ^b	<0,0001	
Odszetek ujemnych wyników MRD ^{a,c} n (%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95% CI (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
Iloraz szans 95% CI ^d	4,04 (2,55; 6,39)	
wartość-p ^e	<0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomid-deksametazon; Rd=lenalidomid- deksametazon; MRD= minimalna choroba resztkowa; CI=przedział ufności.

^a Na podstawie populacji z intencją leczenia.

^b Wartość-p z testu Chi-kwadrat Cochran Mantel-Haenszel.

^c Na podstawie populacji z intencją leczenia i prognozy 10^{-5} .

^d Zastosowano estymację Mantel-Haenszel zwykłego ilorazu szans dla stratyfikowanych tabel. Iloraz szans >1 wskazuje na korzyści DRd.

^e Wartość-p z dokładnego testu Fisher'a.

U pacjentów z odpowiedzią mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 1,05 miesięcy (zakres: 0,2 do 12,1 miesięcy) w grupie DRd i 1,05 miesięcy (zakres: 0,3 do 15,3 miesięcy) w grupie Rd. Nie

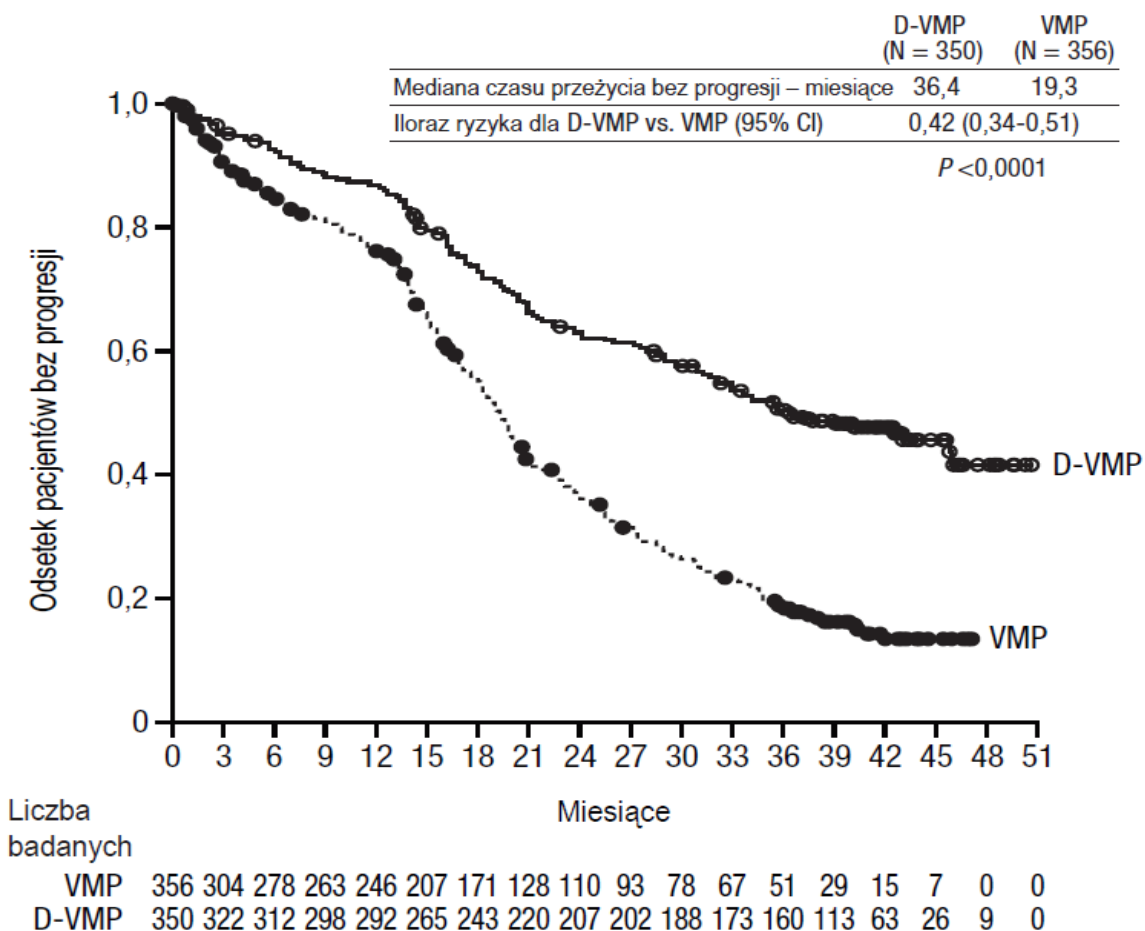
osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi w grupie DRd, a w grupie Rd wyniosła ona 34,7 miesiący (95% CI: 30,8; brak możliwości oceny).

Leczenie skojarzone z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (VMP) u pacjentów niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych: Badanie MMY3007 to otwarte, randomizowane badanie fazy 3, z aktywną kontrolą, porównujące terapię daratumumabem dożylnym w dawce 16 mg/kg mc. w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (D-VMP), z terapią VMP u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim. Bortezomib podawano we wstrzyknięciach podskórnych w dawce 1,3 mg/m² pc. dwa razy w tygodniu w tygodniach 1., 2., 4. i 5. w pierwszym cyklu 6-tygodniowym (cykl 1; 8 dawek), następnie raz w tygodniu w tygodniach 1., 2., 4. i 5. przez osiem kolejnych cykli 6-tygodniowych (cykle 2-9; 4 dawki w cyklu). Melfalan w dawce 9 mg/m² pc. i prednizon w dawce 60 mg/m² pc. były podawane doustnie w dniach 1. do 4. w dziewięciu 6-tygodniowych cyklach (cykle 1-9). Terapię daratumumabem dożylnym kontynuowano aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

W sumie losowo przydzielono 706 pacjentów do grup: D-VMP - 350 pacjentów i VMP – 356 pacjentów. Wyjściowa demografia i parametry choroby były podobne w grupie otrzymującej produkt leczniczy DARZALEX i w grupie kontrolnej. Mediana wieku pacjentów wynosiła 71 lat (zakres 40-93), a 30% pacjentów było w wieku ≥ 75 lat. Większość pacjentów było rasy białej (85%), kobiet było 54%, u 25% status wydolności ECOG wynosił 0, u 50% status wydolności ECOG wynosił 1, a u 25% status wydolności ECOG wynosił 2. Pacjenci mieli szpiczaka IgG/IgA/lekkich łańcuchów w 64%/22%/10% przypadków, 19% miało stadium choroby I wg ISS, 42% miało stadium II, 38% miało stadium III, a 84% miało standardowe ryzyko cytogenetyczne. Skuteczność oceniano za pomocą PFS, w oparciu o kryteria IMWG i całkowite przeżycie (OS).

