

DALINVI[®] SC
(daratumumabe)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

120 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Dalinví® SC

daratumumabe

solução injetável

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 120 mg/mL de daratumumabe em embalagem com 1 frasco-ampola de 15 mL.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 1800 mg de daratumumabe em 15 mL de solução.

Excipientes: hialuronidase humana recombinante, histidina, cloridrato de histidina monoidratado, levometionina, polissorbato 20, sorbitol, água para injetáveis.

Este medicamento contém hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), um intensificador de permeação. A rHuPH20 degrada o ácido hialurônico em condições fisiológicas e atua como fator de disseminação *in vivo*. Assim, quando combinada ou co-formulada com certos medicamentos injetáveis, a rHuPH20 facilita a absorção e dispersão desses medicamentos, facilitando temporariamente a permeabilidade através do tecido conjuntivo no espaço subcutâneo.

INFORMAÇÃO TÉCNICA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Atenção: As informações contidas nesta bula se aplicam exclusivamente ao medicamento DALINVI® SC

1. INDICAÇÕES

DALINVI® SC é indicado:

- em combinação com bortezomibe, talidomida e dexametasona para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo elegíveis a transplante autólogo de células-tronco.
- em combinação com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona para o tratamento de pacientes adultos recém-diagnosticados com mieloma múltiplo que são elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco.
- em combinação com lenalidomida e dexametasona ou bortezomibe, melfalana e prednisona para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo que são inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco.
- em combinação com lenalidomida e dexametasona ou pomalidomida e dexametasona ou bortezomibe e dexametasona, para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos um tratamento prévio.
- em combinação com carfilzomibe e dexametasona, para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que receberam de uma a três linhas de tratamento prévio.
- em monoterapia, para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos três linhas de tratamento prévio, incluindo um inibidor de proteassoma (IP) e um agente imunomodulador (IMiD), ou que foram duplamente refratários a um IP e um agente imunomodulador.
- para o tratamento de pacientes com amiloidose de cadeia leve (AL).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Experiência clínica com a formulação subcutânea de DALINVI® SC

Monoterapia – mieloma múltiplo recidivado/refratário

MMY3012, um estudo aberto, randomizado, de Fase 3, de não-inferioridade, comparou a eficácia e segurança do tratamento com a formulação subcutânea de **DALINVI® SC** (1800 mg) versus intravenosa (16 mg/kg) de daratumumabe em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que tinham recebido pelo menos 3 linhas anteriores de terapia que incluíam um inibidor de proteassoma e um agente imunomodulador ou que fossem duplo-refratários a um inibidor do proteassoma e a um agente imunomodulador. O tratamento continuou até toxicidade inaceitável ou progressão da doença.

Um total de 522 pacientes foram randomizados: 263 para o braço de formulação **DALINVI® SC** e 259 para o braço daratumumabe IV. As características demográficas e da doença foram balanceadas entre os dois grupos de tratamento. A mediana de idade dos pacientes foi de 67 anos (variação: 33-92 anos), 55% eram do sexo masculino e 78% eram caucasianos. O peso mediano dos pacientes foi de 73 kg (variação: 29 – 138 kg). Os pacientes tinham recebido uma mediana de 4 linhas prévias de terapia. Um total de 51% dos pacientes tiveram transplante autólogo de células-tronco (TACT) prévio, 100% dos pacientes foram previamente tratados com IP(s) e IMiD (s); 49% desses pacientes eram refratários à IP e IMiD; e a maioria dos pacientes foi refratária à linha de tratamento prévio.

O estudo foi desenhado para demonstrar a não-inferioridade do tratamento com a formulação de **DALINVI® SC** versus daratumumabe IV com base nos desfechos primários de eficácia da taxa de resposta global (TRG), seguindo os critérios de resposta do Grupo de Trabalho Internacional em Mieloma (IMWG), e na concentração do vale média (C_{trough}) máxima na pré-dose do Dia 1 do Ciclo 3 (vide "Propriedades Farmacocinéticas"). A TRG, definida como a proporção de pacientes que atingem uma resposta parcial (RP) ou melhor, foi de 41,1% (IC de 95%: 35,1%; 47,3%) no braço da formulação **DALINVI® SC** e 37,1% (IC de 95%: 31,2%; 43,3%) no braço de daratumumabe IV.

Este estudo atingiu seus objetivos primários para demonstrar que a formulação de **DALINVI® SC** é não inferior ao daratumumabe IV em termos de TRG e a concentração do vale média (C_{trough}) máxima. Os resultados são fornecidos na Tabela 1.

Tabela 1: Principais resultados do estudo MMY3012

	daratumumabe SC (N = 263)	daratumumabe IV (N = 259)
Desfecho Primário		
Resposta global (RCr+RC+RPMB+RP), n (%) ^a	108 (41,1%)	96 (37,1%)
IC de 95% (%)	(35,1%; 47,3%)	(31,2%; 43,3%)
Razão das taxas de resposta (IC de 95%) ^b		1,11 (0,89; 1,37)
Resposta Completa (RC) ou melhor, n (%)	5 (1,9%)	7 (2,7%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	45 (17,1%)	37 (14,3%)
Resposta parcial (RP)	58 (22,1%)	52 (20,1%)
Desfechos Secundário		
Taxa de reação relacionada à infusão, n (%) ^c	33 (12,7%)	89 (34,5%)
Sobrevida livre de progressão, meses		
Mediana (IC de 95%)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Razão de risco (IC de 95%)		0,99 (0,78; 1,26)

daratumumabe SC = daratumumabe subcutâneo; daratumumabe IV = daratumumabe intravenoso; RCr = resposta completa restrita; RC = resposta completa; RPMB = resposta parcial muito boa; RP = resposta parcial

- Baseado na população total com intenção de tratar.
- valor de $p < 0,0001$ do teste de Farrington-Manning para hipótese de não-inferioridade.
- Baseado na população de segurança. Valor- $P < 0,0001$ do teste de qui-quadrado de Cochran-Mantel-Haenszel.

Após uma mediana de acompanhamento de 29,3 meses, a mediana de sobrevida global (SG) foi de 28,2 meses (IC de 95%: 22,8-NE) no braço da formulação **DALINVI® SC** e foi de 25,6 meses (IC de 95%: 22,1-NE) no braço daratumumabe IV.

Os resultados de segurança e tolerabilidade, incluindo pacientes com menor peso, foram consistentes com o perfil de segurança conhecido para a formulação de **DALINVI® SC** e daratumumabe IV.

Os resultados do Questionário de Satisfação com a Terapia do Câncer (CTSQ) modificado, um questionário de desfecho relatado pelo paciente que avalia a satisfação do paciente com sua terapia, demonstraram que os pacientes que receberam a formulação subcutânea de **DALINVI® SC** tiveram maior satisfação com sua terapia em comparação com os pacientes que receberam a formulação de daratumumabe IV.

Tratamentos combinados em mieloma múltiplo

Combinação com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona para o tratamento de pacientes adultos recém-diagnosticados com mieloma múltiplo que são elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco (TACT)

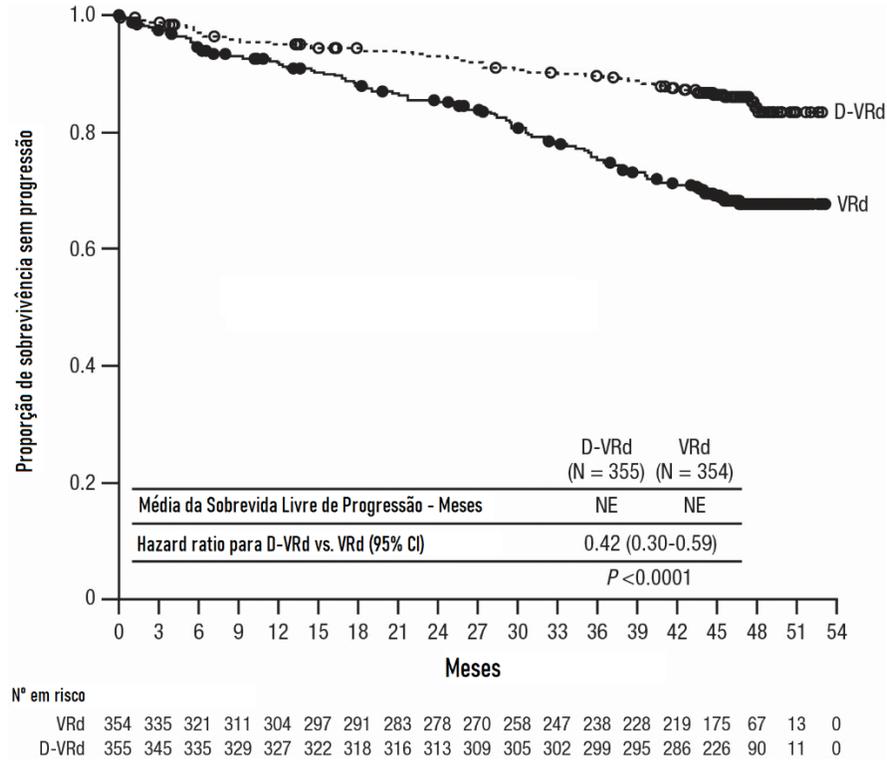
A eficácia do **DALINVI® SC** com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (D-VRd) durante as fases de tratamento de indução (prévio ao TACT) e consolidação (pós-TACT) foi avaliada no estudo PERSEUS (NCT03710603), um estudo clínico aberto, randomizado e controlado por ativo (VRd), em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado elegíveis para TACT. A inclusão foi limitada a pacientes com 70 anos de idade ou menos.

Os pacientes receberam **DALINVI® SC** (1800 mg), administrado por via subcutânea uma vez por semana, da semana 1 à 8, e uma vez a cada 2 semanas, da Semana 9 à 16, durante o período de indução. Após a Semana 16, os pacientes passaram por mobilização de células-tronco, quimioterapia em alta dose e TACT. Dentro de 12 semanas após o TACT, e com o enxerto completo, os pacientes receberam **DALINVI® SC** (1800 mg) a cada 2 semanas, da Semana 1 à 8, durante a fase de consolidação. O bortezomibe foi administrado por injeção subcutânea na dose de 1,3 mg/m² de superfície corporal, duas vezes por semana durante duas semanas (Dias 1, 4, 8 e 11) de cada ciclo de 28 dias nas Semanas 1-16 durante a fase de indução e nas Semanas 1-8 durante a fase de consolidação. A lenalidomida foi administrada por via oral a 25 mg diários (Dias 1-21) nas Semanas 1-16 durante a fase de indução e nas Semanas 1-8 durante a fase de consolidação. A dexametasona (oral ou intravenosa) foi administrada a 40 mg nos Dias 1-4 e nos Dias 9-12 durante as Semanas 1-16 durante a fase de indução e as Semanas 1-8 durante a fase de consolidação. Nos dias da injeção de **DALINVI® SC** (1800 mg), a dose de dexametasona foi administrada oralmente ou por via intravenosa como medicação pré-infusão. Após a fase de consolidação, os pacientes receberam um regime de tratamento para manutenção que incluía **DALINVI® SC** (1800 mg) em combinação com lenalidomida ou lenalidomida isoladamente (diariamente nos Dias 1-28 de cada ciclo). Os pacientes que atingiram negatividade da doença residual mínima (DRM) sustentada por 12 meses e que foram tratados em manutenção durante pelo menos 24 meses interromperam o tratamento com **DALINVI® SC** (1800 mg). A principal medida de desfecho de eficácia foi a sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada por um comitê de revisão independente (IRC) com base nos critérios de resposta do Grupo de Trabalho Internacional em Mieloma (IMWG).

Um total de 709 pacientes foi randomizado: 355 para o braço D-VRd e 354 para o braço VRd. As características demográficas e da doença basais foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento. A mediana de idade foi de 60 anos (variação: 31 a 70 anos). A maioria era do sexo masculino (59%), 64% possuíam ECOG 0; 31% ECOG 1 e 5% ECOG 2. Cinquenta e um por cento tinham ISS I (Sistema de Estadiamento Internacional), 34% ISS II, 15% ISS III, 75% tinham um risco citogenético padrão, 22% tinham um alto risco citogenético (del17p, t[4; 14], t[14; 16]), e 3% tinham risco citogenético indeterminado. Durante o tratamento de manutenção, 207 (59%) pacientes interromperam o tratamento com **DALINVI® SC** (1800 mg) depois de completarem pelo menos 24 meses de tratamento de manutenção e atingirem DRM negativa sustentada por pelo menos 12 meses.

Com um acompanhamento médio de 47,5 meses, a análise primária da sobrevida livre de progressão (SLP) no Estudo MMY3014 demonstrou uma melhoria na SLP no braço D-VRd em comparação com o braço VRd. O tratamento com D-VRd resultou em uma redução no risco de progressão ou morte de 58% em comparação com VRd isolado (HR=0,42; IC de 95%: 0,30; 0,59; p<0,0001). A mediana da SLP não havia sido atingida em nenhum dos braços. A taxa de SLP em 48 meses foi de 84% (IC de 95%: 80, 88) no braço D-VRd e foi de 68% (IC de 95%: 62, 73) no braço VRd.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de SLP no Estudo MMY3014



Resultados adicionais de eficácia do Estudo MMY3014 são apresentados na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2: Resultados de eficácia do estudo MMY3014^a

	D-VRd (n=355)	VRd (n=354)	Razão de Risco (IC de 95%)^d
Resposta global (RCr+RC+RPMB+PRP) n(%)^a	343 (96,6%)	332 (93,8%)	1,89 (0,92; 3,87)
Resposta completa estrita (RCr)	246 (69,3%)	158 (44,6%)	2,83 (2,08; 3,86)
Resposta completa (RC)	66 (18,6%)	90 (25,4%)	
Resposta parcial muito boa (RPMB)	26 (7,3%)	68 (19,2%)	
Resposta parcial (RP)	5 (1,4%)	16 (4,5%)	
RC ou melhor (RCr+RC)	312 (87,9%)	248 (70,1%)	3,13 (2,11; 4,65)
IC de 95% (%)	(84,0%; 91,1%)	(65,0%; 74,8%)	
Valor de P ^b			<0,0001
Resposta parcial muito boa ou melhor (RCr+RC+RPMB)	338 (95,2%)	316 (89,3%)	2,40 (1,33; 4,35)
Taxa de DRM^{a,c} negativa	267 (75,2%)	168 (47,5%)	3,40 (2,47; 4,69)
IC de 95% (%)	(70,4%; 79,6%)	(42,2%; 52,8%)	
Valor de P ^b			<0,0001
Taxa de DRM^c negativa sustentada	230 (64,8%)	105 (29,7%)	4,42 (3,22; 6,08)
IC de 95% (%)	(59,6%; 69,8%)	(24,9%; 34,7%)	
Valor de P ^b			<0,0001

D-VRd= daratumumabe-bortezomibe-lenalidomida-dexametasona; VRd=bortezomibe-lenalidomida-dexametasona; DRM= doença residual mínima; IC=intervalo de confiança

^a Baseado na população com intenção de tratar

^b Valor de P do teste qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel

^c Pacientes alcançaram negatividade da DRM (limiar em ou abaixo de 10⁻⁵) e RC ou melhor

^d Estimativa de Mantel-Haenszel da Razão de Risco (odds ratio) comum para tabelas estratificadas é usada

^e Negatividade sustentada da DRM é definida como DRM negativa e confirmada por pelo menos 1 ano de intervalo sem DRM.

Tratamentos combinados em mieloma múltiplo

MMY2040 foi um estudo aberto, avaliando a eficácia e segurança da formulação de **DALINVI® SC** 1800 mg:

- Braço D-VMP: Em combinação com bortezomibe, melfalana e prednisona (D-VMP) em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados (MM) e ineligíveis ao transplante. O bortezomibe foi administrado por injeção subcutânea (SC) numa dose de 1,3 mg/m² de superfície corporal duas vezes por semana nas Semanas 1, 2, 4 e 5 durante o primeiro ciclo de 6 semanas (Ciclo 1; 8 doses), seguido de administrações uma vez por semana nas Semanas 1, 2, 4 e 5 por mais oito ciclos de 6 semanas (Ciclos 2-9; 4 doses por ciclo). A melfalana a 9 mg/m² e prednisona a 60 mg/m² foram administradas por via oral nos Dias 1 a 4 dos nove ciclos de 6 semanas (Ciclos 1-9). A formulação de **DALINVI® SC** foi mantida até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A mediana de acompanhamento dos pacientes foi de 6,9 meses.

A mediana de idade foi de 75 anos e aproximadamente 51% tinham ≥ 75 anos de idade. O sexo dos pacientes foi distribuído uniformemente. A maioria dos pacientes era branca (69%). Na triagem, 33% dos pacientes eram ISS I (Sistema de Estadiamento Internacional), 45% ISS II e 22% ISS III.

Braço D-Rd: Em combinação com lenalidomida e dexametasona (D-Rd) em pacientes com MM recidivado ou refratário. A lenalidomida [25 mg uma vez por dia, via oral, nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias (4 semanas)] foi administrada com doses baixas de dexametasona 40 mg/semana (ou uma dose reduzida de 20 mg/semana para pacientes > 75 anos ou IMC <18,5). A formulação subcutânea de **DALINVI® SC** foi mantida até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A mediana de acompanhamento dos pacientes foi de 7,1 meses.

A mediana de idade foi de 69 anos. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (69%). A maioria dos pacientes era branca (69%). Na triagem, 42% dos pacientes eram ISS I, 30% ISS II e 28% ISS III. Os pacientes receberam uma mediana de 1 linha de tratamento anterior, 52% dos pacientes receberam o transplante autólogo de células-tronco (TACT). A maioria dos pacientes (95%) recebeu IP prévio, 59% receberam um agente imunomodulador prévio, incluindo 22% que receberam lenalidomida prévia. Cinquenta e quatro por cento (54%) dos pacientes receberam um IP prévio e agentes imunomoduladores.

Braço D-VRd: Em combinação com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (D-VRd) em pacientes recém-diagnosticados com MM elegíveis ao transplante. O bortezomibe foi administrado por injeção SC a uma dose de 1,3 mg/m² de área de superfície corporal, duas vezes por semana, nas Semanas 1 e 2. A lenalidomida foi administrada por via oral a 25 mg, uma vez por dia, nos dias 1-14; dose baixa de dexametasona (40 mg/semana) foi administrada em ciclos de 3 semanas. A duração total do tratamento foi de 4 ciclos.

A mediana de idade foi de 59 anos. A maioria dos pacientes (81%) se inseriam no intervalo de 18 a < 65 anos de idade e eram do sexo masculino (72%). A maioria dos pacientes era branca (57%); 45% tinham ISS I, 34% ISS II e 21% ISS III na triagem.

Braço D-Kd: Em combinação com carfilzomibe e dexametasona (D-Kd) para pacientes em primeira recidiva ou MM refratário após o tratamento inicial com um regime contendo lenalidomida. O carfilzomibe foi administrado por infusão IV em uma dose de 20 mg/m² no Ciclo 1 Dia 1. Caso essa dose tenha sido tolerada, carfilzomibe passou a ser administrado em uma dose de 70 mg/m² por uma infusão IV de 30 minutos, no Ciclo 1, Dia 8 e Dia 15, seguido pelos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo subsequente. Uma dose de 40 mg de dexametasona por semana (ou uma dose reduzida de 20 mg por semana para pacientes ≥ 75 anos ou IMC <18,5) foi administrada concomitantemente. A formulação de **DALINVI® SC** foi continuada até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A mediana de duração do acompanhamento dos pacientes foi de 9,2 meses.

A mediana de idade foi de 61 anos e 52% eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes eram brancos (73%), 68% dos pacientes eram ISS I, 18% ISS II e 14% ISS III na triagem. Um total de 79% dos pacientes havia recebido transplante autólogo de células tronco anteriormente; 91% dos pacientes já haviam recebido IP. Todos os pacientes receberam uma linha de tratamento prévio com exposição à lenalidomida e 62% dos pacientes eram refratários à lenalidomida.