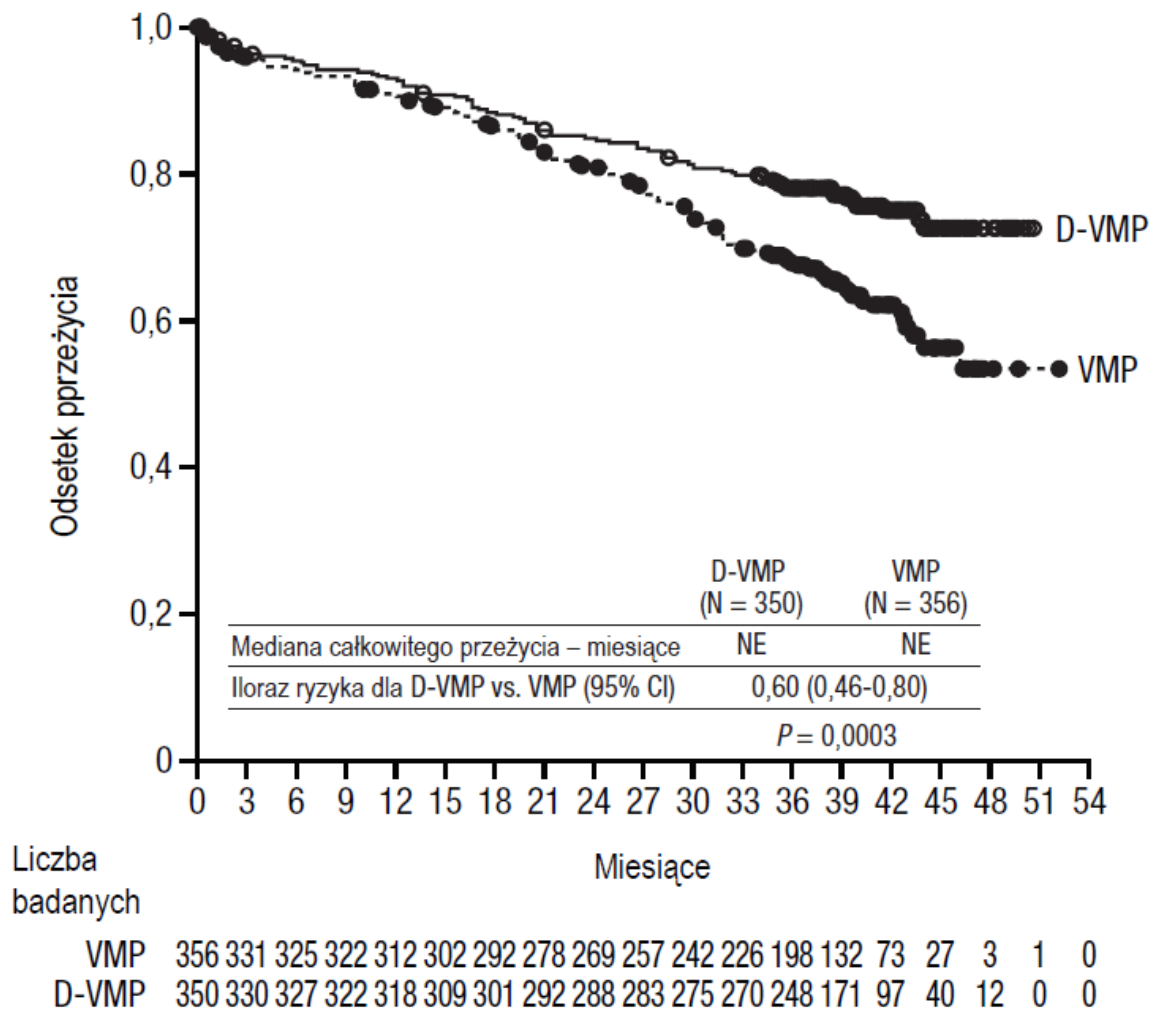
Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 16,5 miesiąca pierwszorzędowa analiza PFS w badaniu MMY3007 wykazała poprawę w grupie D-VMP w porównaniu z grupą VMP; nie osiągnięto mediany PFS w grupie D-VMP, a w grupie VMP wyniosła ona 18,1 miesiący (HR=0,5; 95% CI: 0,38; 0,65; p <0,0001). Wyniki zaktualizowanej analizy PFS po medianie czasu obserwacji wynoszącej 40 miesiący, nadal wykazywały poprawę PFS u pacjentów w ramieniu D-VMP w porównaniu z ramieniem VMP. Mediana PFS wyniosła 36,4 miesiąca w ramieniu D-VMP i 19,3 miesiąca w ramieniu VMP (HR = 0,42; 95% CI: 0,34; 0,51; p <0,0001), co stanowi 58% zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych D-VMP.

Wykres 4: Krzywe Kaplana-Meiera PFS w badaniu MMY3007



Po medianie czasu obserwacji, wynoszącej 40 miesięcy, D-VMP wykazał przewagę w całkowitym przeżyciu (OS) w porównaniu z ramieniem VMP (HR=0,60; 95% CI: 0,46; 0,80; p=0,0003), co stanowi 40% zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów leczonych w ramieniu D-VMP. Nie osiągnięto mediany OS dla żadnego ramienia.

Wykres 5: Krzywe Kaplana-Meiera OS w badaniu MMY3007



Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3007 przedstawiono w tabeli 12 poniżej.

Tabela 12: Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Ogólna odpowiedź (sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
wartość-p ^b	<0,0001	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Odpowiedź całkowita (CR) [n (%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) [n (%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Odpowiedź częściowa (PR) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Odsetek ujemnych wyników MRD (95% CI) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Iloraz szans 95% CI ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
wartość-p ^e	<0,0001	

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melfalan-prednizon; VMP=bortezomib-melfalan-prednizon; MRD=minimalna choroba resztkowa; CI=przedział ufności.

^a Na podstawie populacji z intencją leczenia.

^b Wartość-p z testu Chi-kwadrat Cochran Mantel-Haenszel.

^c Na podstawie populacji z intencją leczenia i progu 10⁻⁵.

^d Zastosowano estymację Mantel-Haenszel zwykłego ilorazu szans dla stratyfikowanych tabel. Iloraz szans >1 wskazuje na korzyści D-VMP.

^e Wartość-p z dokładnego testu Fisher'a.

U pacjentów z odpowiedzią mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 0,79 miesięcy (zakres: 0,4 do 15,5 miesięcy) w grupie D-VMP i 0,82 miesięcy (zakres: 0,7 do 12,6 miesięcy) w grupie VMP. Nie

osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi w grupie D-VMP, a w grupie VMP wyniosła ona 21,3 miesiący (zakres: 18,4; brak możliwości oceny).

Dokonano analizy w podgrupie pacjentów w wieku co najmniej 70 lat lub w wieku 65-69 lat ze statusem ECOG wynoszącym 2, lub w wieku mniej niż 65 lat z istotnymi chorobami towarzyszącymi lub statusem ECOG wynoszącym 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Wyniki skuteczności w tej podgrupie były zbieżne z populacją ogólną. W tej podgrupie nie osiągnięto mediany PFS w grupie D-VMP, a w grupie VMP wyniosła ona 17,9 miesiący (HR=0,56; 95% CI: 0,42; 0,75); $p < 0,0001$). Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 90% w grupie D-VMP i 74% w grupie VMP (odsetek VGPR: 29% w grupie D-VMP i 26% w grupie VMP; CR: 22% w grupie D-VMP i 18% w grupie VMP; odsetek sCR: 20% w grupie D-VMP i 7% w grupie VMP). Wyniki bezpieczeństwa w tej podgrupie były także zbieżne z populacją ogólną. Ponadto analizy bezpieczeństwa podgrupy pacjentów ze statusem ECOG wynoszącym 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), były także zbieżne z populacją ogólną.

Leczenie skojarzone z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (VTd) u pacjentów kwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT):

Badanie MMY3006 jest dwuczęściowym, otwartym, randomizowanym, kontrolowanym aktywnie badaniem 3. fazy. W części 1 porównywano indukcję i leczenie konsolidacyjne daratumumabem dożylnym 16 mg/kg w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (D-VTd) z leczeniem bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (VTd) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, kwalifikujących się do ASCT. Faza konsolidacji leczenia rozpoczęła się co najmniej 30 dni po ASCT, kiedy pacjent wyzdrowiał wystarczająco, a przeszczepienie zostało zakończone. W części 2, osoby z co najmniej częściową odpowiedzią (PR) do 100 dnia po przeszczepieniu zostały ponownie zrandomizowane w stosunku 1:1 do otrzymywania terapii podtrzymującej daratumumabem lub tylko do obserwacji. Dalej opisano tylko wyniki z części 1.

Bortezomib podawano we wstrzyknięciach podskórnych lub dożylnych w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie (dni 1, 4, 8 i 11) w powtarzanych 28-dniowych (4-tygodniowych) cyklach leczenia indukcyjnego (cykle 1-4) i dwóch cyklach konsolidacji (cykle 5 i 6) po ASCT po cyklu 4. Talidomid podawano doustnie w dawce 100 mg na dobę podczas sześciu cykli bortezomibu. Deksametazon (doustnie lub dożylnie) podawano w dawce 40 mg w dniach 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23 w cyklach 1 i 2 oraz w dawce 40 mg w dniach 1-2 i 20 mg w kolejnych dniach dawkowania (Dni 8, 9, 15, 16) cykli 3-4. Deksametazon w dawce 20 mg podawano w dniach 1, 2, 8, 9, 15, 16 w cyklach 5 i 6. W dniach infuzji dożylnych daratumumabu dawkę deksametazonu podawano dożylnie jako premedykację przed infuzją. Zastosowano korekty dawki bortezomibu, talidomidu i deksametazonu zgodnie z drukami informacyjnymi producenta.

Łącznie zrandomizowano 1 085 pacjentów: 543 do ramienia D-VTd i 542 do ramienia VTd. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i chorobowa była podobna w obu grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 58 lat (zakres: od 22 do 65 lat). Wszyscy pacjenci byli w wieku ≤65 lat: 43% było w grupie wiekowej ≥60-65 lat, 41% było w grupie wiekowej ≥50-60 lat i 16% poniżej 50 roku życia. Większość stanowili mężczyźni (59%), 48% miało wynik w skali ECOG równy 0, 42% miało wynik w skali ECOG 1, a 10% miało wynik w skali ECOG 2. Czterdzieści procent miało I stopień zaawansowania wg Międzynarodowego Systemu Oceny (ISS, *International Staging System*), 45% miało stopień II wg ISS, a 15% miało stopień III wg ISS.

Skuteczność oceniono na podstawie wskaźnika rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (sCR) w dniu 100 po przeszczepieniu i PFS.

Tabela 13: Wyniki skuteczności z badania MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	wartość p^b
Ocena odpowiedzi w dniu 100 po przeszczepieniu			
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
Odpowiedź całkowita lub lepsza (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	<0,0001
Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
Ujemny wynik MRD ^{c,d} n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	<0,0001
95% CI (%)	(59,5%; 67,8%)	(39,3%; 47,8%)	
Iloraz szans z 95% CI ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
Ujemny wynik MRD w skojarzeniu z odpowiedzią całkowitą lub lepszą ^c n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	<0,0001
95% CI (%)	(29,7%; 37,9%)	(16,6%; 23,5%)	
Iloraz szans z 95% CI ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd = daratumumab-bortezomib-talidomid-deksametazon; VTd = bortezomib-talidomid-deksametazon; MRD = minimalna choroba resztkowa; CI = przedział ufności.

^a Na podstawie populacji z intencją leczenia.

^b Wartość-p z testu Chi-kwadrat Cochran Mantel-Haenszel.

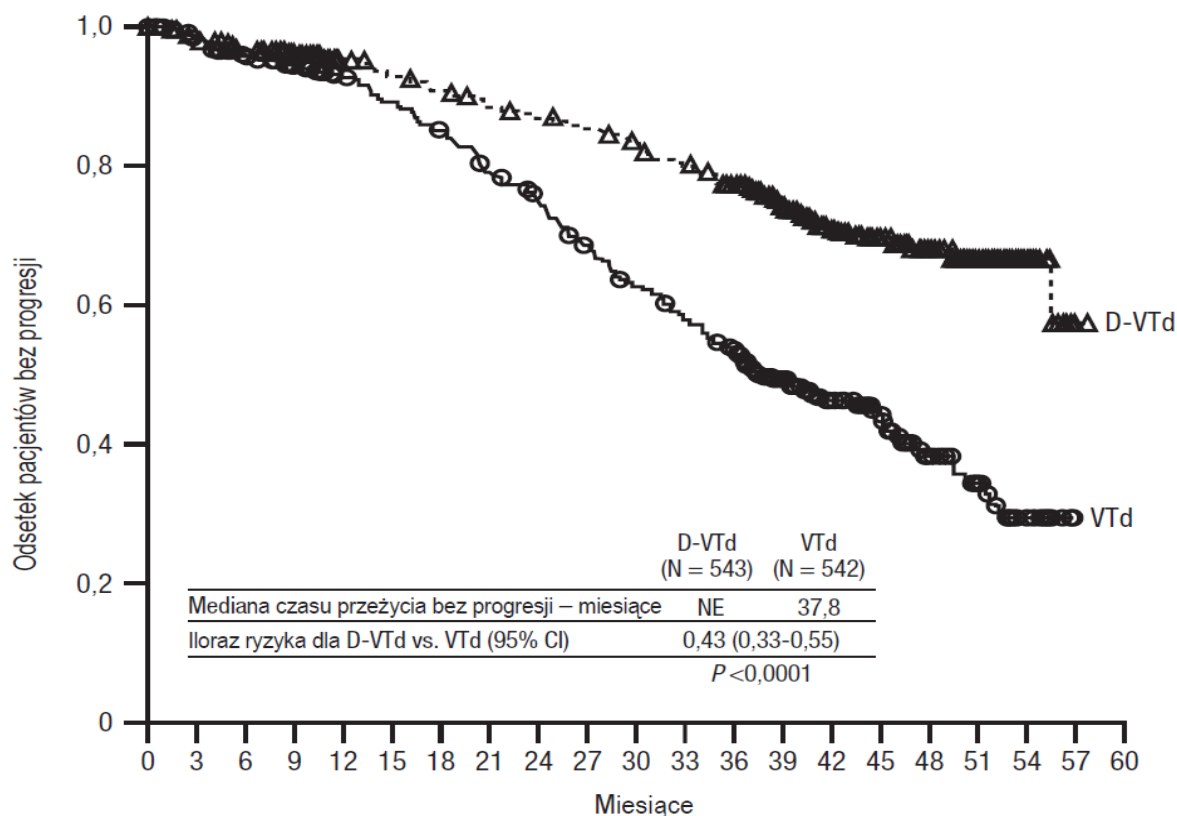
^c Na podstawie progu 10^{-5} .

^d Niezależnie od odpowiedzi wg IMWG.

^e Zastosowano estymację Mantel-Haenszel zwykłego ilorazu szans dla stratyfikowanych tabel.

Z medianą czasu obserwacji, wynoszącą 18,8 miesiący, analiza pierwotna PFS bez pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do leczenia podtrzymującego daratumumabem w drugiej randomizacji, w dniu drugiej randomizacji wykazały HR=0,50; 95% CI: 0,34; 0,75; p=0,0005. Wyniki uaktualnionej analizy PFS, z medianą obserwacji wynoszącą 44,5 miesiące, bez pacjentów, którzy w drugiej randomizacji zostali zakwalifikowani do leczenia podtrzymującego daratumumabem, wykazały HR=0,43; 95% CI: 0,33, 0,55; p < 0,0001. Mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu D-VTd i wynosiła 37,8 miesiący w ramieniu VTd.

Wykres 6: Krzywe Kaplana-Meiera PFS w badaniu MMY3006



Liczba badanych

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

Nawracający/oporny na leczenie szpiczak mnogi

Monoterapia:

W dwóch otwartych badaniach wykazano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania daratumumabu dożylnego w monoterapii dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których wykazano progresję choroby podczas ostatniej terapii.

W badaniu MMY2002, 106 pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, otrzymywało dożylnie daratumumab w dawce 16 mg/kg mc. aż do progresji choroby. Mediana wieku pacjentów wynosiła 63,5 lat (zakres od 31 do 84 lat), 11% pacjentów było w wieku ≥ 75 lat, 49% stanowili mężczyźni, a 79% było rasy białej. Mediana liczby wcześniejszych linii terapii u pacjentów wynosiła 5. Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplantation*, ASCT) miało wcześniej 80% pacjentów. Wcześniejsze terapie obejmowały bortezomib (99%), lenalidomid (99%), pomalidomid (63%) i karfilzomib (50%). Na początku leczenia 97% pacjentów było opornych na ostatnią linię leczenia, 95% było opornych na inhibitor proteasomu (PI) oraz lek immunomodulujący (IMiD), 77% było opornych na leki alkilujące, 63% było opornych na pomalidomid, a 48% pacjentów było opornych na karfilzomib.