Um total de 265 pacientes (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67; D-Kd:66) foram incluídos. Os resultados de eficácia foram determinados por algoritmo computacional usando os critérios de resposta IMWG durante o estudo. Taxa de resposta global foi o desfecho primário para D-VMP, D-Rd e D-Kd e resposta parcial muito boa (RPMB) ou melhor foi o desfecho primário para D-VRd e ambos foram atingidos (ver Tabela 3). A taxa de doença residual mínima negativa (DRM) para pacientes no braço D-Kd foi de 24%, baseada na população total tratada e considerando um limite de 10⁻⁵.

Tabela 3: Resultados de eficácia do estudo MMY2040

	D-VMP (n = 67)	D-Rd (n = 65)	D-VRd (n = 67)	D-Kd (n=66)
Resposta global (RCr + RC + RPMB + RP), n (%) ^a	59 (88,1%)	59 (90,8%)	65 (97,0%)	56 (84,8%)
IC de 90% (%)	(79,5%; 93,9%)	(82,6%; 95,9%)	(90,9%; 99,5%)	(75,7%; 91,5%)
Resposta Completa Estrita (RCr)	5 (7,5%)	4 (6,2%)	6 (9,0%)	11 (16,7%)
Resposta completa (RC)	7 (10,4%)	8 (12,3%)	5 (7,5%)	14 (21,2%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	31 (46,3%)	30 (46,2%)	37 (55,2%)	26 (39,4%)
Resposta parcial (RP)	16 (23,9%)	17 (26,2%)	17 (25,4%)	5 (7,6%)
RPMB ou superior (RCr + RC + RPMB)	43 (64,2%)	42 (64,6%)	48 (71,6%)	51 (77,3%)
IC de 90% (%)	(53,5%; 73,9%)	(53,7%; 74,5%)	(61,2%; 80,6%)	(67,2%; 85,4%)

RCr= Resposta Completa Estrita; RPMB= Resposta parcial muito boa; RP= Resposta parcial;

D-VMP = daratumumabe subcutâneo-bortezomibe-melfalana-prednisona; D-RD = daratumumabe subcutâneo-lenalidomida-dexametasona;

D-VRd = daratumumabe subcutâneo-bortezomibe-lenalidomida-dexametasona; D-Kd = daratumumabe subcutâneo-carfilzomibe-dexametasona; daratumumabe SC = daratumumabe subcutâneo.

IC = intervalo de confiança

^a Com base em indivíduos tratados

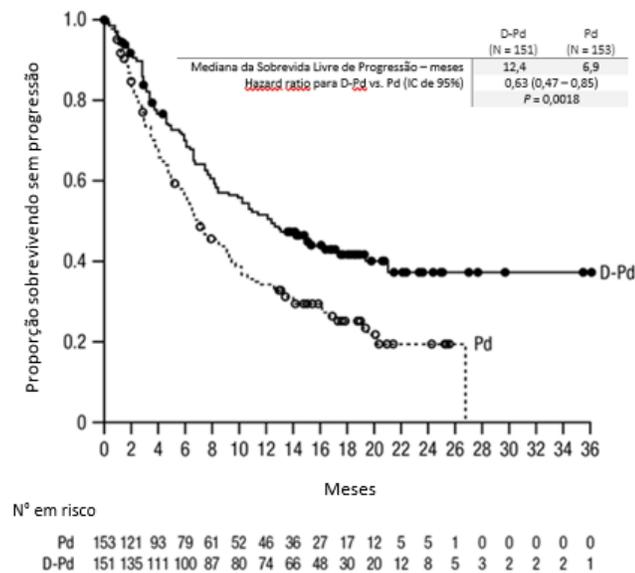
Tratamento combinado com pomalidomida e dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo

O estudo MMY3013 foi um estudo aberto, randomizado, ativo-controlado de Fase 3 que comparou o tratamento com **DALINVI® SC** (1800 mg) em combinação com pomalidomida e dexametasona em dose baixa (D-Pd) ao tratamento com pomalidomida e dexametasona em dose baixa (Pd) em pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos uma terapia anterior com lenalidomida e um inibidor de proteossoma (IP). Pomalidomida (4 mg uma vez ao dia por via oral nos Dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias (4 semanas)) foi administrada com baixa dose oral ou intravenosa de dexametasona 40 mg/semana (ou uma dose reduzida de 20 mg/semana para pacientes > 75 anos). Nos dias de administração de **DALINVI® SC**, 20 mg da dose de dexametasona foram administrados como medicação pré-administração e o restante administrado no dia após a administração. Para pacientes com uma dose reduzida de dexametasona, toda a dose de 20 mg foi administrada como um medicamento de pré-administração de **DALINVI® SC**. Os ajustes de dose para pomalidomida e dexametasona foram aplicados de acordo com as informações de prescrição do fabricante. O tratamento foi continuado em ambos os braços até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 304 pacientes foram randomizados: 151 para o braço D-Pd e 153 para o braço Pd. As características demográficas e da doença da linha de base foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento. A mediana de idade dos pacientes foi de 67 anos (variação de 35 a 90 anos), 18% tinham ≥ 75 anos, 53% eram homens e 89% caucasianos. Os pacientes receberam uma mediana de 2 linhas anteriores de terapia, com 11% dos pacientes tendo recebido uma linha anterior de terapia. Todos os pacientes receberam um tratamento prévio com um inibidor de proteossoma (IP) e lenalidomida, e 56% dos pacientes receberam um transplante de células-tronco (ASCT). A maioria dos pacientes era refratária à lenalidomida (80%), a um IP (48%) ou a um imunomodulador e a um IP (42%). A eficácia foi avaliada por SLP com base nos critérios IMWG.

Com um acompanhamento mediano de 16,9 meses, a análise primária de SLP no Estudo MMY3013 demonstrou uma melhora estatisticamente significativa no braço D-Pd em comparação com o braço Pd; a mediana de SLP foi de 12,4 meses no braço D-Pd e 6,9 meses no braço Pd [razão de risco (HR) [IC de 95%]: 0,63 [0,47, 0,85]; valor de $p = 0,0018$], representando uma redução de 37% no risco de progressão da doença ou morte para pacientes tratados com D-Pd versus Pd. A SG mediana não foi alcançada para nenhum dos grupos de tratamento.

Figura 2: Curva Kaplan-Meier de SLP no Estudo MMY3013



Os resultados de eficácia adicionais do Estudo MMY3013 são apresentados na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4: Resultados de eficácia do Estudo MMY3013^a

	D-Pd (n=151)	Pd (n=153)
--	--------------	------------

Resposta global (RCr+RC+RPMB+PRP) n(%)^a	104 (68,9%)	71 (46,4%)
Valor de P ^b	<0,0001	
Resposta Completa Estrita (RCr)	14 (9,3%)	2 (1,3%)
Resposta completa (RC)	23 (15,2%)	4 (2,6%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	40 (26,5%)	24 (15,7%)
Resposta parcial (RP)	27 (17,9%)	41 (26,8%)
Taxa de DRM negativa^c n(%)ⁱ	13 (8,7%)	3 (2,0%)
IC de 95% (%)	(4,7%, 14,3%)	(0,4%; 5,6%)
Valor de P ^d	0,0102	

D-Pd = daratumumabe-pomalidomida-dexametasona; Pd = pomalidomida-dexametasona; DRM = doença residual mínima;

IC = intervalo de confiança

^a Baseado na população total com intenção de tratar

^b Valor de p do teste qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel ajustado para fatores de estratificação

^c Taxa de DRM Negativa baseada na População com intenção de tratar e um limite de 10^{-5}

^d Valor de p do teste exato de Fisher.

Em respondedores, o tempo mediano de resposta foi de 1 mês (intervalo: 0,9 a 9,1 meses) no grupo D-Pd e 1,9 meses (intervalo: 0,9 a 17,3 meses) no grupo Pd. A duração mediana da resposta não foi alcançada no grupo D-Pd (intervalo: 1 a 34,9+ meses) e foi de 15,9 meses (intervalo: 1+ a 24,8 meses) no grupo Pd.

Os pacientes tratados com D-Pd relataram uma redução na gravidade da dor medida com o EORTC QLQ-C30 e mantiveram a qualidade de vida relacionada à saúde, sintomas e funcionamento para as outras subescalas do EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-MY20. Esses benefícios não foram observados em pacientes tratados com Pd.

Tratamento combinado com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona em pacientes com amiloidose AL

AMY3001 é um estudo aberto, randomizado, ativo-controlado de Fase 3, que comparou o tratamento de **DALINVI® SC** (1800 mg) em combinação com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona (D-VCd) ao tratamento com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona (VCd) em pacientes com amiloidose AL recém-diagnosticada. A randomização foi estratificada pelo Sistema de Estadiamento Cardíaco da amiloidose AL, por países que normalmente oferecem transplante autólogo de células-tronco (TACT) para pacientes com amiloidose AL, e função renal.

O bortezomibe (SC; 1,3 mg/m² de área de superfície corporal), a ciclofosfamida (oral ou IV; 300 mg/m² de área de superfície corporal; dose máxima de 500 mg) e a dexametasona (oral ou IV; 40 mg ou uma dose reduzida de 20 mg para pacientes > 70 anos ou índice de massa corporal (IMC) <18,5 ou aqueles que têm hipervolemia, diabetes mellitus mal controlada ou intolerância anterior à terapia com esteróides) foram administrados semanalmente nos Dias 1, 8, 15 e 22 de ciclos de 28 dias (4 semanas). Nos dias da dosagem de **DALINVI® SC**, 20 mg da dose de dexametasona foram administrados como medicamento pré-injeção e o restante administrado no dia seguinte à administração de **DALINVI® SC**. O bortezomibe, a ciclofosfamida e a dexametasona foram administrados por seis ciclos de 28 dias (4 semanas) em ambos os braços de tratamento, enquanto o tratamento com **DALINVI® SC** foi continuado até a progressão da doença, início da terapia subsequente ou um máximo de 24 ciclos (~ 2 anos) a partir da primeira dose do tratamento do estudo. Os ajustes de dose para bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona foram aplicados de acordo com as informações de prescrição do fabricante.

Um total de 388 pacientes foram randomizados: 195 para o braço D-VCd e 193 para o braço VCd. As características demográficas e da doença foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento. A maioria (79%) dos pacientes tinha doença de cadeia leve lambda livre. A mediana da idade dos pacientes foi de 64 anos (variação: 34 a 87); 47% tinham ≥ 65 anos; 58% eram homens; 76% caucasianos, 17% asiáticos e 3% afro-americanos; 23% tinham amiloidose AL de Clínica Cardíaca Estágio I, 40% tinham Estágio II, 35% tinham Estágio IIIA e 2% tinham Estágio IIIB. O número mediano de órgãos envolvidos foi 2 (variação: 1-6) e 66% dos pacientes tinham 2 ou mais órgãos envolvidos. O envolvimento de órgãos vitais foi: 71% cardíaco, 59% renal e 8% hepático. A principal medida de desfecho de eficácia foi a taxa de resposta hematológica completa (RC Hem), conforme determinado pela avaliação do Comitê de Revisão Independente com base nos Critérios de Consenso Internacional. O estudo AMY3001 demonstrou uma melhoria na RC Hem no braço D-VCd em comparação com o braço VCd. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados de eficácia do Estudo AMY3001^a

	D-VCd (n=195)	VCd (n=193)	Valor de P
Resposta hematológica completa (RC Hem), n (%)	104 (53,3%)	35 (18,1%)	<0,0001 ^b
Resposta Parcial Muito Boa (RPMB), n (%)	49 (25,1%)	60 (31,1%)	
Resposta Parcial (RP), n (%)	26 (13,3%)	53 (27,5%)	
Resposta Hematológica Parcial Muito Boa ou melhor (RC Hem + RPMB), n (%)	153 (78,5%)	95 (49,2%)	<0,0001 ^b
Sobrevida livre de progressão de deterioração de órgão principal (DOP-SLP), Razão de Risco com IC de 95% ^c	0,58 (0,36; 0,93)		0,0211 ^d
Taxa de resposta cardíaca em 6 meses, n/N (%) ^e	49/118 (42%)	26/117 (22%)	
Taxa de resposta renal em 6 meses, n/N (%) ^f	63/117 (54%)	31/113 (27%)	

D-VCd = daratumumabe-bortezomibe-ciclofosfamida-dexametasona; VCd = bortezomibe-ciclofosfamida-dexametasona

^a Baseado na população total com intenção de tratar

^b Valor de p do teste qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel

^c DOP-SLP definida como a sobrevida livre de progressão hematológica de deterioração de órgão principal (cardíaco ou renal) ou morte

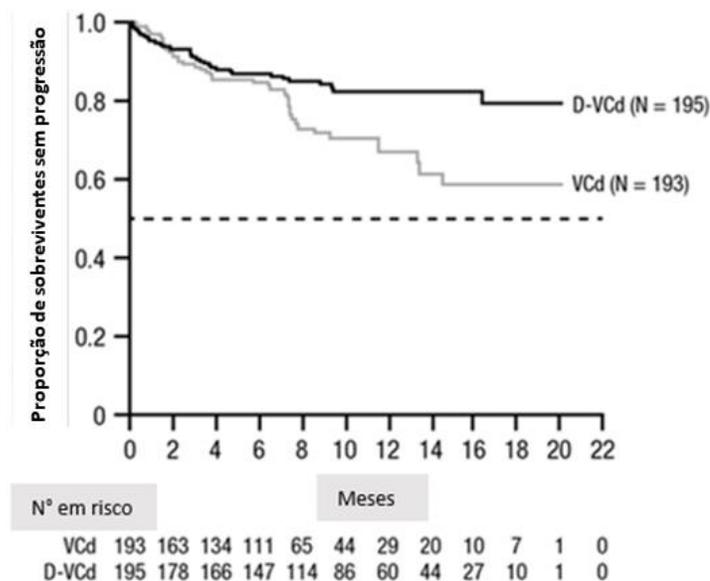
^d Valor de p nominal do teste de log-rank ponderado de censura de probabilidade inversa

^e n = número de indivíduos que tiveram resposta cardíaca em 6 meses; N = número de indivíduos que foram avaliáveis como cardíacos para resposta

^f n = número de indivíduos que tiveram resposta renal em 6 meses; N = número de indivíduos que foram avaliáveis como renais para resposta

Nos pacientes respondedores, o tempo médio para RC Hem foi de 60 dias (variação: 8 a 299 dias) no grupo D-VCd e 85 dias (variação: 14 a 340 dias) no grupo VCd. O tempo médio para atingir RPMB ou melhor foi de 17 dias (variação: 5 a 336 dias) no grupo D-VCd e 25 dias (variação: 8 a 171 dias) no grupo VCd. A duração mediana da RC Hem não foi alcançada em nenhum dos braços.

Figura 3: Curva Kaplan-Meier Ponderada de DOP-SLP no Estudo AMY30011



A mediana de acompanhamento é de 11,4 meses. A mediana de sobrevida livre de progressão de deterioração de órgão principal (DOP-SLP) não foi alcançada para os pacientes em nenhum dos braços. A mediana da sobrevida livre de evento de deterioração de órgão principal (DOP-SLE) não foi alcançada para pacientes que receberam D-VCd e foi de 8,8 meses para pacientes que receberam VCd. A taxa de risco para DOP-SLE foi de

0,39 (IC de 95: 0,27, 0,56) e o valor de p nominal foi <0,0001. Os dados de sobrevida global (SG) não estavam maduros até o momento da análise. Um total de 56 mortes foi observado [N = 27 (13,8%) D- VCd vs. N = 29 (15%) grupo VCd].

Os pacientes tratados com D-VCd relataram melhora clinicamente significativa na fadiga e no estado de saúde global em comparação com VCd na semana 16 de tratamento, avaliados usando EORTC QLQ-C30 (Índice do Questionário de Qualidade de Vida de 30 itens da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer). Após 6 ciclos de tratamento, houve melhorias significativas nos resultados de QVRS (qualidade de vida relacionada à saúde) dos pacientes que continuaram o tratamento com daratumumabe. Nenhum ajuste foi feito para multiplicidade.

Experiência clínica com formulação intravenosa de DALINVI®

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Terapia de combinação com bortezomibe, talidomida e dexametasona para pacientes elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco (TACT)

MMY3006 é um estudo de Fase 3, aberto, randomizado, ativo-controlado, que comparou o tratamento de indução e consolidação com daratumumabe intravenoso 16 mg/kg em combinação com bortezomibe, talidomida e dexametasona (D-VTd) ao tratamento com bortezomibe, talidomida e dexametasona (VTd) em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados elegíveis ao TACT. A fase de consolidação do tratamento começou no mínimo 30 dias após o TACT, quando o paciente se recuperou o suficiente e o enxerto estava completo.

O bortezomibe foi administrado por injeção subcutânea (SC) ou por injeção intravenosa (IV) a uma dose de 1,3 mg/m² de área de superfície corporal duas vezes por semana durante duas semanas (Dias 1, 4, 8 e 11). Esse esquema posológico se repetiu nos 4 ciclos de indução e nos 2 ciclos de consolidação após o TACT. Cada ciclo era composto por 28 dias (4 semanas). A talidomida foi administrada por via oral a 100 mg por dia, todos os dias, durante os seis ciclos. A dexametasona (oral ou intravenosa) foi administrada em 40 mg nos Dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 dos Ciclos 1 e 2, e nos Dias 1-2 dos Ciclos 3 e 4; e 20 mg nos Dias 8, 9, 15, 16 dos Ciclos 3-4. A dexametasona 20 mg foi administrada nos Dias 1, 2, 8, 9, 15, 16 nos Ciclos 5 e 6. Nos dias da infusão IV de daratumumabe, a dose de dexametasona foi administrada por via intravenosa como uma medicação pré-infusão. Ajustes de dose para o bortezomibe, talidomida e dexametasona foram aplicados de acordo com as informações das bulas dos respectivos produtos.

Um total de 1085 pacientes foram randomizados: 543 para o braço D-VTd e 542 para o braço VTd. As características demográficas e da doença foram balanceadas entre os dois grupos de tratamento. A mediana da idade foi de 58 anos (intervalo: 22 a 65 anos). A maioria era do sexo masculino (59%), 48% ECOG 0, 42% ECOG 1 e 10% ECOG 2. Quarenta por cento (40%) tinham ISS I, 45% ISS II e 15% ISS III.

A eficácia foi avaliada pela taxa de Resposta Completa Estrita (RCr) no dia 100 pós-transplante.

Tabela 6: Resultados de eficácia do estudo MMY3006^a

	D-VTd (n = 543)	VTd (n = 542)	Valor P ^b
Avaliação da resposta dia 100 pós-transplante			
Resposta Completa Estrita (RCr)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,10
RC ou melhor (RCr + RC)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	< 0,0001
Resposta parcial muito boa ou melhor (RCr + RC + RPMB)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
DRM negativa ^c n (%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	< 0,0001
IC de 95% (%)	(59,5%, 67,8%)	(39,3%, 47,8%)	
Razão de Risco com IC de 95% ^d	2,27 (1,78, 2,90)		
DRM negativa ^e n (%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	< 0,0001
IC de 95% (%)	(29,7%, 37,9%)	(16,6%, 23,5%)	

Razão de Risco com IC de 95% ^d	2,06 (1,56, 2,72)
---	-------------------

D-VTd = daratumumabe-bortezomibe-talidomida-dexametasona; VTd = bortezomibe-talidomida-dexametasona; DRM = doença residual mínima; IC = intervalo de confiança;

^a Com base na população com intenção de tratar

^b Valor de P do teste qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^c Com base no limite de 10^{-5}

^d A estimativa de Mantel-Haenszel da razão de risco comum para tabelas estratificadas é usada.