W tabeli 14 poniżej przedstawiono wyniki skuteczności wcześniej ustalonej analizy pośredniej, na podstawie oceny niezależnej komisji (ang. *Independent Review Committee*, IRC).

Tabela 14: Wyniki skuteczności z badania MMY2002 ocenione przez IRC

Punkt końcowy skuteczności	Dożylny daratumumab 16 mg/kg mc N=106
Ogólna odpowiedź ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95% CI (%)	31 (29,2) (20,8; 38,9)
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Odpowiedź całkowita (CR) [n]	0
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Odpowiedź częściowa (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Odsetek korzyści klinicznych (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Mediana czasu odpowiedzi [miesiące (95% CI)]	7,4 (5,5; NE)
Mediana czasu do odpowiedzi [miesiące (zakres)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności (kryteria Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego). CI=przedział ufności; NE=brak możliwości oceny; MR=minimalna odpowiedź.

Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) w badaniu MMY2002 był podobny, niezależnie od rodzaju wcześniejszej terapii przeciwszpiczakowej.

Przy aktualizacji przeżycia z medianą czasu obserwacji 14,7 miesięcy, mediana OS wyniosła 17,5 miesięcy (95% CI:13,7; brak możliwości oceny).

W badaniu GEN501, 42 pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim otrzymywało dożylny daratumumab w dawce 16 mg/kg mc. aż do progresji choroby. Mediana wieku pacjentów wynosiła 64 lata (zakres 44 do 76 lat), 64% stanowili mężczyźni i 76% było rasy białej. Mediana liczby wcześniejszych linii terapii u pacjentów wynosiła 4. ASCT miało wcześniej 74% pacjentów. Wcześniejsze terapie obejmowały bortezomib (100%), lenalidomid (95%), pomalidomid (36%) i karfilzomib (19%). Na początku leczenia 76% pacjentów było opornych na ostatnią linię leczenia, 64% było opornych na, zarówno PI i IMiD, 60% było opornych na leki alkilujące, 36% było opornych na pomalidomid i 17% było opornych na karfilzomib.

Wcześniej zaplanowana analiza pośrednia wykazała, że leczenie daratumumabem w dawce 16 mg/kg mc. skutkowało 36% ORR z 5% CR (ang. *complete response*) i 5% VGPR (ang. *very good partial response*). Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 1 (zakres: 0,5 do 3,2) miesiąc. Mediana trwania odpowiedzi nie została osiągnięta (95% CI: 5,6 miesięcy, brak możliwości oceny).

Przy aktualizacji przeżycia z medianą czasu obserwacji 15,2 miesięcy, mediana OS nie została osiągnięta (95% CI: 19,9 miesięcy, brak możliwości oceny), gdyż 74% badanych żyło.

Terapia skojarzona z lenalidomidem:

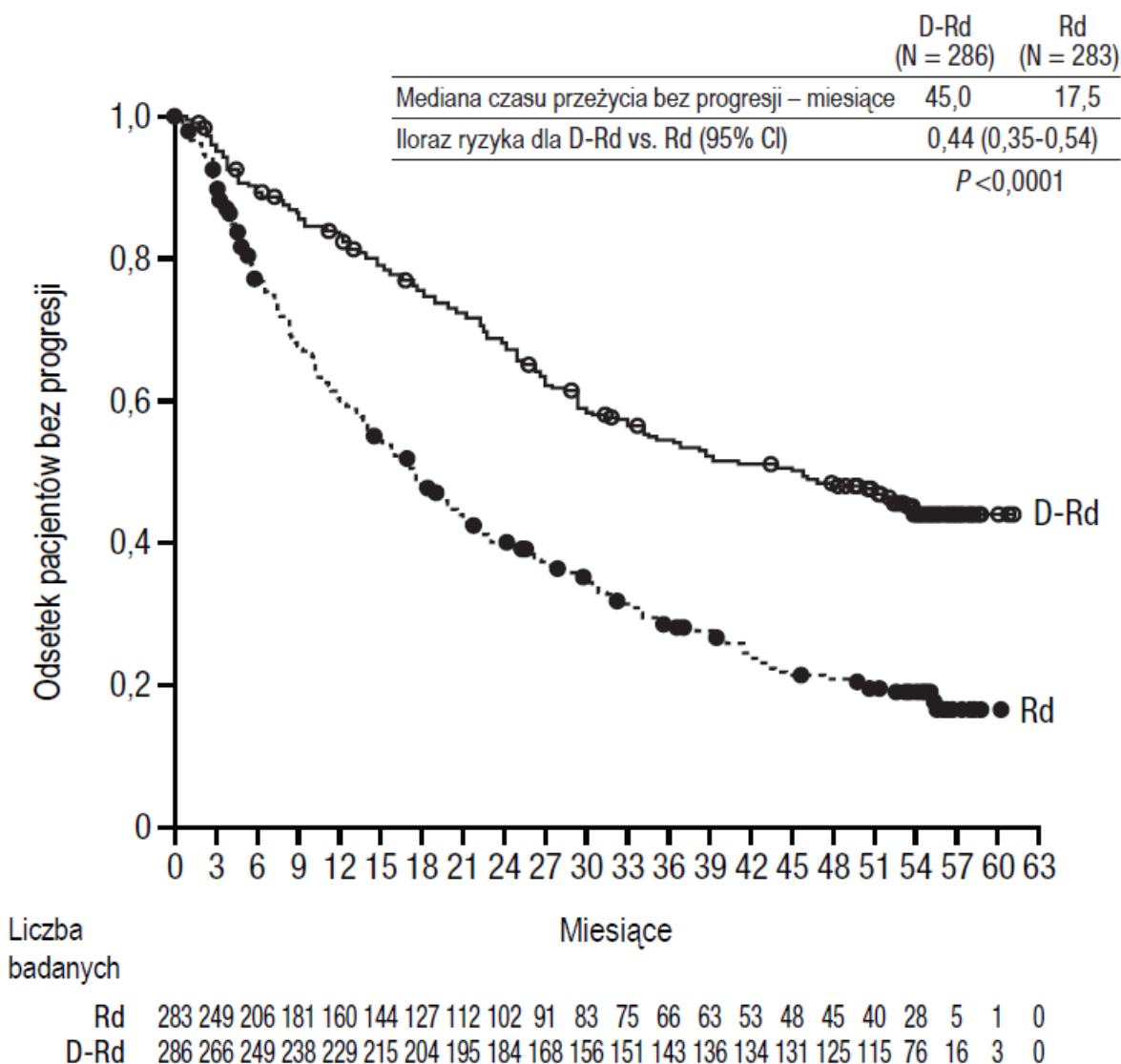
MMY3003, otwarte, randomizowane, z aktywną kontrolą badanie fazy 3. porównywało leczenie dożylnym daratumumabem w dawce 16 mg/kg mc. w skojarzeniu z lenalidomidem i małą dawką deksametazonu (DRd) z terapią lenalidomidem i małą dawką deksametazonu (Rd), u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, nawrotowym lub opornym na leczenie, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie. Lenalidomid (25 mg raz na dobę doustnie w dniach 1.-21. w powtarzalnych cyklach 28-dniowych [4 tygodnie]) podawano z małą dawką deksametazonu 40 mg/tydzień (lub zmniejszoną dawką 20 mg/tydzień dla pacjentów > 75 lat lub BMI < 18,5). W dniach infuzji dożylnej daratumumabu podawano przed infuzją 20 mg deksametazonu jako premedykację oraz dawkę przypominającą, dzień po infuzji. Leczenie kontynuowano w obu grupach aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

W sumie 569 pacjentów przydzielono losowo: 286 do grupy DRd i 283 do grupy Rd.