^e Inclui apenas pacientes que atingiram a DRM negativa (limite de 10^{-5}) e RC ou melhor

Com uma mediana de acompanhamento de 18,8 meses, a análise primária da SLP no estudo MMY3006 demonstrou melhora da sobrevida livre de progressão (SLP) no braço D-VTd em relação ao braço VTd; a mediana da SLP não foi atingida em nenhum braço. O tratamento com D-VTd resultou em redução do risco de progressão ou morte em 53% em relação ao VTd (HR = 0,47; IC de 95%: 0,33, 0,67; $p < 0,0001$). Resultados de uma análise atualizada da SLP após uma mediana de acompanhamento de 44,5 meses continuaram demonstrando uma melhora na SLP para pacientes no braço D-VTd quando comparado ao braço VTd. A mediana da SLP não foi alcançada no braço D-VTd e foi de 51,5 meses no braço VTd (HR = 0,58; IC de 95%: 0,47, 0,71; $p < 0,0001$), representando uma redução de 42% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com D-VTd.

Terapia de combinação com lenalidomida e dexametasona (Rd) para pacientes ineligíveis ao transplante autólogo de células-tronco (TACT)

MMY3008 é um estudo de Fase 3, aberto, randomizado, ativo-controlado, que comparou o tratamento com daratumumabe IV 16 mg/kg em combinação com lenalidomida e baixa dose de dexametasona (D-Rd) ao tratamento com lenalidomida e baixa dose de dexametasona (Rd) em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados. A lenalidomida [(25 mg uma vez ao dia por via oral nos Dias 1-21 dos ciclos repetidos de 28 dias (4 semanas)] foi administrada com baixa dose de dexametasona oral ou intravenosa 40 mg/semana (ou uma dose reduzida de 20 mg/semana para pacientes > 75 anos ou IMC <18,5). Nos dias de infusão intravenosa de daratumumabe, a dose de dexametasona foi administrada como medicamento pré-infusão. Os ajustes de dose para lenalidomida e dexametasona foram aplicados de acordo com as informações de prescrição do fabricante. O tratamento foi mantido em ambos os braços até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 737 pacientes foram randomizados: 368 para o braço D-Rd e 369 para o braço Rd. As características demográficas e da doença foram balanceadas entre os dois grupos de tratamento. A idade mediana foi de 73 anos (intervalo: 45-90), com 44% dos pacientes com idade ≥ 75 anos. A maioria era branca (92%), do sexo masculino (52%), 34% possuíam ECOG 0,50% ECOG 1 e 17% ECOG 2. Vinte e sete por cento (27%) tinham ISS I, 43% ISS II e 29% ISS III. A eficácia foi avaliada pela sobrevida livre de progressão (SLP) com base nos critérios do IMWG e sobrevida global (SG).

Com uma média de acompanhamento de 28 meses, a análise primária da SLP no estudo MMY3008 demonstrou uma melhora no braço D-Rd em comparação ao braço Rd; a SLP mediana não foi atingida no braço D-Rd e foi de 31,9 meses no braço Rd [razão de risco (HR) = 0,56; IC de 95%: 0,43, 0,73; $p < 0,0001$], representando uma redução de 44% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com D-Rd. Resultados de uma análise atualizada da SLP após uma mediana de acompanhamento de 64 meses continuaram demonstrando uma melhora na SLP para pacientes no braço D-Rd quando comparado ao braço Rd. A mediana da SLP foi de 61,9 meses no braço D-Rd e foi de 34,4 meses no braço Rd (HR = 0,55; IC de 95%: 0,45, 0,67; $p < 0,0001$), representando uma redução de 45% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com D-Rd.

Após uma mediana de acompanhamento de 56 meses, o braço mostrou uma vantagem na SG sobre o braço Rd (HR=0,68; IC de 95%: 0,53-0,86; $p=0,0013$), representando uma redução de 32% no risco de morte em pacientes tratados no braço DRd. Após uma mediana de acompanhamento de 89 meses, a mediana da SG foi 90,3 meses (IC de 95%: 80,8, NE) no braço DRd e 64,1 meses (IC de 95%: 56, 70,8) no braço Rd. A taxa de sobrevivência em 84 meses foi de 53% (IC de 95%: 48, 58) no braço DRd e de 39% (IC de 95%: 34, 45) no braço Rd.

Nos respondedores, o tempo médio para a primeira resposta foi de 1,05 meses (intervalo: 0,2 a 12,1 meses) no grupo D-Rd e 1,05 meses (intervalo: 0,3 a 15,3 meses) no grupo Rd. A duração mediana da resposta não foi alcançada no grupo D-Rd e foi de 34,7 meses (IC de 95%: 30,8, não estimável) no grupo Rd.

Resultados adicionais de eficácia do Estudo MMY3008 são apresentados na Tabela 7 abaixo.

Tabela 7: Resumo dos resultados da eficácia do estudo MMY3008 com DALINVI® intravenoso em mieloma múltiplo

	D-Rd n=368	Rd n=369
Sobrevida livre de progressão (SLP) meses		
Mediana ^a	NE	31,87
Razão de Risco (IC de 95%) ^b	0,56 (0,43; 0,73)	
Valor de P ^c	<0,0001	
Resposta global (RCr + RC + RPMB + RP) n (%)^d	342 (92,9%)	300 (81,3%)
Valor de P ^e	<0,0001	
Resposta Completa Estrita (RCr)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Resposta completa (RC)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Resposta parcial (RP)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
Taxa de DRM negativa (IC de 95%)^f (%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
IC de 95%	(19,9%, 28,9%)	(4,9%, 10,5%)
Valor de P ^g	<0,0001	

Nota: NE = não estimável; D = daratumumabe intravenoso; Rd = lenalidomida-dexametasona; DRM = doença residual mínima; IC = intervalo de confiança

- ^a Estimativa de Kaplan-Meier baseada na população com intenção de tratar
- ^b Estimativa da HR é baseada em um modelo de risco proporcional de Cox ajustado para fatores de estratificação
- ^c Valor de P baseado no teste de log-rank estratificado ajustado para fatores de estratificação
- ^d Baseado em estudos de MMY3008 de população com intenção de tratar.
- ^e Valor de P de Cochran Mantel-Haenszel teste qui-quadrado
- ^f Taxa de DRM negativa baseia-se na população intenção de tratar e um limite de 10^{-5} para o Estudo MMY3008
- ^g Valor de P do teste exato de Fisher.

Terapia de combinação com bortezomibe, melfalana e prednisona (VMP) para pacientes inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco (TACT)

MMY3007 é um estudo de Fase 3, aberto, randomizado, ativo-controlado, que comparou o tratamento com daratumumabe intravenoso 16 mg/kg em combinação com bortezomibe, melfalana e prednisona (D-VMP) ao tratamento com VMP em pacientes com mieloma múltiplo recém diagnosticados. O bortezomibe foi administrado através de injeção subcutânea (SC) a uma dose de 1,3 mg/m² de área de superfície corporal duas vezes por semana nas Semanas 1, 2, 4 e 5 no primeiro ciclo de 6 semanas (Ciclo 1; 8 doses), seguido de uma vez por semana nas Semanas 1, 2, 4 e 5 por mais oito ciclos de 6 semanas (Ciclos 2-9; 4 doses por ciclo). A melfalana na dose de 9 mg/m² e prednisona 60 mg/m² foram administrados oralmente nos Dias 1 a 4 de cada um dos nove ciclos de 6 semanas (Ciclos 1- 9). O daratumumabe IV foi administrado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 706 pacientes foram randomizados: 350 pacientes no braço D-VMP e 356 no braço VMP. As características demográficas e da doença foram balanceadas entre os dois grupos de tratamento. A mediana de idade dos pacientes foi de 71 anos (variação de 40 a 93 anos), com 30% dos pacientes ≥ 75 anos de idade. A maioria era branca (85%), do sexo feminino (54%), 25% dos pacientes possuíam ECOG 0,50% ECOG 1 e 25% ECOG 2. Dezenove por cento (19%) dos pacientes tinham ISS I, 42% ISS II e 38% ISS III. A eficácia foi avaliada pela sobrevida livre de progressão com base nos critérios do IMWG e sobrevida global (SG).

Com uma mediana geral de acompanhamento de 16,5 meses, a análise primária da SLP no estudo MMY3007 demonstrou uma melhora no braço D-VMP em comparação ao braço VMP; a mediana de sobrevida livre de progressão não foi alcançada no braço D-VMP e foi de 18,1 meses no

braço VMP [razão de risco (HR)=0,5; IC de 95%: 0,38-0,65, valor de $p < 0,0001$], representando uma redução de 50% no risco de progressão da doença ou morte para os pacientes tratados com D-VMP. Os resultados de uma análise atualizada da SLP após uma mediana geral de acompanhamento de 40 meses continuaram a mostrar uma melhora na SLP para pacientes no braço D-VMP em comparação com o braço VMP. A SLP mediana foi de 36,4 meses no braço D-VMP e 19,3 meses no braço VMP (HR = 0,42; IC 95%: 0,34, 0,51; $p < 0,0001$), representando uma redução de 58% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com D-VMP.

Após uma mediana geral de acompanhamento de 40 meses, o D-VMP mostrou uma vantagem na sobrevida global (SG) sobre o braço VMP (HR = 0,60; IC de 95%: 0,46, 0,80; $p = 0,0003$), representando uma redução de 40% no risco de morte em pacientes tratados no braço D-VMP. Após uma mediana de acompanhamento de 87 meses, a mediana da SG foi 83 meses (IC de 95%: 72,5, NE) no braço D-VMP e 53,6 meses (IC de 95%: 46,3; 60,9) no braço VMP.

Nos respondedores, o tempo mediano para a primeira resposta foi de 0,79 meses (intervalo: 0,4 a 15,5 meses) no grupo D-VMP e 0,82 meses (intervalo: 0,7 a 12,6 meses) no grupo VMP. A duração mediana da resposta não foi atingida no grupo de D-VMP e foi de 21,3 meses (intervalo: 18,4; não estimável) no grupo de VMP.

Os resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3007 estão apresentados na tabela 8 abaixo.

Tabela 8: Resumo dos resultados da eficácia do estudo MMY3007 com DALINVI® intravenoso em mieloma múltiplo

	D-VMP n = 350	VMP n = 356
Sobrevida livre de progressão (SLP) meses		
Mediana ^a	NE	18,14
Razão de Risco (IC de 95%) ^b	0,50 (0,38, 0,65)	
Valor de P ^c	< 0,0001	
Resposta global (RCr + RC + RPMB + RP) n (%)^d	318 (90,9%)	263 (73,9%)
Valor de P ^e	< 0,0001	
Resposta Completa Estrita (RCr)	63 (18,0%)	25 (7,0%)
Resposta completa (RC)	86 (24,6%)	62 (17,4%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	100 (28,6%)	90 (25,3%)
Resposta parcial (RP)	69 (19,7%)	86 (24,2%)
Taxa de DRM negativa (IC de 95%)^f (%)	78 (22,3%)	22 (6,2%)
IC de 95%	(18,0%, 27,0%)	(3,9%, 9,2%)
Valor de P ^g	< 0,0001	

Nota: NE = não estimável; D = daratumumabe intravenoso; VMP = bortezomibe-melfalana-prednisona; DRM = doença residual mínima; IC = intervalo de confiança

- ^a Estimativa de Kaplan-Meier baseada na população com intenção de tratar
- ^b Estimativa da HR é baseada em um modelo de risco proporcional de Cox ajustado para fatores de estratificação
- ^c Valor de P baseado no teste de log-rank estratificado ajustado para fatores de estratificação
- ^d Baseado em estudos de MMY3007 de população com intenção de tratar.
- ^e Valor de P de Cochran Mantel-Haenszel teste qui-quadrado
- ^f Taxa de DRM negativa baseia-se na população intenção de tratar e um limite de 10^{-5} para o Estudo MMY3007
- ^g Valor de P do teste exato de Fisher.

Mieloma múltiplo recidivado/refratário

Terapia de combinação com lenalidomida e dexametasona

MMY3003 é um estudo de Fase 3, aberto, randomizado, ativo-controlado, comparou o tratamento com 16 mg/kg de daratumumabe intravenoso em combinação com lenalidomida e baixa dose de dexametasona (DR-d), ao tratamento com lenalidomida e baixa dose de dexametasona (Rd), em pacientes com mieloma múltiplo que haviam recebido pelo menos um tratamento prévio. A lenalidomida [25 mg, uma vez ao dia, nos Dias 1-21 em ciclos repetidos de 28 dias (4 semanas)] foi administrada com baixa dose de dexametasona oral ou 40 mg/semana por via intravenosa (ou uma dose reduzida de 20 mg/semana para pacientes > 75 anos de idade ou IMC < 18,5). Nos dias de infusão de daratumumabe intravenoso, 20 mg da dose de dexametasona foram administrados como medicação pré-infusão e o restante foi dado um dia após a infusão. Para pacientes com uma dose reduzida de dexametasona, a dose total de 20 mg foi administrada como medicamento de pré-infusão de daratumumabe IV. Os ajustes de dose para a lenalidomida e dexametasona foram feitos conforme orientações descritas nas bulas dos respectivos produtos. O tratamento foi mantido em ambos os braços até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 569 pacientes foram randomizados, sendo 286 para o braço D-Rd e 283 para o braço Rd. As características demográficas e da doença foram balanceadas entre os braços de daratumumabe IV e do grupo controle. A idade mediana do paciente foi de 65 anos (variação de 34 a 89 anos), 11% tinham ≥ 75 anos, 59% eram homens e 69% caucasianos. Os pacientes haviam recebido uma mediana de 1 linha de tratamento prévio. Sessenta e três por cento (63%) dos pacientes tinham recebido TACT. A maioria dos pacientes (86%) receberam previamente um IP, 55% dos pacientes haviam recebido previamente um IMiD, incluindo 18% dos pacientes que tinham recebido lenalidomida previamente e 44% dos pacientes haviam recebido tratamento prévio com inibidores de proteassoma e agentes imunomoduladores. Vinte e sete por cento (27%) dos pacientes eram refratários a última linha de tratamento, 18% dos pacientes eram refratários somente a IP e 21% eram refratários ao bortezomibe. A eficácia foi avaliada pela SLP com base nos critérios do IMWG e sobrevida global (SG).

Com uma mediana geral de acompanhamento de 13,5 meses, a análise primária da SLP no estudo MMY3003 demonstrou um aumento significativo no braço D-Rd, quando comparado ao braço Rd. A mediana de SLP não foi atingida no braço D-Rd e foi de 18,4 meses no braço Rd [razão de risco (HR) = 0,37; IC de 95%: 0,27; 0,52; $p < 0,0001$], representando 63% de redução no risco de progressão da doença ou morte nos pacientes tratados com D-Rd. Os resultados de uma análise atualizada da SLP, após uma mediana geral de acompanhamento de 55 meses, continuaram a mostrar uma melhora para os pacientes no braço D-Rd em comparação com o braço Rd. A mediana de SLP foi de 45,0 meses no braço D-Rd e 17,5 meses no braço Rd (HR = 0,44; IC de 95%: 0,35, 0,54; $p < 0,0001$), representando uma redução de 56% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com D-Rd.

Após uma mediana de acompanhamento de 80 meses, o braço D-Rd mostrou uma vantagem na SG sobre o braço Rd (HR=0,73; IC de 95%: 0,58-0,91; $p=0,0044$), representando uma redução de 27% no risco de morte em pacientes tratados no braço D-Rd. A mediana da SG foi de 67,6 meses no braço D-Rd e de 51,8 meses no braço Rd. A taxa de sobrevivência em 78 meses foi de 47% (IC de 95%: 41-52) no braço D-Rd e de 35% (IC de 95%: 30, 41) no braço Rd.

Os resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3003 estão apresentados na tabela 9 abaixo.

Tabela 9: Resumo dos resultados da eficácia do estudo MMY3003 com DALINVI® intravenoso em mieloma múltiplo

	D-RD n = 281^h	Rd n = 276^h
Sobrevida livre de progressão (SLP) meses		
Mediana ^a	NE	18,43
Razão de Risco (IC de 95%) ^b	0,37 (0,27, 0,52)	
Valor de P ^c	< 0,0001	
Resposta global (RCr + RC + RPMB + RP) n (%)^d	261 (92,9%)	211 (76,4%)
Valor de P ^c	< 0,0001	
Resposta Completa Estrita (RCr)	51 (18,1%)	20 (7,2%)
Resposta completa (RC)	70 (24,9%)	33 (12,0%)

Resposta parcial muito boa (RPMB)	92 (32,7%)	69 (25,0%)
Resposta parcial (RP)	48 (17,1%)	89 (32,2%)
Taxa de DRM negativa (IC de 95%)^f (%)	60 (21,0%)	8 (2,8%)
IC de 95%	(16,4%, 26,2%)	(1,2%, 5,5%)
Valor de P ^e	< 0,0001	

Nota: NE = não estimável; D = daratumumabe intravenoso; Rd = lenalidomida-dexametasona; DRM = doença residual mínima; IC = intervalo de confiança

- a. Estimativa de Kaplan-Meier com base na população de intenção de tratar.
- b. A estimativa da razão de risco é baseada em um modelo de risco proporcional de Cox ajustado para fatores de estratificação.
- c. Valor de P baseado no teste estratificado de log-rank ajustado para fatores de estratificação.
- d. Com base na população avaliável resposta para o Estudo MMY3003.
- e. Valor de P do teste qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel.
- f. Taxa de DRM negativa baseia-se na população intenção de tratar e um limite de 10^{-5} .
- g. Valor de P do teste exato de Fisher.
- h. População avaliável de resposta.

Terapia de combinação com bortezomibe e dexametasona

MMY3004 é um estudo Fase 3, aberto, randomizado, ativo-controlado, que comparou o tratamento com 16 mg/kg de daratumumabe intravenoso em combinação com o bortezomibe e dexametasona (D-Vd) ao tratamento com bortezomibe e dexametasona (Vd) em pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos um tratamento prévio. O bortezomibe foi administrado através de injeção subcutânea ou injeção intravenosa em uma dose de 1,3 mg/m² de área de superfície corporal, duas vezes por semana por duas semanas (Dias 1, 4, 8 e 11) em ciclos de tratamento repetidos de 21 dias (3 semanas), por um total de 8 ciclos. A dexametasona foi administrada por via oral a uma dose de 20 mg nos Dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 dos 8 ciclos de bortezomibe (80 mg/semana para 2 de cada 3 semanas de cada ciclo de bortezomibe) ou uma dose reduzida de 20mg/semana para pacientes > 75 anos, IMC < 18,5, com diabetes melitus mal controlada ou intolerância prévia ao tratamento com esteroides. Nos dias de infusão de daratumumabe intravenoso, a dose de 20 mg de dexametasona foi administrada como uma medicação pré-infusão. Para os pacientes em dose reduzida de dexametasona, a dose completa de 20 mg foi administrada como uma medicação pré-infusão de daratumumabe IV. No entanto, a dexametasona 20 mg foi mantida como um medicamento de pré-infusão de daratumumabe IV no braço D-Vd. O daratumumabe IV foi infundido até toxicidade inaceitável ou progressão de doença. O bortezomibe e a dexametasona foram administrados por 8 ciclos de 3 semanas em ambos os braços de tratamento; já o daratumumabe IV foi administrado até à progressão do tratamento. Ajustes de dose para bortezomibe e dexametasona foram feitos conforme orientações presentes nas bulas desses produtos.

Um total de 498 pacientes foram randomizados, sendo 251 pacientes no braço D-Vd e 247 no braço Vd. As características demográficas e da doença foram semelhantes entre os braços de daratumumabe IV e do grupo controle. A mediana de idade dos pacientes foi de 64 anos (variação de 30 a 88 anos), 12% tinham ≥ 75 anos de idade, 57% eram homens; 87% caucasianos. Os pacientes haviam recebido uma mediana de 2 linhas de tratamentos prévios e 61% dos pacientes tinham recebido TACT. Sessenta e nove por cento (69%) dos pacientes haviam recebido previamente inibidores de proteassoma (66% receberam bortezomibe) e 76% dos pacientes receberam agentes imunomoduladores (42% receberam lenalidomida). Trinta e dois por cento (32%) dos pacientes eram refratários a última linha de tratamento e as proporções de pacientes refratários a qualquer tratamento específico prévio estavam bem equilibradas entre os grupos de tratamento. Trinta e três por cento (33%) dos pacientes eram refratários somente aos agentes imunomoduladores e 28% eram refratários à lenalidomida. A eficácia foi avaliada pela SLP com base nos critérios do IMWG e sobrevida global (SG).