Wyjściowa demografia i parametry choroby były podobne w grupie otrzymującej dożylny daratumumab i grupie kontrolnej. Mediana wieku pacjentów wynosiła 65 lat (zakres 34 do 89 lat) i 11% było w wieku ≥ 75 lat. Większość pacjentów (86%) otrzymywało wcześniej PI, 55% pacjentów otrzymywało wcześniej IMiD, w tym 18% pacjentów otrzymywało wcześniej lenalidomid; a 44% pacjentów otrzymywało wcześniej PI i IMiD. W punkcie wyjścia 27% pacjentów wykazało oporność na ostatnią linię leczenia. 18% pacjentów miało oporność tylko na PI, a 21% pacjentów miało oporność na bortezomib. Pacjenci z opornością na lenalidomid zostali wykluczeni z badania.

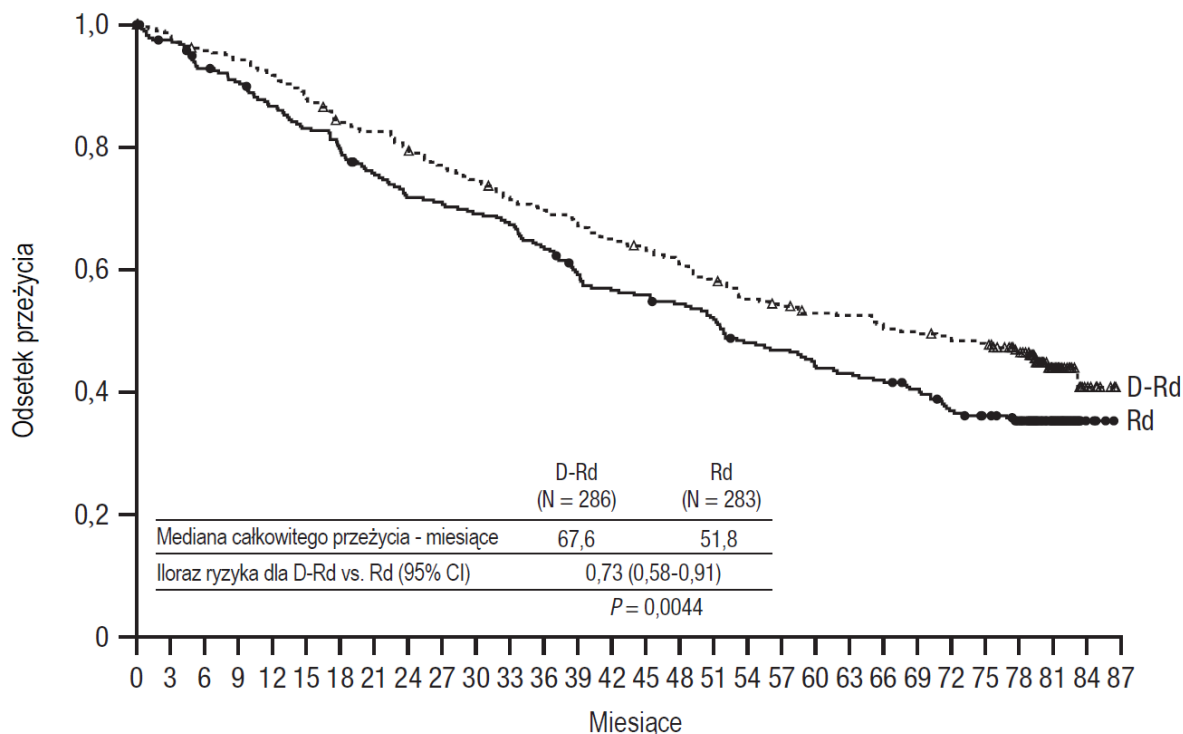
Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 13,5 miesiąca, pierwotna analiza PFS w badaniu MMY3003 wykazała poprawę w ramieniu DRd w porównaniu z ramieniem Rd; nie osiągnięto mediany PFS w ramieniu DRd, a w grupie Rd wyniosła ona 18,4 miesiące (HR=0,37; 95% CI: 0,27; 0,52; $p < 0,0001$). Wyniki zaktualizowanej analizy PFS po medianie czasu obserwacji trwającej 55 miesięcy nadal wykazywały poprawę PFS u pacjentów w ramieniu DRd w porównaniu z ramieniem Rd. Mediana PFS wyniosła 45,0 miesiące w grupie DRd i 17,5 miesiąca w grupie Rd (HR = 0,44; 95% CI: 0,35; 0,54; $p < 0,0001$), co odpowiada zmniejszeniu o 56% ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych DRd (patrz wykres 7).

Wykres 7: Krzywe PFS Kaplana-Meiera w badaniu MMY3003



Po medianie obserwacji wynoszącej 80 miesięcy, stwierdzono przewagę schematu DRd pod względem OS nad ramieniem Rd (HR=0,73; 95% CI: 0,58, 0,91; $p=0,0044$). Mediana OS wyniosła 67,6 miesiące w ramieniu DRd i 51,8 miesiące w ramieniu Rd.

Wykres 8: Krzywe OS Kaplana-Meiera w badaniu MMY3003



Liczba badanych

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

Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3003 przedstawiono w tabeli 15 poniżej.

Tabela 15: Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3003

Liczba pacjentów z ocenioną odpowiedzią	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Ogólna odpowiedź (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
wartość-p ^a	<0,0001	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Odpowiedź całkowita (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Odpowiedź częściowa (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Mediana czasu do odpowiedzi [miesiące (95% CI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Mediana czasu odpowiedzi [miesiące (95% CI)]	NE (NE; NE)	17,4 (17,4; NE)
Odsetek ujemnych wyników MRD (95% CI) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Iloraz szans 95% CI ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
wartość-p ^d	<0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomid-deksametazon; Rd=lenalidomid-deksametazon; MRD=minimalna choroba resztkowa; CI=przedział ufności; NE=brak możliwości oceny.

^a Wartość-p z testu Chi-kwadrat Cochran Mantel-Haenszel.

^b Na podstawie populacji z intencją leczenia i progno 10^{-5} .

^c Zastosowano estymację Mantel-Haenszel zwykłego ilorazu szans. Iloraz szans >1 wskazuje na korzyści DRd.

^d Wartość p pochodzi z dokładnego testu Fisher'a.

Terapia skojarzona z bortezomibem:

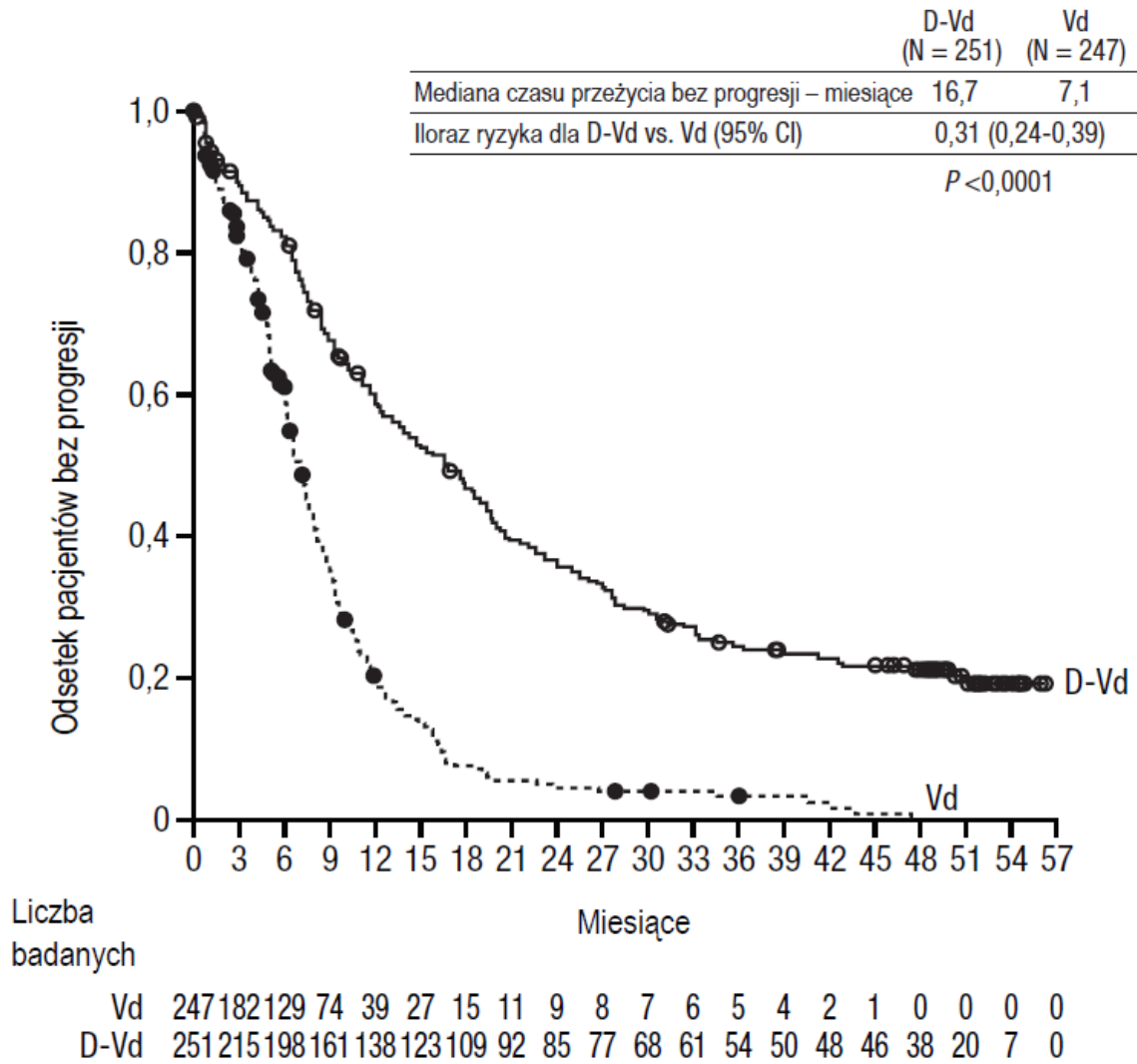
MMY3004 otwarte, randomizowane, z aktywną kontrolą badanie fazy 3 porównywało leczenie dożylnym daratumumabem w dawce 16 mg/kg mc. w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd), z terapią bortezomibem i deksametazonem (Vd) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, nawrotowym lub opornym na leczenie, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie. Bortezomib był podawany we wstrzyknięciu podskórnym lub wstrzyknięciu dożylnym w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie (dni: 1., 4., 8. i 11.)

w powtarzalnych cyklach terapii, trwających 21 dni (3 tygodnie) przez 8 cykli. Deksametazon był podawany doustnie w dawce 20 mg w dniach: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego z 8 cykli bortezomibu (80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu bortezomibu) lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów > 75 lat, BMI < 18,5, źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami. W dniach infuzji dożylniej daratumumabu podawano przed infuzją 20 mg deksametazonu jako premedykację. Leczenie dożylnym daratumumabem kontynuowano aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

W sumie 498 pacjentów przydzielono losowo: 251 do grupy DVd i 247 do grupy Vd. Wyjściowa demografia i parametry choroby były podobne w grupie otrzymującej dożylny daratumumab i grupie kontrolnej. Mediana wieku pacjentów wynosiła 64 lata (zakres 30 do 88 lat) i 12% było w wieku ≥ 75 lat. 69% pacjentów otrzymywało wcześniej PI (66% otrzymywało bortezomib), a 76% pacjentów otrzymywało wcześniej IMiD (42% otrzymywało lenalidomid). W punkcie wyjścia 32% pacjentów wykazało oporność na ostatnią linię leczenia. 33% pacjentów miało oporność tylko na IMiD, a 28% pacjentów miało oporność na lenalidomid. Pacjenci z opornością na bortezomib zostali wykluczeni z badania.

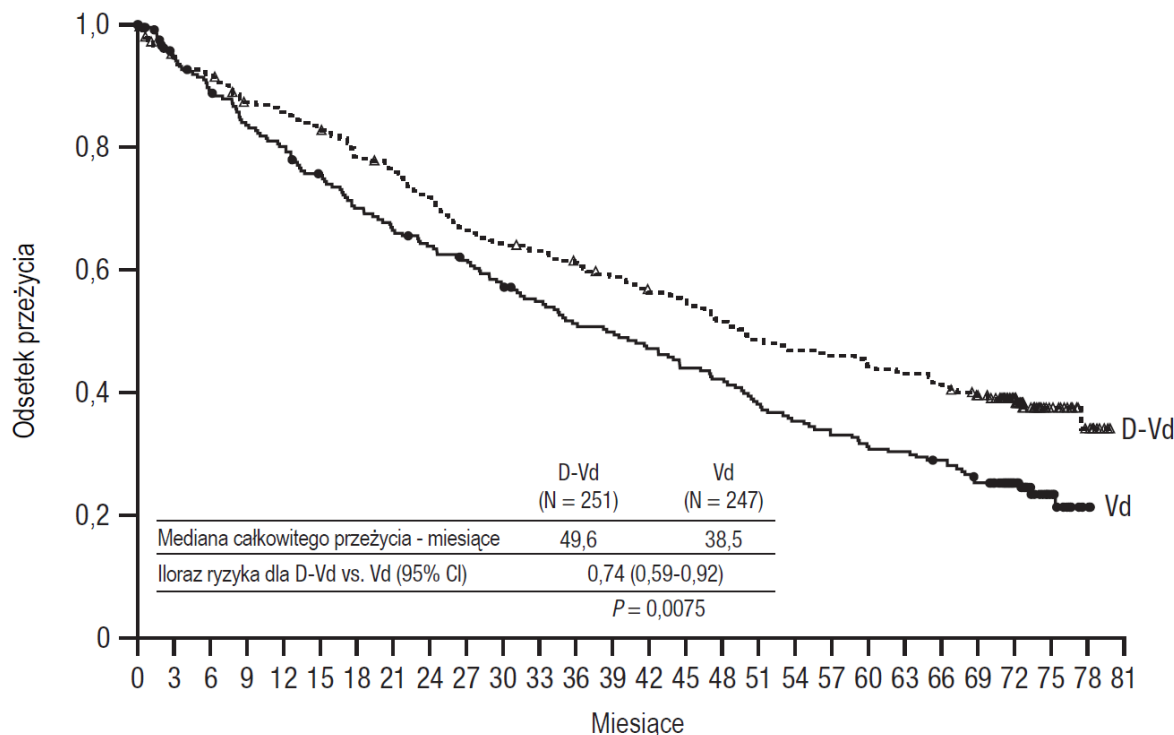
Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 7,4 miesiąca, pierwotna analiza PFS w badaniu MMY3004 wykazała poprawę w ramieniu DVd w porównaniu z ramieniem Vd; nie osiągnięto mediany PFS w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd wyniosła ona 7,2 miesiące (iloraz ryzyka, HR [95% CI]: 0.39 [0.28, 0.53]; $p < 0,0001$). Wyniki zaktualizowanej analizy PFS po medianie czasu obserwacji wynoszącej 50 miesięcy nadal wykazywały poprawę PFS u pacjentów w ramieniu DVd w porównaniu z ramieniem Vd. Mediana PFS wyniosła 16,7 miesiąca w grupie DVd i 7,1 miesiąca w grupie Vd (HR [95% CI]: 0,31 [0,24; 0,39]; wartość $p < 0,0001$), co odpowiada zmniejszeniu o 69% ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych DVd w porównaniu z leczeniem Vd (patrz wykres 9).

Wykres 9: Krzywe PFS Kaplana-Meiera w badaniu MMY3004



Po medianie obserwacji wynoszącej 73 miesiące, wykazano przewagę schematu DVd w zakresie OS nad ramieniem Vd (HR=0,74; 95% CI: 0,59, 0,92; p=0,0075). Mediana OS wynosiła 49,6 miesięcy w ramieniu DVd i 38,5 miesięcy w ramieniu Vd.

Wykres 10: Krzywe OS Kaplana-Meiera w badaniu MMY3004



Liczba badanych

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

Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3004 przedstawiono w tabeli 16 poniżej.

Tabela 16: Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3004

Liczba pacjentów z ocenioną odpowiedzią	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Ogólna odpowiedź (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
wartość-p ^a	<0,0001	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Odpowiedź całkowita (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Odpowiedź częściowa (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Mediana czasu do odpowiedzi [miesiące (95% CI)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Mediana czasu odpowiedzi [miesiące (95% CI)]	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
Odsetek ujemnych wyników MRD (95% CI) ^b (%)	8,8% (5,6%; 13,0%)	1,2% (0,3%; 3,5%)
Iloraz szans 95% CI ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
wartość-p ^d	0,0001	

DVd=daratumumab-bortezomib-deksametazon; Vd=bortezomib-deksametazon; MRD=minimalna choroba resztkowa; CI=przedział ufności; NE=brak możliwości oceny.

^a Wartość-p z testu Chi-kwadrat Cochran Mantel-Haenszel.

^b Na podstawie populacji z intencją leczenia i progno 10^{-5} .

^c Zastosowano estymację Mantel-Haenszel zwykłego ilorazu szans. Iloraz szans >1 wskazuje na korzyści DVd.

^d Wartość p pochodzi z dokładnego testu Fisher'a.

Elektrofizjologia serca

Daratumumab, jako duże białko, ma małe prawdopodobieństwo, by bezpośrednio wpływać na kanały jonowe. Wpływ daratumumabu na odstęp QTc oceniano w otwartym badaniu u 83 pacjentów (badanie GEN501) z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, po podaniu daratumumabu w infuzjach (4 do 24 mg/kg). Liniowe mieszane analizy PK-PD nie wykazały istotnego

zwiększenia średniego odstępu QTcF (tj. powyżej 20 ms) w momencie uzyskiwania C_{max} daratumumabu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawiania wyników badań produktu leczniczego DARZALEX we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w szpiczaku mnogim (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim ekspozycja na daratumumab w monoterapii oceniana po podaniu zalecanej dawki 1800 mg produktu leczniczego DARZALEX w postaci podskórnej (co tydzień przez 8 tygodni, co dwa tygodnie przez 16 tygodni, a następnie co miesiąc) w porównaniu do daratumumabu podawanego dożylnie w dawce 16 mg/kg w tym samym schemacie dawkowania, wykazała nie gorsze wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego w odniesieniu do wartości maksymalnej C_{min} (przed podaniem dawki w cyklu 3., dniu 1.), ze średnią \pm SD, wynoszącą 593 ± 306 $\mu\text{g/ml}$, w porównaniu do 522 ± 226 $\mu\text{g/ml}$ dla dożylnego daratumumabu, z ilorazem średnich geometrycznych 107,93% (90% CI: 95,74 - 121,67).

W badaniu leczenia skojarzonego, AMY3001, u pacjentów z amyloidozą AL, maksymalne stężenie C_{trough} (cykl 3 dzień 1. przed podaniem dawki) było podobne jak w przypadku szpiczaka mnogiego i wynosiło średnio \pm SD 597 ± 232 $\mu\text{g/ml}$ po podaniu zalecanej dawki 1800 mg produktu DARZALEX w postaci podskórnej (co tydzień przez 8 tygodni, co dwa tygodnie przez 16 tygodni, a następnie co miesiąc).

Po podaniu zalecanej dawki 1800 mg roztworu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych maksymalne stężenia (C_{max}) zwiększyły się o 4,8 razy, a całkowita ekspozycja ($AUC_{0-7 \text{ dni}}$) zwiększyła się o 5,4 razy od pierwszej dawki do ostatniej dawki cotygodniowej (dawka 8.). Największe minimalne stężenia produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, są zwykle obserwowane na końcu tygodniowych schematów dawkowania zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim symulowane minimalne stężenia po sześciu cotygodniowych dawkach 1800 mg produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w leczeniu skojarzonym, były podobne do monoterapii tą samą dawką i postacią produktu.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, ekspozycja na daratumumab w badaniu leczenia skojarzonego z pomalidomidem i deksametazonem (badanie MMY3013) była podobna jak w monoterapii, z maksymalnym C_{trough} (cykl 3 dzień 1. przed podaniem) wynoszącym średnio \pm SD 537 ± 277 $\mu\text{g/ml}$ po zalecanym podaniu 1800 mg produktu DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych (co tydzień przez 8 tygodni, co dwa tygodnie przez 16 tygodni, a następnie co miesiąc).

Wchłanianie i dystrybucja

Przy zalecanej dawce 1800 mg u pacjentów ze szpiczakiem mnogim bezwzględna dostępność biologiczna produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 69%, z szybkością wchłaniania $0,012 \text{ godz.}^{-1}$, a maksymalne stężenia (T_{max}) występują po 70 do 72 godz. W zalecanej dawce 1800 mg u pacjentów z amyloidozą AL nie oszacowano bezwzględnej biodostępności, stała szybkości wchłaniania wynosiła $0,77 \text{ dzień}^{-1}$ (8,31% CV), a szczytowe stężenia występowały po 3 dniach.

Modelowa predykcja oszacowała średnią objętość dystrybucji dla kompartmentu centralnego na 5,25 l (36,9% CV), a dla kompartmentu obwodowego (V_2) na 3,78 l w monoterapii daratumumabem, a modelowana średnia szacunkowa objętość dystrybucji dla V_1 wynosiła 4,36 l (28,0% CV), a V_2 wynosiła 2,80 l, gdy daratumumab podawano w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. U pacjentów z amyloidozą AL modelowa szacunkowa pozorna

objętość dystrybucji po podaniu podskórnym wynosi 10,8 l (3,1% CV). Te wyniki sugerują, że daratumumab jest przede wszystkim zlokalizowany w układzie naczyniowym z ograniczoną dystrybucją tkanek pozanaczyniowych.

Metabolizm i eliminacja

Daratumumab wykazuje zarówno farmakokinetykę zależną od stężenia, jak i czasu, z równoległą eliminacją liniową i nieliniową (nasycalną), charakterystyczną dla klirensu zależnego od tkanek docelowych. Średnia wartość klirensu daratumumabu wyznaczona w populacyjnym modelu PK wynosi 4,96 ml/godz. (58,7% CV) w monoterapii daratumumabem i 4,3 ml/godz. (43,5% CV), gdy daratumumab jest podawany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. U pacjentów z amyloidozą AL pozorny klirens po podaniu podskórnym wynosi 210 ml/dobę (4,1% CV). Modelowa średnia geometryczna okresu półtrwania związanego z eliminacją liniową wynosi 20,4 dni (22,4% CV) w monoterapii daratumumabem i 19,7 dni (15,3% CV), gdy daratumumab był podawany w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem u chorych ze szpiczakiem mnogim oraz 27,5 dni (74,0% CV) u chorych z amyloidozą AL. W monoterapii i schematach skojarzonych stan stacjonarny ustala się po około 5 miesiącach przy dawkowaniu co 4 tygodnie przy zalecanej dawce schemacie dawkowania (1800 mg; raz w tygodniu przez 8 tygodni, raz na 2 tygodnie przez 16 tygodni, a następnie raz na 4 tygodnie).

Przeprowadzono populacyjną analizę farmakokinetyki przy wykorzystaniu danych z monoterapii i terapii skojarzonej produktu leczniczego DARZALEX w badaniach nad szpiczakiem mnogim, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, a przewidywane wartości parametrów farmakokinetycznych opisujących ekspozycję podsumowano w tabeli 17.