Com uma mediana geral de acompanhamento de 7,4 meses, a análise primária da SLP no estudo MMY3004 demonstrou um aumento significativo no braço D-Vd em comparação ao braço Vd. A mediana de sobrevida livre de progressão não foi alcançada no braço D-Vd e foi de 7,2 meses no braço Vd [HR (IC de 95%): 0,39 (0,28; 0,53); valor de $p < 0,0001$], representando uma redução de 61% no risco de progressão da doença ou morte para os pacientes tratados com D-Vd versus Vd. Os resultados de uma análise atualizada da SLP, após uma mediana de acompanhamento de 50 meses, continuaram a demonstrar um benefício os pacientes no braço D-Vd em comparação com o braço Vd. A mediana de SLP foi de 16,7 meses no braço D-Vd e 7,1 meses no braço Vd (HR [IC de 95%]: 0,31 [0,24, 0,39]; valor $p < 0,0001$), representando uma redução de 69% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com D-Vd versus Vd.

Após uma mediana de acompanhamento de 73 meses, o braço D-Vd mostrou uma vantagem na SG sobre o braço Vd (HR=0,74; IC de 95%: 0,59-0,92; p=0,0075), representando uma redução de 26% no risco de morte em pacientes tratados no braço D-Vd. A mediana da SG foi de 49,6 meses no braço D-Vd e de 38,5 meses no braço Vd. A taxa de sobrevivência em 72 meses foi de 39% (IC de 95%: 33, 45) no braço D-Vd e de 25% (IC de 95%: 20, 31) no braço Vd.

Os resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3004 estão apresentados na tabela 10 abaixo.

Tabela 10: Resumo dos resultados da eficácia do estudo MMY3004 com DALINVI® intravenoso em mieloma múltiplo

	D-Vd n = 240^h	Vd n = 234^h
Sobrevida livre de progressão (SLP) meses		
Mediana ^a	NE	7,16
Razão de Risco (IC de 95%) ^b	0,39 (0,28, 0,53)	
Valor de P ^c	< 0,0001	
Resposta global (RCr + RC + RPMB + RP) n (%)^d	199 (82,9%)	148 (63,2%)
Valor de P ^c	< 0,0001	
Resposta Completa Estrita (RCr)	11 (4,6%)	5 (2,1%)
Resposta completa (RC)	35 (14,6%)	16 (6,8%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	96 (40,0%)	47 (20,1%)
Resposta parcial (RP)	57 (23,8%)	80 (34,2%)
Taxa negativa de DRM (IC de 95%)^f (%)	22 (8,8%)	3 (1,2%)
IC de 95%	(5,6%, 13,0%)	(0,3%, 3,5%)
Valor de P ^e	0,0001	

Nota: NE = não estimável; D = daratumumabe intravenoso; Vd = bortezomibe-dexametasona; DRM = doença residual mínima; IC = intervalo de confiança

^a Estimativa de Kaplan-Meier com base na população de intenção de tratar.

^b A estimativa da razão de risco é baseada em um modelo de risco proporcional de Cox ajustado para fatores de estratificação.

^c Valor de P baseado no teste estratificado de log-rank ajustado para fatores de estratificação.

^d Com base na população avaliável resposta para o Estudo MMY3004.

^e Valor de P do teste qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^f A taxa de DRM negativa é baseada na população de intenção de tratar e em um limite de 10⁻⁵.

^g Valor de P do teste exato de Fisher.

^h População avaliável de resposta.

Referência:

1. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):754-66.
2. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1207-1219.
3. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1551-1560.
4. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Oct 6;375(14):1319-1331.

5. Moreau P, Attal M, Hulin C et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Jul 6;394(10192):29-38.

6. Facon T, Kumar S, Plesner et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2019 May 30;380(22):2104-2115.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

DALINVI® SC contém hialuronidase humana recombinante (rHuPH20). A rHuPH20 age localmente e transitoriamente para degradar o ácido hialurônico [(AH), um glicosaminoglicano naturalmente encontrado em todo o corpo] na matriz extracelular do espaço subcutâneo por clivagem da ligação entre os dois açúcares (N-acetilglucosamina e ácido glucurônico) que compreendem o ácido hialurônico. A rHuPH20 tem uma meia-vida na pele de menos de 30 minutos.

Os níveis de ácido hialurônico no tecido subcutâneo retornam ao normal dentro de 24 a 48 horas por causa da biossíntese rápida de ácido hialurônico.

Mecanismo de ação

O daratumumabe é um anticorpo monoclonal (mAb) humano IgG1_k que se liga à proteína CD38 expressa na superfície de células em diversas doenças hematológicas malignas, incluindo células plasmáticas clonais em mieloma múltiplo e amiloidose AL, assim como outros tipos de células e tecidos. A proteína CD38 tem várias funções tais como adesão mediada por receptor, sinalização e atividade enzimática.

O daratumumabe mostrou ser um inibidor potente do crescimento *in vitro* de células tumorais que expressam CD38. Com base nos estudos *in vitro*, o daratumumabe pode utilizar várias funções efetoras, resultando em morte de células tumorais mediada imunologicamente. Estes estudos sugerem que o daratumumabe pode induzir a lise de células tumorais através de citotoxicidade dependente do complemento (CDC), citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpo (ADCC) e fagocitose celular dependente de anticorpo (ADCP) em neoplasias que expressam CD38. Um conjunto de células supressoras derivadas da linhagem mieloide (CD38+MDSCs), células T reguladoras (CD38+T_{regs}) e célula B (CD38+B_{regs}) são diminuídas por daratumumabe. As células T (CD3+, CD4+ e CD8+) são também conhecidas por expressar CD38 dependendo do estágio de desenvolvimento e do nível de ativação. Aumentos significativos na contagem absoluta de células T CD4+ e CD8+ e as porcentagens de linfócitos também foram observadas no tratamento com **DALINVI® SC** no sangue periférico total e medula óssea. O sequenciamento de DNA da célula T-receptora verificou que a clonalidade de células T estava aumentada no tratamento com **DALINVI® SC**, indicando um efeito imunomodulador, o que pode contribuir com a resposta clínica.

O daratumumabe induziu apoptose *in vitro* após ligação cruzada mediada por Fc. Além disso, daratumumabe modulou a atividade enzimática por CD38, inibindo a atividade da enzima ciclase e simulando a atividade da hidrolase. A significância desses efeitos *in vitro* no cenário clínico e as implicações para o crescimento tumoral não são bem compreendidas.

Efeitos farmacodinâmicos

Célula natural killer (NK) e contagem de células T

As células NK são conhecidas por expressarem níveis altos de CD38 e são sensíveis à lise celular mediada pelo daratumumabe. Reduções nas contagens absolutas e nas porcentagens do total de células NK (CD16+CD56+) e células NK ativadas (CD16+CD56^{dim}) no sangue total periférico e na medula óssea foram observadas com o tratamento com **DALINVI® SC**. No entanto, níveis basais de células NK não mostraram uma associação com a resposta clínica.

Imunogenicidade

Em pacientes com mieloma múltiplo e amiloidose AL tratados com formulação de **DALINVI® SC** em ensaios clínicos de monoterapia e combinação, menos de 1% dos pacientes (7/1200) desenvolveram anticorpos anti-daratumumabe emergentes do tratamento e 6 pacientes testaram positivo para anticorpos neutralizantes.

Em pacientes com mieloma múltiplo e amiloidose AL, a incidência de anticorpos anti-rHuPH20 não neutralizantes emergentes do tratamento foi de 9% (106/1193); nos estudos clínicos em monoterapia e em combinação com **DALINVI® SC** e 1 paciente testou positivo para anticorpos neutralizantes. Os anticorpos anti-rHuPH20 não pareceram ter impacto nas exposições de daratumumabe. A relevância clínica do desenvolvimento de anticorpos anti-daratumumabe ou anti-rHuPH20 após o tratamento com a formulação subcutânea de **DALINVI® SC** não é conhecida.

Os dados de imunogenicidade são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade dos métodos de ensaio utilizados. Adicionalmente, a incidência observada de um resultado positivo no método de teste utilizado pode ser influenciada por vários fatores, incluindo o manuseio da amostra, o tempo de coleta da amostra, a interferência a medicação concomitante utilizada e a doença prévia. Portanto, a comparação da incidência de anticorpos contra o daratumumabe com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser enganosa.

Eletrofisiologia cardíaca

DALINVI® SC, como toda proteína grande, possui baixa probabilidade de interações diretas em canais de íons. Não há evidências nos estudos pré-clínicos ou estudos clínicos sugerindo que **DALINVI® SC** possui potencial para atrasar a repolarização ventricular.

Propriedades farmacocinéticas

A exposição ao daratumumabe em um estudo em monoterapia (MMY3012) em pacientes com mieloma múltiplo após a administração recomendada de 1800 mg de **DALINVI® SC** (semanalmente durante 8 semanas, quinzenalmente durante 16 semanas, mensalmente até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável), em comparação com 16 mg/kg de daratumumabe IV para o mesmo esquema de dosagem, mostrou não-inferioridade para os desfechos primários de concentração do vale média (C_{trough}) máxima (Ciclo 3 Dia 1 pré-dose), com média \pm DP de 593 ± 306 $\mu\text{g/mL}$ em comparação com 522 ± 226 $\mu\text{g/mL}$ para daratumumabe IV, com uma razão de média geométrica de 107,93% (IC de 90%: 95,74-121,67) e TRG.

O daratumumabe apresenta farmacocinética dependente tanto da concentração quanto do tempo, com absorção de primeira ordem e eliminação paralela linear e não-linear (saturada) que é característica da depuração mediada pelo alvo. Após a dose recomendada de 1800 mg de **DALINVI® SC** como monoterapia, as concentrações máximas (C_{max}) aumentaram 4,8 vezes e a exposição total ($\text{AUC}_{0-7 \text{ dias}}$) aumentou 5,4 vezes a partir da primeira dose até a última dose semanal (8ª dose). As concentrações mínimas mais elevadas para a formulação de **DALINVI® SC** são tipicamente observadas no final dos regimes posológicos semanais para monoterapia e para a terapia combinada.

Em pacientes com mieloma múltiplo, as concentrações mínimas simuladas após 6 doses semanais de 1800 mg de **DALINVI® SC** para a terapia combinada foram semelhantes à monoterapia com 1800 mg de **DALINVI® SC**.

Em pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo que são elegíveis ao TACT, a exposição ao daratumumabe em um estudo de combinação com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (MMY3014) foi semelhante à da monoterapia, com uma concentração do vale média (C_{trough}) máxima (Ciclo 3 Dia 1 pré-dose) a média \pm DP de 526 ± 209 $\mu\text{g/mL}$ após a administração recomendada de 1800 mg da formulação de **DALINVI® SC** (semanalmente durante 8 semanas, quinzenalmente durante 16 semanas, mensalmente após as 16 semanas).

Em pacientes com mieloma múltiplo, a exposição a daratumumabe em um estudo de combinação com pomalidomida e dexametasona (MMY3013) foi semelhante à da monoterapia, com a concentração do vale média (C_{trough}) máxima (Ciclo 3, Dia 1 pré-dose) média \pm DP de 537 ± 277 $\mu\text{g/mL}$ após a administração recomendada de 1800 mg de **DALINVI® SC** (semanalmente durante 8 semanas, quinzenalmente durante 16 semanas, mensalmente a partir de então).

Em um estudo de combinação, AMY3001, pacientes com amiloidose AL, a concentração do vale média (C_{trough}) máxima (Ciclo 3, Dia 1 pré-dose) foi semelhante à do paciente com mieloma múltiplo, com média \pm DP de 597 ± 232 $\mu\text{g/mL}$ após a administração recomendada de 1800 mg de

DALINVI® SC (semanal por 8 semanas, quinzenal por 16 semanas, mensalmente a partir de então).

Absorção e distribuição

Na dose recomendada de 1800 mg em pacientes com mieloma múltiplo, a biodisponibilidade absoluta da formulação de **DALINVI® SC** é de 69%, com uma taxa de absorção de 0,012 hora⁻¹, com concentrações máximas ocorrendo em 70 a 72 h (T_{máx}).

Na dose recomendada de 1800 mg em pacientes com amiloidose AL, a biodisponibilidade absoluta não foi estimada, a constante de taxa de absorção foi de 0,77 dia⁻¹ (8,31% CV) e as concentrações máximas ocorreram em 3 dias.

Em pacientes com mieloma múltiplo, a estimativa mediana modelada do volume de distribuição para o compartimento central (V1) é de 5,25 L (36,9% CV) e o compartimento periférico (V2) era de 3,78 L em monoterapia com daratumumabe e a estimativa mediana modelada do volume de distribuição para V1 é de 4,36 L (28,0% CV) e V2 foi de 2,80 L quando daratumumabe foi administrado em combinação com pomalidomida e dexametasona. Em pacientes com amiloidose AL, o volume de distribuição aparente estimado do modelo após a administração de **DALINVI® SC** é de 10,8 L (3,1% CV). Estes resultados sugerem que o daratumumabe está localizado principalmente no sistema vascular, com distribuição tecidual extravascular limitada.

Metabolismo e eliminação

O daratumumabe é eliminado por depurações mediadas por alvo saturáveis lineares e não-lineares paralelos. Em pacientes com mieloma múltiplo, o valor médio de depuração estimado através de modelo de farmacocinética populacional de daratumumabe é de 4,96 mL/h (58,7% Coeficiente de Variação - CV) em monoterapia com daratumumabe e 4,32 mL/h (43,5% CV) quando daratumumabe foi administrado em combinação com pomalidomida e dexametasona. Em pacientes com amiloidose AL, a depuração aparente após a administração subcutânea é de 210 mL/dia (4,1% CV).

Em pacientes com mieloma múltiplo, o modelo baseado na média geométrica post-hoc estima 20,4 dias (22,4% CV) para a meia-vida associada à eliminação linear em monoterapia de daratumumabe e 19,7 dias (15,3% CV) quando o daratumumabe foi administrado em combinação com pomalidomida e dexametasona. Em pacientes com amiloidose AL, a estimativa post hoc média geométrica baseada em modelo para meia-vida associada à eliminação linear é de 27,5 dias (74,0% CV). Para os regimes de monoterapia e de combinação, o estado de equilíbrio é atingido em aproximadamente 5 meses no regime de dose recomendada a cada 4 semanas e no regime posológico recomendado (1800 mg; uma vez por semana por 8 semanas, a cada 2 semanas por 16 semanas, e depois a cada 4 semanas).

Uma análise farmacocinética populacional, utilizando dados da formulação de **DALINVI® SC** em monoterapia e terapia combinada em pacientes com mieloma múltiplo, foi realizada com dados de 487 pacientes que receberam a formulação de **DALINVI® SC** e 255 pacientes que receberam daratumumabe IV. As exposições de farmacocinética previstas estão resumidas na Tabela 11. As exposições ao daratumumabe foram semelhantes entre os pacientes tratados com a formulação de **DALINVI® SC** em monoterapia e terapias combinadas.

Tabela 11: Exposição ao daratumumabe após administração de DALINVI® SC (1800 mg) ou daratumumabe IV (16 mg/kg) em monoterapia em pacientes com mieloma múltiplo

Parâmetros PK	Ciclos	Mediana de daratumumabe SC (5°; 95° percentil)	Mediana de daratumumabe IV (5°; 95° percentil)
C _{trough} (µg/ml)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	Ciclo 2, última dose semanal (Ciclo 3 Dia 1 C _{trough})	563 (177; 1063)	472 (144; 809)
C _{máx} (µg/ml)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	Ciclo 2, última dose semanal	592 (234; 1114)	688 (369; 1061)

AUC _{0-7 dias} (µg/ml • dia)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	720 (293; 1274)	1187 (773; 1619)
	Ciclo 2, última dose semanal	4017 (1515; 7564)	4019 (1740; 6370)

As exposições farmacocinéticas (PK) previstas para 526 pacientes com mieloma múltiplo elegíveis a transplante que receberam **DALINVI® SC** em combinação com VRd estão resumidas na Tabela 12.

Tabela 12: Exposição ao daratumumabe após a administração de DALINVI® SC (1800 mg) em combinação com VRd em pacientes com mieloma múltiplo elegíveis a transplante

Parâmetros de PK	Ciclos	Mediana de DALINVI® SC (5°; 95° percentil)
C _{trough} (µg/mL)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	113 (66; 171)
	Ciclo 2, última dose semanal (Ciclo 3 Dia 1 C _{trough})	651 (413; 915)
C _{máx} (µg/mL)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	117 (67; 179)
	Ciclo 2, última dose semanal	678 (431; 958)
ASC _{0-7 dias} (µg/mL•dia)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	643 (322; 1027)
	Ciclo 2, última dose semanal	4637 (2941; 6522)

Uma análise farmacocinética da população usando dados da terapia combinada de **DALINVI® SC** em pacientes com amiloidose AL, foi conduzida com 211 pacientes. Na dose recomendada de 1800 mg, as concentrações previstas de daratumumabe foram ligeiramente mais altas, mas geralmente dentro do mesmo intervalo, em comparação com pacientes com mieloma múltiplo.

Tabela 13: Exposição a daratumumabe após administração de DALINVI® SC (1800 mg) em pacientes com amiloidose AL

Parâmetros de PK	Ciclos	Mediana de DALINVI® SC (5°; 95° percentil)
C _{trough} (µg/mL)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	138 (86; 195)
	Ciclo 2, última dose semanal (Ciclo 3 Dia 1 C _{trough})	662 (315; 1037)
C _{máx} (µg/mL)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	151 (88; 226)
	Ciclo 2, última dose semanal	729 (390; 1105)
ASC _{0-7 dias} (µg/mL•dia)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	908 (482; 1365)
	Ciclo 2, última dose semanal	4855 (2562; 7522)

Populações especiais

Idade e sexo

Com base na análise farmacocinética populacional em pacientes (33-92 anos) que receberam monoterapia ou várias terapias combinadas, a idade

não teve efeito estatisticamente significativo na farmacocinética do daratumumabe. Nenhuma individualização é necessária para os pacientes com base na idade.

O sexo teve um efeito estatisticamente significativo no parâmetro de PK em pacientes com mieloma múltiplo, mas não em pacientes com amiloidose AL. Foi observada exposição ligeiramente maior em mulheres do que em homens, mas a diferença na exposição não é considerada clinicamente significativa. Nenhuma individualização é necessária para os pacientes com base no sexo.

Dos 355 pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado e elegíveis para transplante autólogo de células-tronco (ASCT) que receberam **DALINVI® SC** em combinação com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona durante a indução e consolidação no ensaio clínico, 74% tinham menos de 65 anos e 26% tinham entre 65 e 70 anos. O ensaio clínico não incluiu pacientes com mais de 70 anos de idade.

Insuficiência renal

Não foram realizados estudos formais sobre a formulação de **DALINVI® SC** em pacientes com insuficiência renal. As análises de farmacocinética populacional foram realizadas com base em dados pré-existentes da função renal em pacientes com mieloma múltiplo que receberam **DALINVI® SC** em monoterapia ou várias terapias combinadas em pacientes com mieloma múltiplo ou amiloidose AL. E não foram observadas diferenças clinicamente importantes na exposição ao daratumumabe entre pacientes com comprometimento renal e aqueles com função renal normal.

Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos formais sobre a formulação de **DALINVI® SC** em pacientes com insuficiência hepática. Foram realizadas análises de farmacocinética populacional em pacientes com mieloma múltiplo que receberam **DALINVI® SC** em monoterapia ou em várias terapias combinadas em pacientes com mieloma múltiplo ou com amiloidose AL. Não foram observadas diferenças clinicamente importantes na exposição ao daratumumabe entre pacientes com função hepática normal e insuficiência hepática leve. Havia poucos pacientes com prejuízo hepático moderado e severo, sendo os dados insuficientes para qualquer conclusão referente à estas populações.

Raça

Com base nas análises da farmacocinética populacional em pacientes que receberam a formulação de **DALINVI® SC** em monoterapia ou em várias terapias combinadas, a exposição ao daratumumabe foi semelhante em todas as raças.

Peso corporal

A administração de doses fixas da formulação **DALINVI® SC** 1800 mg em monoterapia alcançou exposição adequada a todos os subgrupos de peso corporal. Em pacientes com mieloma múltiplo, a concentração do vale média (C_{trough}) do Ciclo 3 Dia 1 no subgrupo de menor peso corporal (≤ 65 kg) foi 60% maior do que no subgrupo de daratumumabe IV e no subgrupo de maior peso corporal (> 85 kg), 12% inferior ao subgrupo de daratumumabe IV. Em pacientes com baixo peso corporal recebendo a formulação **DALINVI® SC**, foram observadas taxas mais altas de neutropenia; no entanto, isso não foi associado a taxas mais altas de infecções graves. Não é recomendada nenhuma redução da dose de **DALINVI® SC**. Em pacientes com amiloidose AL, nenhuma diferença significativa foi observada em concentração do vale média (C_{trough}) em relação ao peso corporal.

Informação não clínica

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Não foram realizados estudos em animais para estabelecer o potencial carcinogênico do daratumumabe. Em geral, estudos rotineiros de genotoxicidade e carcinogenicidade não são aplicáveis a medicamentos biológicos, pois proteínas grandes não se difundem para o interior das

células e não podem interagir com o DNA ou o material cromossômico.

Toxicologia reprodutiva

Não foram realizados estudos em animais para avaliar os efeitos potenciais do daratumumabe sobre a reprodução ou o desenvolvimento.

Não foi detectada exposição sistêmica da hialuronidase em macacos que receberam 22.000 U/kg por via subcutânea (12 vezes maior que a dose humana) e não houve efeitos no desenvolvimento embrio-fetal em camundongas grávidas que receberam 330.000 U/kg de hialuronidase por via subcutânea diariamente durante a organogênese, o que é 45 vezes maior que a dose humana.

Não houve efeitos no desenvolvimento pré e pós-natal através da maturidade sexual em descendentes de camundongas tratadas diariamente desde o implante até a lactação com 990.000 U/kg de hialuronidase por via subcutânea, o que é 134 vezes maior que as doses humanas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DALINVI® SC é contraindicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade severa ao daratumumabe, hialuronidase humana recombinante ou a qualquer componente da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações relacionadas à infusão

DALINVI® SC pode causar reações graves relacionadas à infusão (RRI), incluindo reações anafiláticas. Em estudos clínicos, aproximadamente 8% (95/1249) dos pacientes sofreram uma reação relacionada à infusão, sendo que a maioria delas ocorreu após a primeira injeção e foram de Grau 1-2 (vide “Reações Adversas”). RRI ocorrendo com injeções posteriores foram vistas em 1% dos pacientes.

O tempo mediano para o início das RRI após **DALINVI® SC** foi de 3,2 horas (variação: 0,15 - 83 horas). A maioria das RRI ocorreu no dia do tratamento. RRI tardias ocorreram em 1% dos pacientes.

Os sinais e sintomas das RRI podem incluir sintomas respiratórios, como congestão nasal, tosse, irritação na garganta, rinite alérgica, chiado no peito, além de pirexia, dor no peito, prurido, calafrios, vômitos, náusea, hipotensão e visão turva. Ocorreram reações graves, incluindo broncoespasmo, hipóxia, dispneia, hipertensão, taquicardia e eventos adversos oculares (incluindo efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado) (vide “Reações Adversas”).

Os pacientes devem ser pré medicados com anti-histamínicos, antipiréticos e corticosteroides. Os pacientes devem ser monitorados e aconselhados em relação às RRI, especialmente durante e após a primeira e segunda injeções. Se ocorrer uma reação anafilática ou reação com risco de vida (Grau 4), institua um tratamento de emergência apropriado e descontinue permanentemente **DALINVI® SC**.

Para reduzir o risco de RRI tardias, administre corticosteroides orais a todos os pacientes após as injeções de **DALINVI® SC**. Pacientes com histórico de doença pulmonar obstrutiva crônica podem necessitar medicamentos pós-injeção adicionais para o manejo das complicações respiratórias. Considere prescrever broncodilatadores de curta e longa ação e corticosteroides inalatórios para pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Caso ocorram sintomas oculares, interrompa a infusão de **DALINVI®** e busque uma avaliação oftalmológica imediata antes de retomar as infusões de **DALINVI®** (vide “Posologia e Modo de Administração”).

Hemólise

Existe um risco teórico de hemólise. O monitoramento contínuo desse sinal de segurança será realizado em estudos clínicos e dados de segurança pós-comercialização.

Neutropenia/trombocitopenia

O daratumumabe pode aumentar a neutropenia e a trombocitopenia induzidas pela terapia de base (vide “Reações Adversas”).

Monitore as contagens de células sanguíneas totais periodicamente durante o tratamento, conforme as informações presentes na bula das terapias de base. Monitore os pacientes com neutropenia para sinais de infecção. O atraso na administração de **DALINVI® SC** pode ser necessário para permitir a recuperação das contagens de células sanguíneas. Em pacientes com baixo peso corporal recebendo **DALINVI® SC**, foram observadas taxas mais altas de neutropenia. No entanto, isso não foi associado a taxas mais altas de infecções graves. Não é recomendada nenhuma redução da dose de **DALINVI® SC**. Considere terapia de suporte com transfusões ou fatores de crescimento. Considere a apresentação de febre ou sinais de hematomas ou hemorragias como possíveis indicativos de neutropenia/trombocitopenia.

Interferência com teste de antiglobulina indireta (teste indireto de Coombs)

O daratumumabe liga-se ao CD38 encontrado em níveis baixos nos glóbulos vermelhos (hemácias) e pode resultar em um teste de Coombs indireto positivo. O teste de Coombs indireto positivo mediado por daratumumabe pode persistir por até 6 meses após a última administração de daratumumabe. Deve-se estar ciente que o daratumumabe ligado às hemácias pode mascarar a detecção de anticorpos para antígenos menores no soro do paciente. A determinação do tipo sanguíneo ABO e Rh de um paciente não é afetada.

Antes de iniciar o tratamento com **DALINVI® SC**, é importante triar e tipar o sangue dos pacientes.

No caso de uma transfusão planejada, informe aos centros de transfusão de sangue sobre esta interferência com os testes indiretos de antiglobulina nos pacientes que receberam **DALINVI® SC** (vide “Interações medicamentosas”). Se for necessária uma transfusão de emergência, bolsas de sangue ABO/RhD compatíveis sem prova cruzada podem ser administradas de acordo com as práticas do banco de sangue local.

Interferência na determinação da Resposta Completa

O daratumumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG kappa que pode ser detectado tanto por ensaios de eletroforese de proteína sérica (SPE) como imunofixação (IFE) usados para monitorar clinicamente a Proteína M endógena (vide “Interações Medicamentosas”). Esta interferência pode impactar na determinação de resposta completa e progressão da doença em alguns pacientes tratados com **DALINVI® SC** com proteína de mieloma IgG kappa.

Reativação do vírus da hepatite B (VHB)

A reativação do vírus da hepatite B (VHB), em alguns casos fatais, foi relatada em pacientes tratados com daratumumabe. A triagem do VHB deve ser realizada em todos os pacientes antes do início do tratamento com **DALINVI® SC**.

Para pacientes com evidência de sorologia positiva para o VHB, monitorar os sinais clínicos e laboratoriais de reativação do VHB durante e por pelo menos seis meses após o final do tratamento com **DALINVI® SC**. Gerencie os pacientes de acordo com as diretrizes clínicas atuais. Considere consultar um especialista em hepatite, caso indicado clinicamente.

Em pacientes que desenvolvam a reativação do VHB durante a administração de **DALINVI® SC**, suspenda o tratamento com **DALINVI® SC** e quaisquer esteroides concomitantes, quimioterapia e institua o tratamento adequado. A retomada do tratamento com **DALINVI® SC** em pacientes cuja reativação do VHB é adequadamente controlada deve ser discutida com médicos com experiência no manejo do VHB.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas

O **DALINVI® SC** não tem influência ou a influência é mínima sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Entretanto, fadiga foi relatada pelos pacientes recebendo daratumumabe e isto deve ser considerado antes de dirigir veículos ou operar máquinas.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar em alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Gravidez e lactação

Uso durante a gravidez (categoria C)

Não há dados humanos ou animais para avaliar o risco do uso de **DALINVI® SC** durante a gravidez. Anticorpos monoclonais IgG1 sabidamente cruzam a placenta após o primeiro trimestre da gravidez. Portanto, **DALINVI® SC** não deve ser usado durante a gravidez, exceto se o benefício do tratamento para a mulher exceder os potenciais riscos para o feto. Se a paciente engravidar durante o tratamento com este medicamento, ela deve ser informada dos potenciais riscos para o feto.

Para evitar a exposição ao feto, as mulheres em idade reprodutiva devem usar métodos eficazes de contracepção durante o tratamento e por 3 meses após o término do tratamento com **DALINVI® SC**. Este produto pode causar depleção de células imunes CD38 fetais e diminuição da densidade óssea. Adie a administração de vacinas vivas a recém-nascidos e bebês expostos ao daratumumabe no útero até que uma avaliação hematológica seja concluída.

A combinação de DALINVI® SC com lenalidomida, talidomida ou pomalidomida é contraindicada em mulheres grávidas, uma vez que lenalidomida, talidomida e pomalidomida podem causar má formação fetal e inclusive a morte. Consulte as informações de bula da lenalidomida, talidomida ou pomalidomida sobre o seu uso durante a gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a lactação

Não se sabe se o daratumumabe é excretado no leite humano ou animal ou afeta a produção de leite. Não há estudos para avaliar o efeito do daratumumabe no lactente.

A IgG materna é excretada no leite humano, mas não entra na circulação do neonato e lactente em quantidades substanciais, pois é degradada no trato gastrointestinal e não é absorvida. Como os riscos da ingestão oral de **DALINVI® SC** para o lactente são desconhecidos, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou descontinuar o tratamento com **DALINVI® SC**, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Fertilidade

Não há dados disponíveis para determinar os efeitos potenciais do daratumumabe na fertilidade masculina ou feminina.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como um anticorpo monoclonal IgG1 κ , é improvável que a excreção renal e o metabolismo hepático mediado por enzimas do daratumumabe

intacto representem as principais vias de eliminação. Portanto, não é esperado que variações nas enzimas que metabolizam fármacos afetem a eliminação do daratumumabe. Devido à alta afinidade com um epítipo único no CD38, não se prevê que o daratumumabe altere as enzimas que metabolizam fármacos.

As avaliações de farmacocinética clínica com as formulações IV e SC de daratumumabe e lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomibe, melfalana, prednisona, carfilzomibe, ciclofosfamida e dexametasona indicaram que não há interação medicamentosa clinicamente relevante entre o daratumumabe e essas moléculas.

Não foram conduzidos estudos de interação medicamentosa para **DALINVI® SC**.

Efeitos do DALINVI® SC em testes laboratoriais

Interferência com teste de aglutinação indireta (teste indireto de Coombs)

O daratumumabe se liga ao CD38 nas hemácias e interfere com testes de compatibilidade, incluindo a triagem de anticorpos e prova cruzada. Os métodos de mitigação da interferência de daratumumabe incluem tratar as hemácias da reação com ditioneitol (DTT) para quebrar a ligação ao daratumumabe ou genotipagem. Uma vez que o sistema de grupo sanguíneo Kell também é sensível ao tratamento com DTT, unidades K-negativas devem ser fornecidas após exclusão ou identificação de alo-anticorpos usando hemácias tratadas com DTT.

Se for necessária transfusão de emergência, podem ser administradas hemácias ABO/RhD compatíveis, sem realização de prova cruzada, de acordo com as boas práticas locais de transfusão.

Interferência com a eletroforese de proteínas séricas e testes de Imunofixação

O daratumumabe pode ser detectado por ensaios de eletroforese de proteínas do soro (SPE) e imunofixação (IFE) usados para monitorar as imunoglobulinas monoclonais da doença (proteína M). Isto pode levar a um resultado SPE e IFE falso positivo para pacientes com proteína de mieloma IgG Kappa, impactando na avaliação inicial de Resposta Completa (RC) conforme critério do IMWG. Em pacientes com Resposta Parcial Muito Boa (RPMB) persistente, onde há suspeita de interferência de daratumumabe, considere o uso de um teste de IFE específico de daratumumabe validado para distinguir o daratumumabe de qualquer proteína M endógena remanescente no soro do paciente, para facilitar a determinação de Resposta Completa (RC) (vide “Resultados de Eficácia”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar **DALINVI® SC** em uma geladeira (2 °C – 8 °C) e antes de usar, deixe atingir a temperatura ambiente (15 °C – 30 °C). O frasco não perfurado pode ser armazenado à temperatura ambiente e à luz ambiente por um período máximo de 24 horas. Proteger da luz. Não agitar.

Este produto é válido por 24 meses a partir da data de fabricação.

Prazo de validade da seringa preparada:

Se a seringa contendo **DALINVI® SC** não for usada imediatamente, armazene a solução de **DALINVI® SC** por até 24 horas na geladeira seguido por até 7 horas na temperatura de 15°C-30°C e luz ambiente. Descarte se armazenada por mais de 24 horas na geladeira ou mais de 7 horas na temperatura de 15°C-30°C, se não utilizada. Caso armazenada na geladeira, permita que a solução alcance a temperatura ambiente antes da administração.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

DALINVI® SC é uma solução incolor a amarela, transparente a opalescente, livre de conservantes.

Antes de usar, observe os aspecto do medicamento.

Todo o medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

DALINVI® SC destina-se apenas ao uso subcutâneo. **DALINVI® SC** tem instruções de posologia e administração diferentes do daratumumabe intravenoso. Não administre intravenosamente.

Medicamentos pré e pós-injeção devem ser administrados (vide "Medicamentos concomitantes recomendados" abaixo).

Pacientes que atualmente estão recebendo a formulação intravenosa de daratumumabe, podem mudar para a injeção subcutânea de **DALINVI® SC**, iniciando na próxima dose programada.

Dosagem – adultos (≥ 18 anos)

Dose recomendada para mieloma múltiplo

O esquema posológico de **DALINVI® SC** na Tabela 14 é para a terapia combinada com regimes de ciclo de 4 semanas (por exemplo, lenalidomida, pomalidomida, carfilzomibe) e para a monoterapia da seguinte forma:

- em combinação com lenalidomida e baixa dose de dexametasona para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo inelégíveis ao TACT.
- em combinação com lenalidomida ou pomalidomida e baixa dose de dexametasona para pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário.
- em combinação com carfilzomibe e baixa dose de dexametasona para pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário.
- monoterapia para pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário.

A dose recomendada de **DALINVI® SC** é 1800 mg administrado por via subcutânea, durante cerca de 3-5 minutos, de acordo com o seguinte esquema posológico:

Tabela 14: Esquema posológico de DALINVI® SC em monoterapia e em combinação - ciclos de 4 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 doses)
Semanas 9 a 24 ^a	A cada duas semanas (total de 8 doses)
Semana 25 em diante até a progressão da doença ^b	A cada quatro semanas

- ^{a.} A primeira dose do regime de dose a cada 2 semanas é administrada na Semana 9.
^{b.} A primeira dose do regime de dose a cada 4 semanas é administrada na Semana 25.

Para instruções de uso de medicamentos administrados em combinação com **DALINVI® SC**, vide item "Resultados de Eficácia", bem como as bulas dos respectivos produtos.

O esquema posológico de **DALINVI® SC** na Tabela 15 é para terapia combinada com bortezomibe, melfalana e prednisona (ciclos de 6 semanas) para pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados inelegíveis ao TACT:

A dose recomendada de **DALINVI® SC** é 1800 mg administrado por via subcutânea, durante cerca de 3-5 minutos, de acordo com o seguinte esquema posológico:

Tabela 15: Esquema posológico de DALINVI® SC em combinação com bortezomibe, melfalana e prednisona ([VMP]; ciclos de 6 semanas)

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 6	Semanal (total de 6 doses)
Semanas 7 a 54 ^a	A cada três semanas (total de 16 doses)
Semana 55 em diante até a progressão da doença ^b	A cada quatro semanas

- ^{a.} A primeira dose do regime de dose a cada 3 semanas é administrada na Semana 7.
^{b.} A primeira dose do regime de dose a cada 4 semanas é administrada na Semana 55.

O bortezomibe é administrado duas vezes por semana nas Semanas 1, 2, 4 e 5 durante o primeiro ciclo de 6 semanas, seguido de uma vez por semana nas Semanas 1, 2, 4 e 5 por mais oito ciclos de 6 semanas. Para obter informações sobre a dose de VMP e o esquema posológico quando administrado com **DALINVI® SC**, vide "Resultados de Eficácia".

O esquema posológico de **DALINVI® SC** na Tabela 16 é para a terapia combinada com bortezomibe, talidomida e dexametasona (regimes de ciclos de 4 semanas) para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco (TACT).

A dose recomendada de **DALINVI® SC** é 1800 mg administrado por via subcutânea, durante cerca de 3-5 minutos, de acordo com o seguinte esquema posológico:

Tabela 16: Esquema posológico de DALINVI® SC em associação com bortezomibe, talidomida e dexametasona [(VTd); ciclos de 4 semanas]

Fase de tratamento	Semanas	Esquema
Indução	Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 doses)
	Semanas 9 a 16 ^a	A cada duas semanas (total de 4 doses)
Parar e administrar alta dose de quimioterapia e TACT		
Consolidação	Semanas 1 a 8 ^b	A cada duas semanas (total de 4 doses)

- a. A primeira dose do regime de dose a cada 2 semanas é administrada na Semana 9.
 b. A primeira dose do regime de dose a cada 2 semanas é administrada na Semana 1 do reinício do tratamento após TACT.

Para as instruções de uso dos medicamentos a serem administrados em combinação com **DALINVI® SC**, vide “Resultados de Eficácia”, bem como as bulas dos respectivos produtos.

O esquema posológico de **DALINVI® SC** na Tabela 17 é para terapia combinada com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (regimes de ciclo de 4 semanas) para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo elegíveis a TACT.

Tabela 17: Esquema posológico de DALINVI® SC em combinação com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona [(VRd); ciclos de 4 semanas]

Fase de tratamento	Semanas	Esquema
Indução	Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 doses)
	Semanas 9 a 16 ^a	A cada duas semanas (total de 4 doses)
Parar para quimioterapia em altas doses e TACT		
Consolidação	Semanas 17 a 24 ^b	A cada duas semanas (total de 4 doses)
Manutenção	Semana 25 em diante até a progressão da doença ^c	A cada quatro semanas

- a. A primeira dose do regime de dose a cada 2 semanas é administrada na Semana 9
 b. A primeira dose do regime de dose a cada 2 semanas é administrada na Semana 1 do reinício do tratamento após o TACT
 c. Descontinuar o daratumumabe para pacientes que tenham atingido DRM negativa sustentada durante 12 meses e que tenham sido tratados em manutenção durante pelo menos 24 meses.

Para instruções de dosagem dos medicamentos administrados com **DALINVI® SC**, vide “Resultados de eficácia” e informações da prescrição do fabricante.

O esquema posológico de **DALINVI® SC** na Tabela 18 é para a terapia combinada com bortezomibe e dexametasona em regimes de ciclos de 3 semanas para pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário.