Tabela 17: Ekspozycja na daratumumab po podaniu produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych (1800 mg) lub dożylnego daratumumabu (16 mg/kg) w monoterapii u pacjentów ze szpiczakiem mnogim

Parametry farmakokinetyczne	Cykle	Daratumumab podskórny Mediana (5., 95. percentyl)	Daratumumab dożylny Mediana (5., 95. percentyl)
C _{min} (ng/ml)	Cykl 1, pierwsza dawka tygodniowa	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	Cykl 2, ostatnia dawka tygodniowa (cykl 3 dzień 1 C _{min})	563 (177; 1 063)	472 (144; 809)
C _{max} (µg/ml)	Cykl 1, pierwsza dawka tygodniowa	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	Cykl 2, ostatnia dawka tygodniowa	592 (234; 1 114)	688 (369; 1 061)
AUC _{0-7 dni} (µg/ml • dobę)	Cykl 1, pierwsza dawka tygodniowa	720 (293; 1 274)	1 187 (773; 1 619)
	Cykl 2, ostatnia dawka tygodniowa	4 017 (1 515; 7 564)	4 019 (1 740; 6 370)

Przeprowadzono populacyjną analizę PK, wykorzystując dane z leczenia skojarzonego produktem DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, u pacjentów z amyloidozą AL, z danymi od 211 pacjentów. Przy zalecanej dawce 1800 mg przewidywane stężenia daratumumabu były nieznacznie większe, ale ogólnie w tym samym zakresie, w porównaniu z pacjentami ze szpiczakiem mnogim.

Tabela 18: Ekspozycja na daratumumab po podaniu produktu DARZALEX w postaci podskórnej (1800 mg) u pacjentów z amyloidozą AL

Parametry PK	Cykle	daratumumab podskórny Mediana (5.; 95. percentyl)
C _{trough} (µg/ml)	Cykl 1, pierwsza dawka tygodniowa	138 (86; 195)
	Cykl 2, ostatnia dawka tygodniowa (cykl 3 dzień 1. C _{trough})	662 (315; 1 037)

C _{max} (µg/ml)	Cykl 1, pierwsza dawka tygodniowa	151 (88; 226)
	Cykl 2, ostatnia dawka tygodniowa	729 (390; 1 105)
AUC _{0-7 dni} (µg/ml•dobę)	Cykl 1, pierwsza dawka tygodniowa	908 (482; 1 365)
	Cykl 2, ostatnia dawka tygodniowa	4855 (2562; 7 522)

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć

Na podstawie farmakokinetycznych analiz populacyjnych u pacjentów (33-92 lata) otrzymujących monoterapię lub różne terapie skojarzone, stwierdzono, że wiek nie miał istotnego statystycznie wpływu na PK daratumumabu. Nie ma konieczności indywidualizacji dawkowania u pacjentów ze względu na wiek.

Płeć miała statystycznie istotny wpływ na parametry PK u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, ale nie u pacjentów z amyloidozą AL. Obserwowano nieco większą ekspozycję u kobiet niż mężczyzn, ale różnica w ekspozycji nie jest uważana za klinicznie znaczącą. Nie ma konieczności indywidualizacji dawkowania u pacjentów ze względu na płeć.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Populacyjne analizy PK przeprowadzono opierając się na wcześniej dostępnych danych, dotyczących czynności nerek u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w monoterapii lub różnych terapiach skojarzonych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub amyloidozą AL. Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w ekspozycji na daratumumab pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności nerek, a pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Wykonano populacyjne analizy PK u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych w monoterapii lub różnych terapiach skojarzonych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub amyloidozą AL. Nie wykazano istotnych klinicznie różnic w ekspozycji na daratumumab pomiędzy pacjentami z prawidłową czynnością wątroby, a łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Było bardzo niewiele pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie można było wyciągnąć istotnych wniosków dla tych populacji.

Rasa

Na podstawie analiz populacyjnych PK u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych w monoterapii, lub różne terapie skojarzone, ekspozycja na daratumumab była podobna pomiędzy rasami.

Masa ciała

Podawanie stałej dawki 1800 mg produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w monoterapii, zapewniało odpowiednią ekspozycję dla wszystkich podgrup masy ciała. U pacjentów ze szpiczakiem mnogim średnie C_{min} w 3. dniu 1. cyklu w podgrupie o mniejszej masie ciała (≤ 65 kg) było o 60% większe, a w podgrupie o większej masie ciała (> 85 kg) o 12% mniejsze niż w podgrupie daratumumabu dożylnego. U niektórych pacjentów o masie ciała > 120 kg zaobserwowano mniejszą ekspozycję, co może skutkować zmniejszoną skutecznością. Ta obserwacja opiera się jednak na danych uzyskanych od ograniczonej liczby pacjentów.

U pacjentów z amyloidozą AL nie obserwowano istotnych różnic w wartości C_{trough} w zależności od masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane toksykologiczne pochodzą z badań daratumumabu u szympanów i małp cynomolgus, nosicieli przeciwciał anti-CD38. Nie przeprowadzono badań toksyczności przewlekłej.

Nie przeprowadzono badań u zwierząt, by określić działanie rakotwórcze daratumumabu.

Nie przeprowadzono badań u zwierząt, by określić możliwy wpływ daratumumabu na reprodukcję lub rozwój, ani by określić możliwy wpływ na płodność u samców i samic.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości, genotoksyczności ani płodności rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy. Nie stwierdzono wpływu na tkanki rozrodcze i funkcje oraz ogólnoustrojową ekspozycję na hialuronidazę u małp otrzymujących podskórnie 22 000 j./kg/tydzień (12 razy więcej niż dawka dla ludzi) przez 39 tygodni. Ponieważ hialuronidaza jest rekombinowaną formą endogennej ludzkiej hialuronidazy, nie oczekuje się działania rakotwórczego, mutageny ani wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20)

L-histydyna

L- histydyny chlorowodorek jednowodny

L-metionina

Polisorbat 20

Sorbitol (E420)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stosować tego produktu leczniczego z innymi substancjami, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

2 lata.

W okresie ważności produkt w nienaruszonych fiolkach można przechowywać w temperaturze otoczenia ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) przez pojedynczy okres do 24 godzin. Po wyjęciu produktu z lodówki nie wolno go ponownie umieszczać w lodówce (patrz punkt 6.6).

Przygotowana strzykawka

Stabilność chemiczną i fizyczną w strzykawce wykazano przez okres 24 godzin w warunkach chłodniczych (2°C - 8°C), a następnie nie dłużej niż 12 godzin w temperaturze 15°C - 25°C i w świetle dziennym. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwierania wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik jest odpowiedzialny za czas i warunki przechowywania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania otwartego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór 15 ml w fiolce ze szkła typu 1 z elastomerowym korkiem i aluminiowym zabezpieczeniem ze zrywalnym klipsem, zawierający 1800 mg daratumumabu. Wielkość opakowania: 1 fiołka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, jest do jednorazowego użycia i jest gotowy do użycia.

Produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, powinien być roztworem przezroczystym do opalizującego, bezbarwnym do żółtego. Nie stosować, w przypadku stwierdzenia zmętnienia, przebarwienia lub zanieczyszczenia.

Produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, jest kompatybilny z polipropylenowym lub polietylenowym materiałem strzykawki, zestawami do infuzji podskórnej z polipropylenu, polietylenu lub polichloroku winylu (PVC) i igłami do pobierania i wstrzyknięć ze stali nierdzewnej.

Nieotwarta fiołka

Należy wyjąć fiołkę z produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, z lodówki (2°C-8°C) i pozostawić do osiągnięcia temperatury otoczenia ($\leq 30^{\circ}\text{C}$). Nienaruszona fiołka może być przechowywana w oryginalnym pudełku w temperaturze otoczenia i w świetle dziennym przez maksymalnie 24 godziny w celu ochrony przed światłem. Chronić przed bezpośrednim działaniem promieni słonecznych. Nie wstrząsać.

Przygotowana strzykawka

Przygotować strzykawkę do podania w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Po pobraniu roztworu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych z fiołki do strzykawki przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w warunkach chłodniczych, a następnie do 12 godzin w temperaturze 15°C-25°C i w świetle dziennym (patrz punkt 6.3). W przypadku przechowywania w lodówce, przed podaniem należy pozwolić, aby roztwór uzyskał temperaturę otoczenia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1101/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 maja 2016 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 6 stycznia 2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

09.02.2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.