A dose recomendada de **DALINVI® SC** é 1800 mg administrado por via subcutânea, durante cerca de 3-5 minutos, de acordo com o seguinte esquema posológico:

Tabela 18: Esquema posológico de DALINVI® SC em ciclos de 3 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanal (total de 9 doses)
Semanas 10 a 24 ^a	A cada três semanas (total de 5 doses)
Semana 25 em diante até a progressão da doença ^b	A cada quatro semanas

- a. A primeira dose do regime de dose a cada 3 semanas é administrada na Semana 10.
 b. A primeira dose do regime de dose a cada 4 semanas é administrada na Semana 25.

Para as instruções de uso dos medicamentos a serem administrados com **DALINVI® SC**, vide item “Resultados de Eficácia”, bem como as bulas dos respectivos produtos.

Dose recomendada para amiloidose AL

O esquema posológico de **DALINVI® SC** na Tabela 19 é para terapia combinada com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona (regime de ciclo de 4 semanas) para pacientes com amiloidose AL.

A dose recomendada de **DALINVI® SC** é 1800 mg administrados por via subcutânea, durante aproximadamente 3-5 minutos, de acordo com o seguinte esquema posológico:

Tabela 19: Esquema posológico de DALINVI® SC para amiloidose AL em combinação com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona ([VCd]; regime de dosagem de ciclo de 4 semanas)^a

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 doses)
Semanas 9 a 24 ^b	A cada duas semanas (total de 8 doses)
Semana 25 em diante até a progressão da doença ^c	A cada quatro semanas

^a No estudo clínico, **DALINVI® SC** foi dado até a progressão da doença ou um máximo de 24 ciclos (~2 anos) a partir da primeira dose de tratamento do estudo.

^b Primeira dose do regime de dose a cada 2 semanas é dada na Semana 9

^c Primeira dose do regime de dose a cada 4 semanas é dada na Semana 25

Para instruções de dose de medicamentos administrados com **DALINVI® SC**, vide "Resultados de Eficácia" e informações de prescrição do fabricante.

Dose (s) esquecida

Se houver esquecimento de uma dose planejada de **DALINVI® SC**, administre a dose o quanto antes e ajuste o esquema posológico adequadamente, mantendo o intervalo entre os tratamentos.

DALINVI® SC e manejo de reações relacionadas à infusão:

Em estudos clínicos, não foi necessária qualquer alteração à dose de **DALINVI® SC** para manejar as reações relacionadas à infusão.

Medicamentos concomitantes recomendados

- Medicação pré-infusão

Para reduzir o risco de reações relacionadas à infusão (RRI) administre os seguintes medicamentos pré-injeção (oral ou intravenoso) em todos os pacientes, 1 a 3 horas antes de cada administração de **DALINVI® SC** subcutâneo, conforme a seguir:

- Corticosteroide (de ação prolongada ou intermediária):

Monoterapia:

Administre metilprednisolona 100 mg (ou equivalente). Após a segunda injeção, a dose de corticosteroide pode ser reduzida para metilprednisolona 60 mg.

Terapia combinada:

Administre 20 mg de dexametasona (ou equivalente) antes de cada injeção de **DALINVI® SC**. Quando a dexametasona for o corticoide específico do regime de base, a dose de tratamento com dexametasona servirá como pré-medicação nos dias de administração de **DALINVI® SC** (vide “Resultados de Eficácia”).

Corticoides adicionais específicos do regime de base (por exemplo, prednisona) não devem ser administrados nos dias de administração de **DALINVI® SC** quando os pacientes receberem dexametasona (ou equivalente) como pré-medicação.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/ acetaminofeno oral).
- Anti-histamínico (25 a 50 mg de difenidramina ou equivalente via oral ou intravenosa).

- Medicação pós-infusão

Administre medicação pós-infusão para reduzir o risco de RRI tardias da seguinte forma:

Monoterapia:

Administre corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona ou dose equivalente de corticosteroides de longa ou imediata ação, conforme os padrões locais) nos 2 dias seguintes aos dias das injeções de **DALINVI® SC** (iniciando no dia após a injeção).

Terapia Combinada:

Considere a administração de baixas doses de metilprednisolona por via oral (≤ 20 mg) ou equivalente, no dia seguinte após a injeção de **DALINVI® SC**.

Entretanto, se um corticosteroide específico do regime de base (exemplo, dexametasona, prednisona) é administrado no dia seguinte após a injeção de **DALINVI® SC**, medicações pós-injeção adicionais podem não ser necessárias (vide “Resultados de Eficácia”).

Se o paciente não tiver grandes RRI após as três primeiras injeções, os corticosteroides pós-injeção (excluindo qualquer corticosteroide do esquema de base) podem ser descontinuados.

Adicionalmente, para qualquer paciente com histórico de doença pulmonar obstrutiva crônica, considere o uso de medicação pós-injeção, incluindo broncodilatadores de ação curta e longa e corticosteróides inalatórios. Se o paciente não tiver RRI importantes após as quatro primeiras injeções, estas medicações pós-injeção inalatórias podem ser descontinuadas a critério do médico.

Profilaxia para a reativação do vírus herpes zoster

Inicie a profilaxia antiviral para a prevenção da reativação do vírus Herpes Zoster dentro de 1 semana após início de **DALINVI® SC** e continue por pelo menos 3 meses consecutivos de tratamento.

Ajustes de dose

Não é recomendada o ajuste de dose de **DALINVI® SC**. Atrasos na dose podem ser necessários para permitir a recuperação da contagem de células

sanguíneas caso haja toxicidade hematológica (vide “Advertências e Precauções”). Para informações em relação aos produtos administrados em combinação com **DALINVI® SC**, veja as bulas dos respectivos produtos.

Instruções de Uso, Manuseio e Descarte

DALINVI® SC deve ser administrado por um profissional de saúde.

Para evitar erros de medicação, é importante verificar os rótulos dos frascos para garantir que o medicamento que será preparado e administrado seja **DALINVI® SC** para injeção subcutânea e não daratumumabe intravenoso. A formulação subcutânea de **DALINVI® SC** não se destina à administração intravenosa e deve ser administrada apenas através de uma injeção subcutânea.

DALINVI® SC é para uso único e está pronto para uso.

- **DALINVI® SC** é compatível com material da seringa de polipropileno ou polietileno; conjuntos de infusão subcutânea de polipropileno, polietileno ou cloreto de polivinil (PVC); e agulhas de transferência e injeção de aço inoxidável.
- **DALINVI® SC** deve ser inspecionado visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e a embalagem permitirem. Não use se houver partículas opacas, descoloração ou outras partículas estranhas.
- Remova o frasco de **DALINVI® SC** do armazenamento refrigerado (2 °C - 8 °C) e equilibre à temperatura ambiente (15 °C – 30 °C). O frasco não perfurado pode ser armazenado à temperatura ambiente e à luz ambiente por um período máximo de 24 horas. Mantenha protegido da luz solar direta. Não agite.
- Prepare a seringa dosadora em condições assépticas controladas e validadas.
- Para evitar o entupimento da agulha, conecte a agulha de injeção hipodérmica ou o conjunto de infusão subcutânea à seringa imediatamente antes da injeção.

Armazenamento de seringa preparada

- Se a seringa contendo **DALINVI® SC** não for usada imediatamente, armazene a solução de **DALINVI® SC** por até 24 horas na geladeira seguido por até 7 horas na temperatura de 15°C-30°C e luz ambiente. Descarte se armazenada por mais de 24 horas na geladeira ou mais de 7 horas na temperatura de 15°C-30°C, se não utilizada. Caso armazenada na geladeira, permita que a solução alcance a temperatura ambiente antes da administração.

Administração

- Injete 15 mL de **DALINVI® SC** no tecido subcutâneo do abdome aproximadamente 7,5 cm à direita ou esquerda do umbigo por aproximadamente 3-5 minutos. Não injete **DALINVI® SC** em outros locais do corpo, pois não há dados disponíveis.
- Os locais de injeção devem ser revezados para injeções sucessivas.
- **DALINVI® SC** nunca deve ser injetado em áreas onde a pele está vermelha, machucada, sensível, dura ou em áreas onde há cicatrizes.
- Interrompa ou diminua a velocidade de administração se o paciente sentir dor. No caso da dor não ser aliviada pela desaceleração da injeção, pode ser escolhido um segundo local de injeção no lado oposto do abdome para administrar o restante da dose.
- Durante o tratamento com **DALINVI® SC**, não administre outros medicamentos subcutâneo no mesmo local que o **DALINVI® SC**.
- Qualquer material residual deve ser descartado de acordo com os requisitos locais.

Populações especiais

- Pediatria (Menores de 17 anos de idade)

A segurança e eficácia de **DALINVI® SC** não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

- Idosos (Maiores de 65 anos de idade)

Não são considerados necessários ajustes de dose em pacientes idosos (vide "Propriedades Farmacocinéticas, Reações Adversas").

- Insuficiência renal

Não foram conduzidos estudos formais de daratumumabe em pacientes com insuficiência renal. Com base nas análises farmacocinéticas da população (PK), não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência renal (vide "Propriedades Farmacocinéticas").

- Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos formais de daratumumabe em pacientes com insuficiência hepática. Provavelmente, alterações na função hepática não terão qualquer efeito na eliminação do daratumumabe uma vez que as moléculas de IgG1, tais como o daratumumabe, não são metabolizadas pelas vias hepáticas. Com base em uma análise da farmacocinética populacional não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência hepática (vide "Propriedades Farmacocinéticas").

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são apresentadas ao longo desta seção. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados como razoavelmente associados ao uso de daratumumabe com base na avaliação abrangente da informação disponível sobre eventos adversos. Uma relação causal com daratumumabe não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas em estudos clínicos de um fármaco não podem ser comparadas diretamente com as taxas em estudos clínicos de outro fármaco e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Experiência com **DALINVI® SC** (daratumumabe subcutâneo)

As reações adversas mais comuns de qualquer grau ($\geq 20\%$) com daratumumabe (formulações intravenosas ou subcutâneas), quando administradas em monoterapia ou em combinação, foram reações relacionadas à infusão, fadiga, náusea, diarreia, constipação, pirexia, tosse, neutropenia, trombocitopenia, anemia, edema periférico, neuropatia sensorial periférica e infecção do trato respiratório superior. As reações adversas graves foram pneumonia, bronquite, infecção do trato respiratório superior, sepse, edema pulmonar, influenza, pirexia, desidratação, diarreia, fibrilação atrial, e síncope.

O perfil de segurança da formulação subcutânea **DALINVI® SC** foi semelhante à formulação intravenosa, com exceção da menor taxa de RRI. No Estudo de Fase 3 MMY3012, a neutropenia foi a única reação adversa relatada com frequência $\geq 5\%$ superior para a formulação subcutânea de **DALINVI® SC** em comparação com daratumumabe intravenoso (Grau 3 ou 4: 13% vs 8%, respectivamente).

A Tabela 20 resume as reações adversas que ocorreram em pacientes que receberam formulação subcutânea **DALINVI® SC** ou formulação de daratumumabe IV.

Os dados refletem a exposição à formulação subcutânea de **DALINVI® SC** (1800 mg) em 990 pacientes com mieloma múltiplo (MM). Os dados

incluem 260 pacientes de um estudo clínico controlado de Fase 3 (Estudo MMY3012) que receberam a formulação subcutânea de **DALINVI® SC** como monoterapia e 149 pacientes de um ensaio clínico controlado de Fase 3 (Estudo MMY3013) que receberam daratumumabe em combinação com pomalidomida e dexametasona (D-Pd), 351 pacientes de um ensaio clínico ativo-controlado de Fase 3 (Estudo MMY3014), recém diagnosticados com mieloma múltiplo elegíveis ao transplante, que receberam **DALINVI® SC** em combinação com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (D-VRd). Os dados também refletem três estudos clínicos abertos, sendo que em dois estudos os pacientes receberam **DALINVI® SC** em monoterapia (n = 31, MMY1004 e MMY1008) e no estudo MMY2040, no qual os pacientes receberam **DALINVI® SC** em combinação com bortezomibe, melfalana e prednisona (D-VMP, n = 67), lenalidomida e dexametasona (D-Rd, n = 65) ou bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (D-VRd, n = 67). Além disso, os dados refletem a exposição em 193 pacientes com amiloidose AL recém-diagnosticados de um ensaio clínico controlado de fase 3 (Estudo AMY3001) no qual os pacientes receberam **DALINVI® SC** em combinação com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona (D-VCd).

Os dados de segurança também refletem a exposição ao daratumumabe IV (16 mg/kg) em 2324 pacientes com mieloma múltiplo, incluindo 1910 pacientes que receberam daratumumabe IV em combinação com outros esquemas e 414 pacientes que receberam daratumumabe IV em monoterapia.

As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$), incomum ($\geq 1/1000$ a $<1/100$), raro ($\geq 1/10000$ a $<1/1000$) e muito raro ($<1/10000$).

Tabela 20: Reações adversas em pacientes com mieloma múltiplo e amiloidose AL tratados com daratumumabe IV ou DALINVI® SC

Classe de sistema/Órgãos	Reação Adversa	Frequência	Incidência (%)	
		Qualquer grau	Qualquer grau	Grau 3-4
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório superior ^a	Muito comum	39	2
	COVID-19 ^{a,f}		38	7
	Pneumonia ^a		18	11
	Bronquite ^a		14	1
	Infecção do trato urinário	Comum	7	1
	Gripe		4	1 [#]
	Sepse ^a		4	4
	Infecção por citomegalovírus ^a		<1	< 1 [#]
Reativação do vírus da Hepatite B ^a	Incomum	< 1	< 1	
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Neutropenia ^a	Muito comum	43	37
	Trombocitopenia ^a		31	18
	Anemia ^a		27	11
	Linfopenia ^a		13	10
	Leucopenia ^a		11	6
Distúrbios do sistema imune	Hipogamaglobulinemia ^a	Comum	3	<1 [#]
Distúrbios de nutrição e do metabolismo	Diminuição do apetite	Muito comum	10	<1
	Hiperglicemia	Comum	6	3
	Hipocalcemia		6	1
	Desidratação		2	1 [#]

Transtornos psiquiátricos	Insônia	Muito comum	16	1 [#]
Distúrbios do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica	Muito comum	29	3
	Cefaleia		10	< 1 [#]
	Tontura	Comum	9	< 1 [#]
	Parestesia		9	< 1
	Síncope		3	2 [#]
Distúrbios cardíacos	Fibrilação atrial	Comum	3	1
Distúrbios vasculares	Hipertensão ^a	Comum	9	4
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Tosse ^a	Muito comum	22	< 1 [#]
	Dispneia ^a		18	2
	Edema pulmonar ^a	Comum	1	< 1
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	Muito comum	32	4
	Constipação		28	1
	Náusea		22	1 [#]
	Vômito		13	1 [#]
	Pancreatite ^a	Comum	1	<1
Pele e distúrbios do tecido subcutâneo	Erupção	Muito Comum	12	1 [#]
	Prurido	Comum	6	< 1 [#]
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor nas costas	Muito comum	17	2
	Artralgia		13	1
	Espasmos musculares		12	<1 [#]
	Dor musculoesquelética no peito	Comum	6	< 1 [#]
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Fadiga	Muito comum	23	3
	Edema periférico ^a		23	1
	Pirexia		22	1
	Astenia		19	2
	Calafrio	Comum	8	< 1 [#]
	Reações no local da injeção ^{c,d}		7	0
Danos, envenenamento e complicações no procedimento	Reações relacionadas com a infusão ^b			
	Daratumumabe IV ^e	Muito comum	39	5
	Daratumumabe SC ^d	Comum	8	1

[#] Nenhuma classe 4

^a. Indica um agrupamento de termos.

^b. As reações relacionadas às infusões incluem termos determinados pelos investigadores relacionados com a infusão/injeção de daratumumabe.

^c. As reações no local de injeção incluem termos determinados pelos investigadores relacionados com a injeção de daratumumabe.

^d. Frequência baseada apenas nos estudos de daratumumabe SC (N = 1183).

^e. Frequência baseada apenas nos estudos de daratumumabe IV (N = 2324).

^f. Frequência baseada apenas no estudo MMY3014 (N=351) devido ao início da pandemia durante o estudo.

Nota: com base em 3507 pacientes com mieloma múltiplo e amiloidose AL tratados com daratumumabe IV ou daratumumabe SC.

Em combinação com carfilzomibe e dexametasona

A segurança de **DALINVI® SC** com carfilzomibe e dexametasona (D-Kd) foi avaliada em uma coorte de braço único. Os pacientes receberam **DALINVI® SC** 1800 mg/30000 unidades administradas por via subcutânea uma vez por semana, nas semanas 1 a 8, uma vez a cada 2 semanas durante as semanas 9 a 24, e uma vez a cada 4 semanas a partir da semana 25 até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável (N = 66) em combinação com carfilzomibe e dexametasona. Entre esses pacientes, 77% foram expostos por 6 meses ou mais e 27% foram expostos por mais de um ano.

Reações adversas graves ocorreram em 27% dos pacientes que receberam **DALINVI® SC** em combinação com carfilzomibe e dexametasona.

Reações adversas fatais ocorreram em 3% dos pacientes que receberam **DALINVI® SC** em combinação com carfilzomibe e dexametasona.

A descontinuação permanente de **DALINVI® SC** devido a uma reação adversa ocorreu em 6% dos pacientes que receberam **DALINVI® SC**.

Interrupções na administração devido a uma reação adversa ocorreram em 46% dos pacientes que receberam **DALINVI® SC**.

As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram infecção do trato respiratório superior, fadiga, insônia, hipertensão, diarreia, tosse, dispnéia, cefaleia, pirexia, náusea e edema periférico.

A Tabela 21 resume as reações adversas em pacientes que receberam **DALINVI® SC** com carfilzomibe e dexametasona (D-Kd).

Tabela 21: Reações adversas ($\geq 10\%$) em pacientes que receberam **DALINVI® SC com carfilzomibe e dexametasona (D-Kd)**

Reações Adversas	DALINVI® SC com carfilzomibe e dexametasona (N=66)		
	Frequência Qualquer grau	Incidência (%) Qualquer grau (%) Grau ≥ 3 (%)	
Infecções e infestações			
Infecção do trato respiratório superior ^a	Muito Comum	52	0
Bronquite ^b	Muito Comum	12	2 [#]
Distúrbios gerais e condições no local de administração			
Fadiga ^c	Muito Comum	39	2 [#]
Pirexia	Muito Comum	21	2 [#]
Edema periférico ^d	Muito Comum	20	0
Distúrbios psiquiátricos			
Insônia	Muito Comum	33	6 [#]
Distúrbios vasculares			
Hipertensão ^e	Muito Comum	32	21 [#]
Distúrbios gastrointestinais			
Diarreia	Muito Comum	29	0
Náusea	Muito Comum	21	0
Vômito	Muito Comum	15	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			
Tosse ^f	Muito Comum	24	0
Dispneia ^g	Muito Comum	23	2 [#]
Distúrbios do sistema nervoso			
Dor de cabeça	Muito Comum	23	0
Neuropatia sensorial periférica	Muito Comum	11	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Dor nas costas	Muito Comum	17	2 [#]
Dor musculoesquelética no peito	Muito Comum	11	0

^a A infecção do trato respiratório superior inclui nasofaringite, faringite, infecção do trato respiratório, infecção viral do trato respiratório, rinite, sinusite, amigdalite, infecção do trato respiratório superior, faringite viral e infecção viral do trato respiratório superior.
^b Bronquite inclui bronquite e bronquite viral.
^c A fadiga inclui astenia e fadiga.
^d O edema periférico inclui edema generalizado, edema periférico e inchaço periférico.
^e A hipertensão inclui aumento da pressão arterial e hipertensão.
^f A tosse inclui tosse e tosse produtiva.
^g A dispneia inclui dispneia e dispneia de esforço.
[#] Ocorreram apenas reações adversas de Grau 3.

As reações adversas clinicamente relevantes em $< 10\%$ dos pacientes que receberam **DALINVI® SC** com carfilzomibe e dexametasona (D-Kd) incluem:

- Distúrbios gastrointestinais: dor abdominal, constipação, pancreatite
- Infecção e infestações: pneumonia, gripe, infecção do trato urinário, herpes zoster, sepse
- Distúrbios do metabolismo e nutrição: hiperglicemia, diminuição do apetite, hipocalcemia
- Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos: espasmos musculares, artralgia
- Distúrbios do sistema nervoso: parestesia, tontura, síncope
- Distúrbios gerais e alterações no local de administração: reação no local de injeção, reações à perfusão, arrepios
- Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos: erupção cutânea, prurido

- Distúrbios cardíacos: insuficiência cardíaca
- Distúrbios vasculares: hipotensão

Reações relacionadas à infusão

Nos estudos clínicos (monoterapia e terapias combinadas; n = 1249) com a formulação subcutânea de **DALINVI® SC**, a incidência de reação relacionada à infusão de qualquer grau foi de 7,6% com a primeira injeção de **DALINVI® SC** (1800 mg, Semana 1), 0,3% com a injeção da Semana 2 e 1,0% com as injeções posteriores. RRI de Grau 3 e 4 foram observadas em 0,7% e 0,1% dos pacientes, respectivamente.

Os sinais e sintomas das RRI podem incluir sintomas respiratórios, como congestão nasal, tosse, irritação na garganta, rinite alérgica, chiado no peito, além de pirexia, dor no peito, prurido, calafrios, vômitos, náusea e hipotensão. Ocorreram reações graves, incluindo broncoespasmo, hipóxia, dispneia, hipertensão e taquicardia (vide “Advertências e Precauções”).

Reações no local de injeção (RLIs)

Nos estudos clínicos (n = 1249) com a formulação subcutânea de **DALINVI® SC**, a incidência de reação no local da injeção de qualquer grau foi de 6,6%. Não houve RLIs de Grau 3 ou 4. As RLIs mais comuns (> 1%) foi eritema.

Infecções

Nos pacientes com mieloma múltiplo que receberam daratumumabe em monoterapia, a incidência geral de infecções foi semelhante entre a formulação subcutânea de **DALINVI® SC** (52,9%) e os grupos de daratumumabe IV (50,0%). Infecções de Grau 3 ou 4 também ocorreram em frequências semelhantes entre a formulação subcutânea de **DALINVI® SC** (11,7%) e o daratumumabe IV (14,3%). A maioria das infecções foi manejada e raramente levou à interrupção do tratamento. A pneumonia foi a infecção de Grau 3 ou 4 mais comumente relatada nos estudos. Em estudos ativo-controlados, a interrupção do tratamento devido a infecções ocorreu em 1-4% dos pacientes. As infecções fatais foram principalmente devido a pneumonia e sepse.

Nos pacientes com mieloma múltiplo que receberam terapia combinada intravenosa com daratumumabe, as seguintes infecções de foram relatadas:

- Infecções de Grau 3 e 4:
 - Estudos de pacientes recidivados/refratários: D-Vd: 21%, Vd: 19%; D-Rd: 28%, Rd: 23%; D-Kd^a: 36%; Kd^a: 27%; D-Kd^b: 21%.
 - ^a onde carfilzomibe 20/56 mg/m² foi administrado duas vezes por semana
 - ^b onde carfilzomibe 20/70 mg / m² foi administrado uma vez por semana.
 - Estudos de pacientes recém-diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%; D-Rd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.
- Infecções de Grau 5 (fatais):
 - Estudos de pacientes recidivados/refratários: D-Vd: 1%; Vd: 2%; D-Rd: 2%; Rd: 1%; D-Kd^a: 5%, Kd^a: 3%; D-Kd^b: 0%.
 - ^a onde carfilzomibe 20/56 mg/m² foi administrado duas vezes por semana;
 - ^b onde carfilzomibe 20/70 mg / m² foi administrado uma vez por semana.
 - Estudos de pacientes recém-diagnosticados: D-VMP: 1%; VMP: 1%; D-Rd: 2%; Rd: 2%; D-VTd: 0%; VTd: 0%.

Em pacientes com mieloma múltiplo recebendo terapia combinada com **DALINVI® SC**, as seguintes foram reportadas:

- Infecções de Grau 3 ou 4: D-Pd: 28%, Pd: 23%; D-VRd: 35%, VRd: 27%
- Infecções de Grau 5 (fatais): D-Pd: 5%, Pd: 3%; D-VRd: 2%, VRd: 3%

Em pacientes com amiloidose AL recém-diagnosticados recebendo terapia combinada com **DALINVI® SC**, as seguintes foram reportadas:

- Infecções de Grau 3 ou 4: D-VCd: 17%, VCd:10%;
- Infecções de Grau 5 (Fatais): D-VCd: 1%, VCd: 1%

Distúrbios cardíacos e cardiomiopatia relacionada à amiloidose AL

A maioria dos pacientes no AMY3001 tinha cardiomiopatia relacionada à amiloidose AL no início do estudo (D-VCd 72% vs. VCd 71%). Doenças cardíacas de Grau 3 ou 4 ocorreram em 11% dos pacientes com D-VCd em comparação com 10% dos pacientes com VCd, enquanto as doenças cardíacas graves ocorreram em 16% vs. 13% dos pacientes com D-VCd e VCd, respectivamente. Doenças cardíacas graves, ocorrendo em $\geq 2\%$ dos pacientes, incluíram insuficiência cardíaca (D-VCd 6,2% vs. VCd 4,3%), parada cardíaca (D-VCd 3,6% vs. VCd 1,6%) e fibrilação atrial (D-VCd 2,1% vs. VCd 1,1%). Todos os pacientes D-VCd que apresentaram distúrbios cardíacos graves ou fatais tinham cardiomiopatia relacionada à amiloidose AL no início do estudo. A duração mediana mais longa do tratamento no braço D-VCd em comparação com o braço VCd (9,6 meses vs. 5,3 meses, respectivamente) deve ser levada em consideração ao comparar a frequência de doenças cardíacas entre os dois grupos de tratamento. Taxas de incidência ajustadas à exposição (número de pacientes com o evento por 100 pacientes-meses em risco) de distúrbios cardíacos gerais de Grau 3 ou 4 (1,2 vs. 2,3), insuficiência cardíaca (0,5 vs. 0,6), parada cardíaca (0,1 vs. 0,0) e fibrilação atrial (0,2 vs. 0,1) foram comparáveis no braço D-VCd vs. no braço VCd, respectivamente.

Com uma mediana de acompanhamento de 11,4 meses, as mortes gerais (D-VCd 14% vs. VCd 15%) no Estudo AMY3001 foram principalmente devido à cardiomiopatia relacionada à amiloidose AL em ambos os braços de tratamento.

Idosos (65 anos ou mais)

Dos 4107 pacientes que receberam daratumumabe (n = 1291 SC; n = 2816 IV) na dose recomendada, 37% tinham entre 65 a 75 anos de idade e 14% tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças gerais na eficácia com base na idade. A incidência de reações adversas graves foi maior em pacientes mais velhos do que em pacientes mais jovens (vide “Reações Adversas” e “Resultados de Eficácia”). Entre os pacientes com mieloma múltiplo recidivado e refratário (n = 2042), as reações adversas graves mais comuns que ocorreram com maior frequência em idosos (≥ 65 anos de idade) foram pneumonia e sepse. Entre os pacientes com mieloma múltiplo recém diagnosticados que são inelegíveis para transplante autólogo de células-tronco (n = 777), a reação adversa grave mais comum que ocorreu com maior frequência em idosos (≥ 75 anos de idade) foi pneumonia. Entre os pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo que são elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco (n=351), a reação adversa grave mais comum que ocorreu mais frequentemente em idosos (≥ 65 anos de idade) foi pneumonia. Entre os pacientes recém-diagnosticados com amiloidose AL (n = 193), a reação adversa grave mais comum que ocorreu com maior frequência em idosos (≥ 65 anos de idade) foi a pneumonia.

Reativação do vírus Herpes Zoster

A profilaxia para a reativação do vírus Herpes Zoster foi recomendada para pacientes em alguns estudos clínicos de **DALINVI® SC**. Em estudos de monoterapia, a Herpes Zoster foi relatada em 3% dos pacientes. No estudo com terapia combinada, a incidência de Herpes Zoster variou de 2 a 5% entre os regimes em pacientes recebendo **DALINVI® SC**.

Imunogenicidade

Como todo tratamento com proteínas, há um potencial para imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia de ensaio, manipulação da amostra, tempo de coleta da amostra, medicações concomitantes e doença subjacente. Por estes motivos, a comparação da incidência de anticorpos contra o daratumumabe nos estudos descritos abaixo, com a incidência de anticorpos em outros estudos ou com outros produtos, pode ser enganosa.

Em pacientes com mieloma múltiplo e amiloidose AL tratados com **DALINVI® SC** em ensaios clínicos de monoterapia e em combinação, menos de 1% dos pacientes desenvolveram anticorpos anti-daratumumabe emergentes do tratamento. No entanto, a incidência do desenvolvimento de anticorpos pode não ter sido determinada com segurança porque os ensaios que foram utilizados apresentam limitações na detecção de anticorpos anti-daratumumabe na presença de altas concentrações de daratumumabe.

Em pacientes com mieloma múltiplo e amiloidose AL, foram desenvolvidos anticorpos anti-rHuPH20 emergentes do tratamento em 7,3% (55/750) dos pacientes que receberam **DALINVI® SC** em estudos clínicos de monoterapia e em combinação. Os anticorpos anti-rHuPH20 não parecem ter impacto nas exposições ao daratumumabe. Nenhum dos pacientes que testaram positivo para anticorpos anti-rHuPH20 testaram positivo para anticorpos neutralizantes.

Dados de pós-comercialização

Além do exposto, as reações adversas identificadas durante a experiência pós-comercialização com daratumumabe estão incluídas na tabela 22. As frequências são fornecidas de acordo com a seguinte convenção:

Muito comum	$\geq 1/10$
Comum	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Pouco comum	$\geq 1/1000$ a $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
Muito raro	$< 1/10000$, incluindo casos isolados
Desconhecido	a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

Na Tabela 22, as reações adversas são apresentadas por categoria de frequência com base em taxas de notificação espontânea, bem como categoria de frequência com base na incidência precisa em um ensaio clínico, quando conhecidas.

Tabela 22: Reações adversas pós-comercialização identificadas com daratumumabe

Classe de sistema/Órgãos Reação adversa	Categoria de frequência baseada na Taxa de Relatórios notificação Espontâneos	Categoria de frequência baseada na Incidência em Estudo clínico
Distúrbios do sistema imunológico Reação anafilática	Raro	Desconhecido

Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova via de administração, nova formulação e nova indicação terapêutica no país, e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Não houve experiência de superdosagem em estudos clínicos com a formulação subcutânea de **DALINVI® SC**.

Tratamento

Não há um antídoto específico conhecido para a superdose de **DALINVI® SC**. No evento de uma superdose, o paciente deve ser monitorado quanto aos sinais ou sintomas de efeitos adversos e um tratamento apropriado deve ser instituído imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.3414

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino - CRF/SP n° 57.310

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2.041 – São Paulo – SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Cilag A.G. - Schaffhausen - Suíça

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos – SP - CNPJ 51.780.468/0002-68



®Marca registrada

USO RESTRITO EM HOSPITAIS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 09/09/2024.



CCDS 2311

VPS TV 9.0

HISTÓRICO DE BULAS										
Dados da submissão eletrônica				Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Produto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Dalivi SC (daratumumabe)	26/08/2020	2879336/20-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/10/2019 (demais mudanças) 16/07/2020 (Alteração de Posologia)	2650188/19-1 2650190/19-2 2650192/19-9 2650196/19-1 2650200/19-3 2650245/19-3 2650309/19-3 2320200/20-9	1533 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Concentração 1948 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão da Via de Administração 10379 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração maior de excipiente do produto terminado 10383 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração maior do processo de produção do(s) princípio(s) ativo(s) 1519 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial 10373 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Princípio Ativo 10388 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração moderada do processo de fabricação do produto a granel 1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	24/08/2020	Bula inicial	VP TV 1.0/VPS TV 1.0	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML
Dalivi SC (daratumumabe)	26/08/2020	2879336/20-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/08/2020	2879336/20-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/08/2020	VP: 5 e 8 VPS: 5, 7, 8 e 9	VP TV 1.0/VPS TV 1.0	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML
Dalivi SC (daratumumabe)	12/08/2020	4346296/20-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/09/2020	3170460/20-3	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	30/11/2020	VP: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8 VPS: 1, 2, 3, 5, 6, 8 e 9	VP TV 2.0/VPS TV 2.0	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML
Dalivi SC (daratumumabe)	12/08/2020	4346296/20-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/08/2020	4346296/20-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/08/2020	VP: 8 VPS: 9	VP TV 2.0/VPS TV 2.0	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML
Dalivi SC (daratumumabe)	11/06/2021	2265783/21-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/06/2021	2265783/21-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/06/2021	VP: 8 VPS: 2, 9	VP TV 3.0/VPS TV 3.0	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML
Dalivi SC (daratumumabe)	18/05/2022	2828517/22-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/12/2020	4432952/20-1	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	25/04/2022	VP: 1, 8 VPS: 1, 2, 3, 5, 6, 8, 9	VP TV 4.0/VPS TV 4.0	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML
Dalivi SC (daratumumabe)	18/05/2022	2828517/22-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/05/2022	2828517/22-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/05/2022	VP: 8 VPS: 2, 5, 9	VP TV 4.0/VPS TV 4.0	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML
Dalivi SC (daratumumabe)	28/06/2022	4352478/22-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/06/2022	4352478/22-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/06/2022	VP: - VPS: 2, 9	VP TV 5.0/VPS TV 5.0	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML
Dalivi SC (daratumumabe)	09/08/2022	4524599/22-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/03/2021	0968678/21-9	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	18/07/2022	VP: 1, 4, 6 VPS: 1, 2, 3, 5, 8, 9	VP TV 6.0/VPS TV 6.0	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML
Dalivi SC (daratumumabe)	10/11/2022	4929536/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/07/2022	4442997/22-5	PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	31/10/2022	VP: - VPS: 7	VP TV 7.0/VPS TV 7.0	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML
Dalivi SC (daratumumabe)	10/11/2022	4929536/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/07/2022	4468570/22-0	PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído - Moderada	31/10/2022	VP: 5 VPS: 7 e 8	VP TV 7.0/VPS TV 7.0	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML
Dalivi SC (daratumumabe)	03/09/2024	1212282/24-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/09/2024	1212282/24-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/09/2024	VP: - VPS: 2	VPTV8.0/VPSTV8.0	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML
Dalivi SC (daratumumabe)	10/09/2024	1247131/24-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/02/2024	254349/24-4	4162 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	09/09/2024	VP: 1, 8 VPS: 1, 2, 3, 8, 9	VPTV9.0/VPSTV9.0	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML

DALINVI[®]
(daratumumabe)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.
Solução para diluição para infusão
20 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dalinvi®

daratumumabe

solução para diluição para infusão

APRESENTAÇÃO

Solução para diluição para infusão de 20 mg/mL de daratumumabe em embalagem com 1 frasco-ampola de 5 mL ou 1 frasco-ampola de 20 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 100 mg de daratumumabe em 5,0 mL de solução.

Excipientes: ácido acético glacial, manitol, polissorbato 20, acetato de sódio tri-hidratado, cloreto de sódio e água para injetáveis.

Cada frasco-ampola contém 400 mg de daratumumabe em 20,0 mL de solução.

Excipientes: ácido acético glacial, manitol, polissorbato 20, acetato de sódio tri-hidratado, cloreto de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DALINVI® é indicado:

- em combinação com bortezomibe, talidomida e dexametasona para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco.
- em combinação com lenalidomida e dexametasona ou com bortezomibe, melfalana e prednisona para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo que são inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco.
- em combinação com lenalidomida e dexametasona ou bortezomibe e dexametasona, para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos um tratamento prévio.
- em combinação com carfilzomibe e dexametasona, para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo que receberam de um a três tratamentos prévios.
- em monoterapia, para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos três linhas de tratamento prévio, incluindo um inibidor de proteassoma (IP) e um agente imunomodulador, ou que foram duplamente refratários a um IP e um agente imunomodulador.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Mieloma Múltiplo recém-diagnosticado

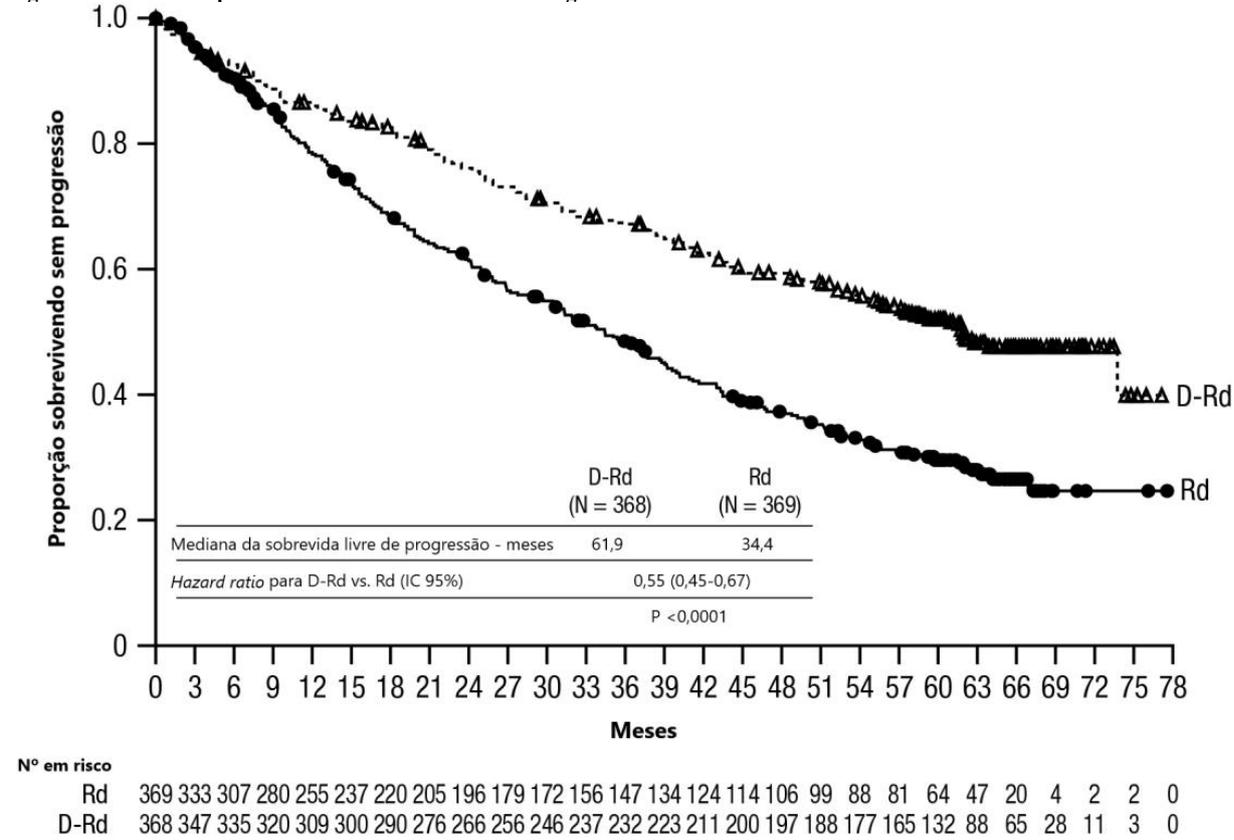
Terapia de combinação com lenalidomida e dexametasona (Rd) para pacientes ineligíveis ao transplante autólogo de células-tronco

O estudo clínico MMY3008, um estudo aberto, randomizado, controlado por ativo, de Fase 3, comparou o tratamento de **DALINVI**[®] 16 mg/kg em combinação com lenalidomida e baixa dose de dexametasona (DRd) ao tratamento com lenalidomida e baixa dose de dexametasona (Rd) em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados. Lenalidomida [25 mg uma vez ao dia, via oral, dos Dias 1 ao 21 em ciclos repetidos de 28 dias (4 semanas)] foi administrada com baixas doses de dexametasona oral ou intravenosa 40 mg por semana [ou uma dose reduzida de 20 mg por semana para pacientes acima de 75 anos ou com índice de massa corpórea (IMC) menor que 18,5]. Nos dias de infusão de **DALINVI**[®] a dose de dexametasona foi administrada como uma medicação pré-infusão. Ajustes de dose para lenalidomida e dexametasona foram aplicadas de acordo com as informações de prescrição dos fabricantes destes medicamentos. O tratamento foi continuado em ambos os braços até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 737 pacientes foram randomizados: 368 no braço DRd e 369 no braço Rd. As características demográficas e da doença foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento. A idade mediana foi 73 (variação: 45-90) anos, com 44% dos pacientes ≥ 75 anos de idade. A maioria era branca (92%), do sexo masculino (52%), 34% dos pacientes tinham *performance status* de acordo com o Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0,50% dos pacientes tinham ECOG de 1 e 17% tinham um ECOG ≥ 2. Vinte e sete por cento tinham estágio ISS I, 43% tinham estágio ISS II e 29% tinham estágio ISS III da doença. A eficácia foi avaliada através da sobrevida livre de progressão (SLP) com base no critério do Grupo Internacional de Trabalho em Mieloma (IMWG) e sobrevida global (SG).

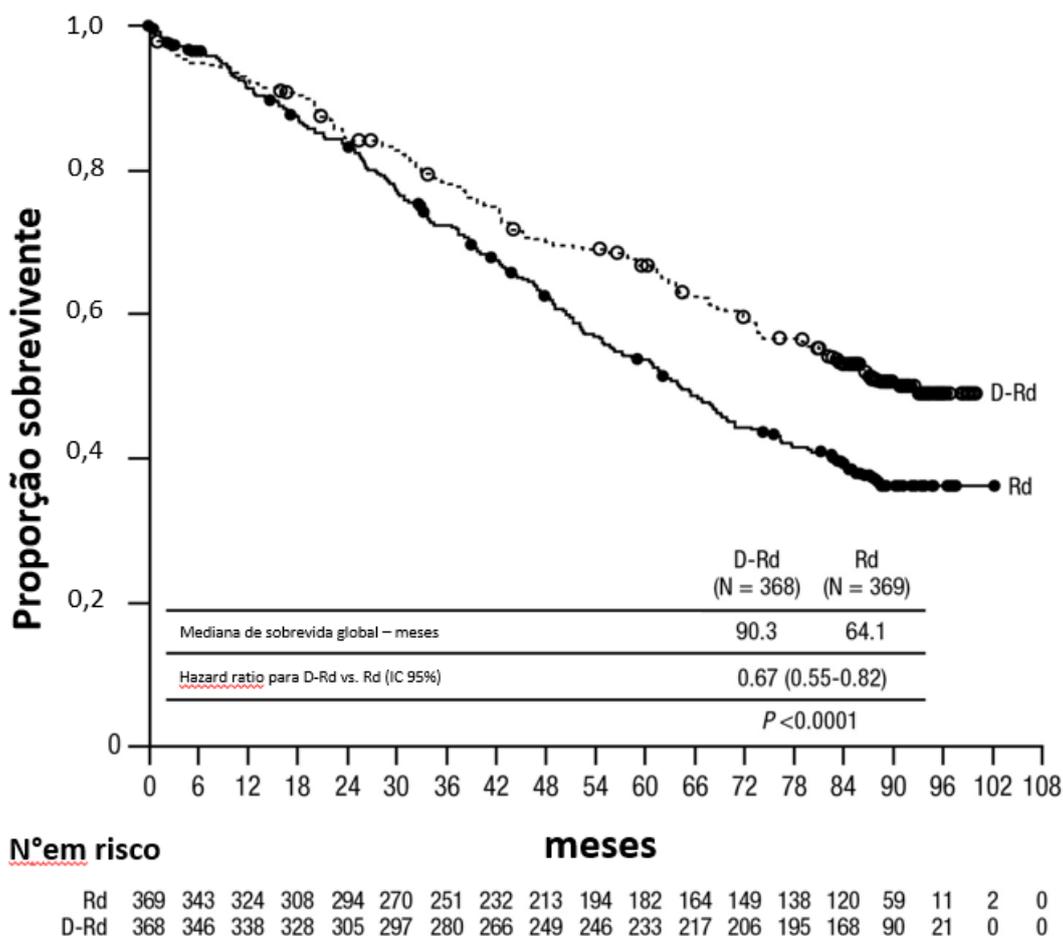
Com uma mediana de acompanhamento de 28 meses, a análise primária da SLP no estudo MMY3008 demonstrou uma melhora no braço DRd quando comparado ao braço Rd; a mediana da SLP não foi alcançada no braço DRd e foi de 31,9 meses no braço Rd (*hazard ratio* [HR] = 0,56; IC 95%: 0,43-0,73; p < 0,0001), representando uma redução de 44% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com DRd. Resultados de uma análise atualizada da SLP após uma mediana de acompanhamento de 64 meses continuaram demonstrando uma melhora na SLP para pacientes no braço DRd quando comparado ao braço Rd. A mediana da SLP foi de 61,9 meses no braço DRd e foi de 34,4 meses no braço Rd (HR = 0,55; IC 95%: 0,45-0,67; p < 0,0001), representando uma redução de 45% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com DRd.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida Livre de Progressão no Estudo MMY3008



Após uma mediana de acompanhamento de 56 meses, o braço DRd mostrou uma vantagem na SG sobre o braço Rd (HR=0,68; IC 95%: 0,53-0,86; p=0,0013), representando uma redução de 32% no risco de morte em pacientes tratados no braço DRd. Após uma mediana de acompanhamento de 89 meses, a mediana da SG foi 90,3 meses (IC 95%: 80,8, NE) no braço DRd e 64,1 meses (IC 95%: 56-70,8) no braço Rd. A taxa de sobrevivência em 84 meses foi de 53% (IC 95%: 48-58) no braço DRd e de 39% (IC 95%: 34-45) no braço Rd.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier da SG no Estudo MMY3008



Resultados adicionais de eficácia do Estudo MMY3008 são apresentados na tabela abaixo.

Tabela 1: Resultados de eficácia adicionais do Estudo MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Resposta global (RCr+RC+RPMB+RP); n(%)	342 (92,9)	300 (81,3)
Valor de p ^b	<0,0001	
Resposta completa rigorosa (RCr) n(%)	112 (30,4)	46 (12,5)
Resposta completa (RC) n(%)	63 (17,1)	46 (12,5)
Resposta parcial muito boa (RPMB) n(%)	117 (31,8)	104 (28,2)
Resposta parcial (RP) n(%)	50 (13,6)	104 (28,2)
RC ou melhor (RCr + RC)	175 (47,6)	92 (24,9)
Valor de p ^b	< 0,0001	
RPMB ou melhor (RCr + RC + RPMB)	292 (79,3)	196 (53,1)
Valor de p ^b	< 0,0001	
Taxa de DRM negativa ^{a, c} n(%)	89 (24,2)	27 (7,3)
IC 95%	(19,9 - 28,9)	(4,9 - 10,5)

Odds ratio (IC 95%) ^d	4,04 (2,55 - 6,39)	
Valor de p ^e	< 0,0001	

DRd = daratumumabe-lenalidomida-dexametasona; Rd = lenalidomida-dexametasona; DRM= doença residual mínima; IC = intervalo de confiança.

^a Baseado na população com intenção de tratar

^b Valor de p a partir do teste Qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^c Baseado no limite de 10^{-5} .

^d É utilizada uma estimativa de Mantel-Haenszel do *odds ratio* comum para tabelas não estratificadas. Um *odds ratio* > 1 indica um vantagem para DRd.

^e Valor de p calculado a partir do teste exato de Fisher

Nos respondedores, a mediana do tempo de resposta foi de 1,05 meses (variação: 0,2 a 12,1 meses) no grupo com DRd e 1,05 meses (variação: 0,3 a 15,3 meses) no grupo com Rd. A duração mediana da resposta não foi alcançada no grupo com DRd e foi de 34,7 meses (IC 95%: 30,8 - não estimável) no grupo com Rd.

Terapia de combinação com bortezomibe, melfalana e prednisona (VMP) para pacientes ineligíveis ao transplante autólogo de células-tronco

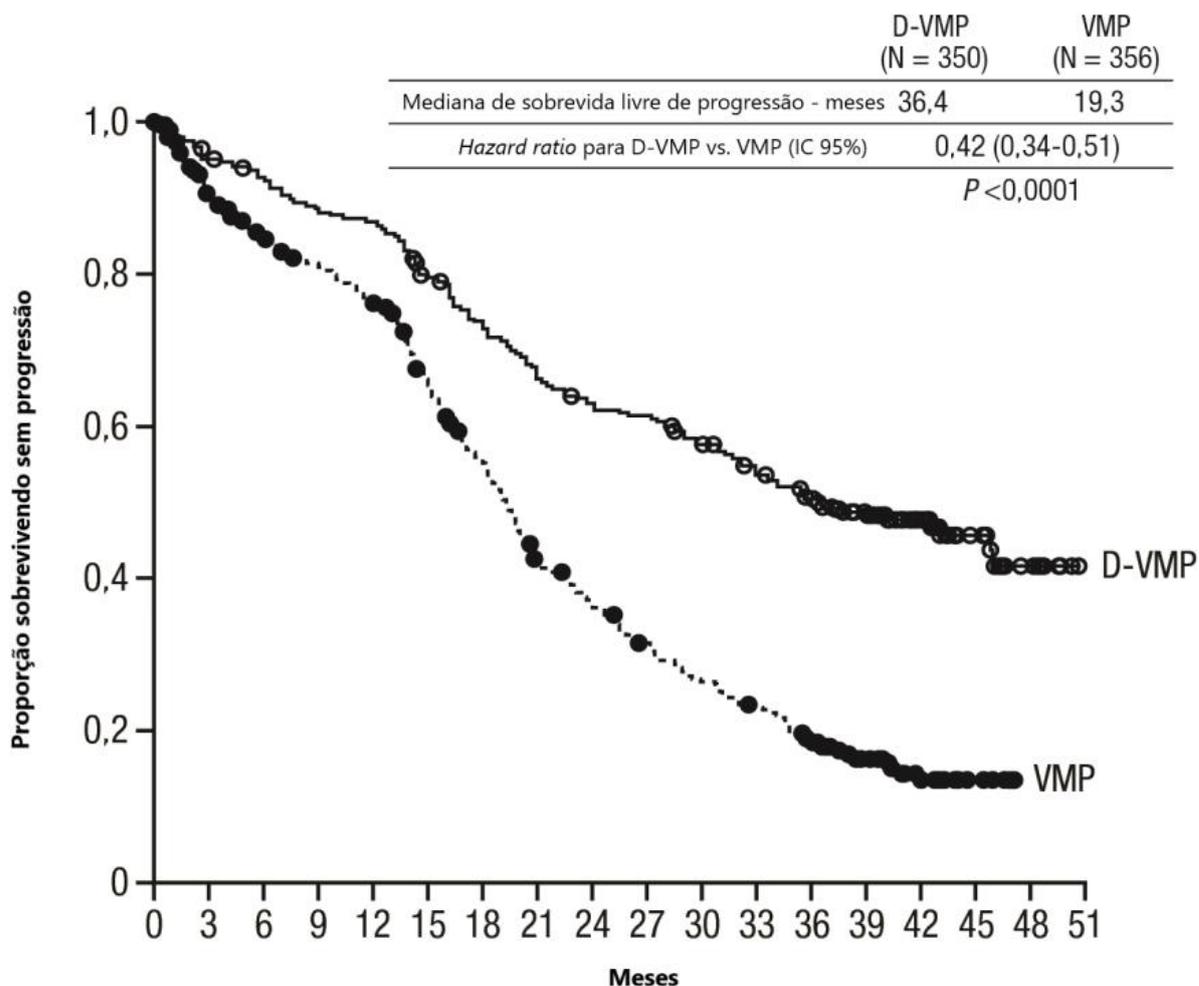
O estudo clínico MMY3007, um estudo aberto, randomizado, controlado por ativo, de Fase 3, comparou o tratamento com **DALINVI**[®] em combinação com bortezomibe, melfalana e prednisona (D-VMP) ao tratamento com VMP em pacientes com mieloma múltiplo recém diagnosticado. **DALINVI**[®] foi administrado na dose de 16 mg/kg IV, uma vez por semana no ciclo 1 (total de 6 doses), em seguida, a cada 3 semanas do ciclo 2 a 9 (total de 16 doses) e, em seguida, a cada 4 semanas, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O bortezomibe foi administrado através de injeção subcutânea a uma dose de 1,3 mg/m² de área de superfície corporal duas vezes por semana, nas semanas 1, 2, 4 e 5 no primeiro ciclo de 6 semanas (ciclo 1; 8 doses), seguido de uma vez por semana, nas semanas 1, 2, 4 e 5 por mais 8 ciclos de 6 semanas (ciclos 2-9; 4 doses por ciclo). A melfalana na dose de 9 mg/m² e prednisona 60 mg/m² foram administrados oralmente nos dias 1 a 4 de cada um dos 9 ciclos de 6 semanas (ciclos 1-9). No braço de D-VMP, em todas as infusões de **DALINVI**[®], a dexametasona foi administrada como pré-medicação. Nos dias em que a administração de prednisona coincidia com **DALINVI**[®] (dia 1 do ciclo), a prednisona foi substituída por dexametasona.

Um total de 706 pacientes foram randomizados, sendo 350 pacientes no braço D-VMP e 356 no braço VMP. As características basais demográficas e da doença eram semelhantes entre os dois grupos de tratamento. A mediana de idade dos pacientes foi de 71 anos (variação de 40 a 93 anos), com 30% dos pacientes ≥ 75 anos de idade. A maioria era branca (85%), do sexo feminino (54%), 25% dos pacientes tinham *performance status* de acordo com o ECOG de 0, 50% dos pacientes tinham ECOG de 1 e 25% tinham um ECOG de 2.

Os pacientes tinham mieloma do tipo IgG/IgA/cadeia leve em uma proporção de 64%/22%/10%, respectivamente, 19% tinham estágio ISS I, 42% tinham estágio ISS II e 38% tinham estágio ISS III da doença. A eficácia foi avaliada pela SLP e sobrevida global (SG) com base no critério do IMWG.

Com uma mediana de acompanhamento de 16,5 meses, a análise primária da SLP no estudo MMY3007 demonstrou uma melhora no braço D-VMP em comparação ao braço VMP; a mediana de sobrevida livre de progressão não foi alcançada no braço D-VMP e foi de 18,1 meses no braço VMP (*hazard ratio* [HR]=0,5; IC 95%: 0,38-0,65, valor de p < 0,0001), representando uma redução de 50% no risco de progressão da doença ou morte para os pacientes tratados com D-VMP. Resultados de uma análise atualizada da SLP, após uma mediana de acompanhamento de 40 meses, pacientes no braço D-VMP continuaram a demonstrar uma melhora na SLP comparado com o braço VMP. A mediana de SLP foi 36,4 meses no braço D-VMP e 19,3 meses no braço VMP (HR=0,42; IC 95%: 0,34-0,51, valor de p < 0,0001), representando uma redução de 58% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com D-VMP.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida Livre de Progressão no Estudo MMY3007

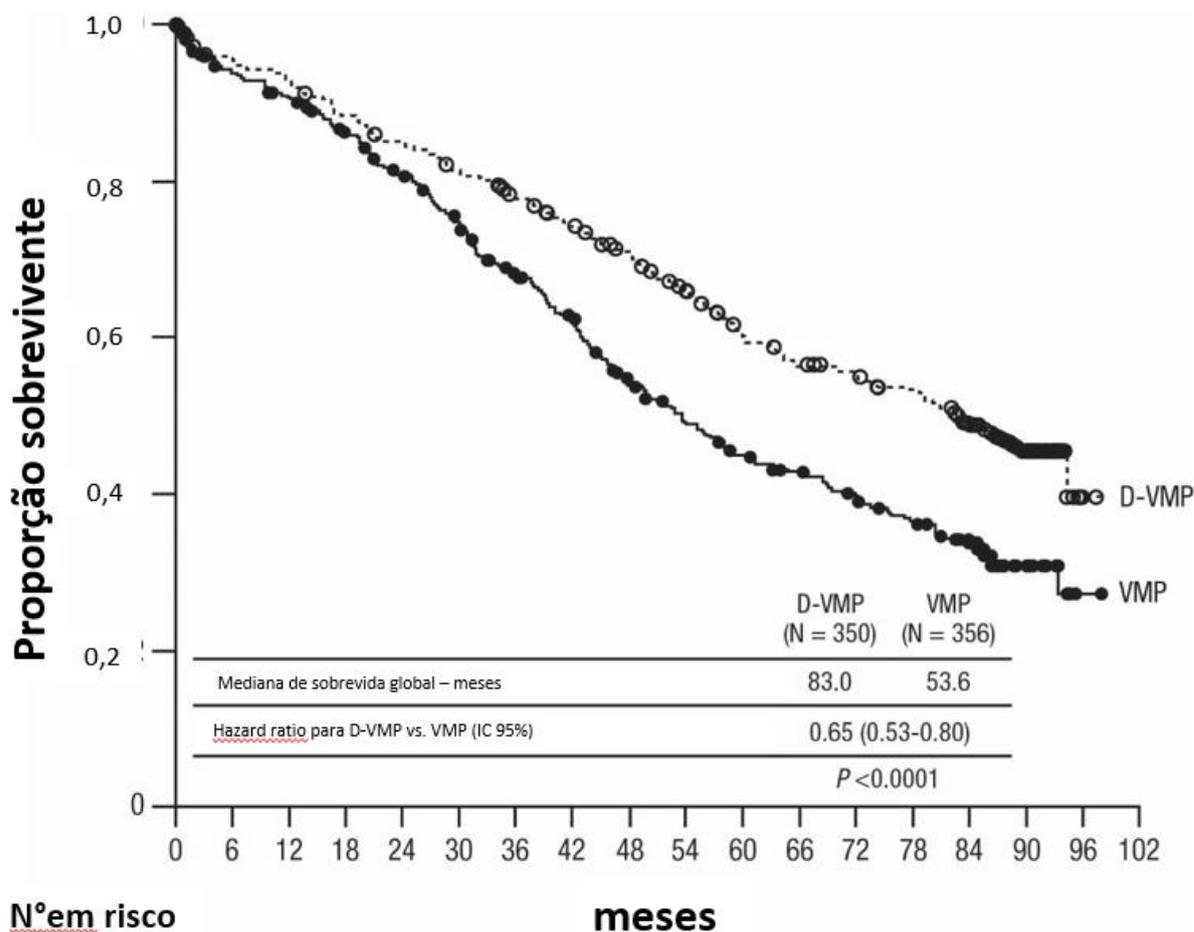


Nº em risco

VMP	356	304	278	263	246	207	171	128	110	93	78	67	51	29	15	7	0	0
D-VMP	350	322	312	298	292	265	243	220	207	202	188	173	160	113	63	26	9	0

Após uma mediana de acompanhamento de 40 meses, D-VMP demonstrou benefício significativo a respeito da SG contra o braço VMP (HR=0,60; IC 95%: 0,46-0,80, valor de p=0,0003), representando 40% de redução no risco de morte em pacientes tratados no braço D-VMP. Após uma mediana de acompanhamento de 87 meses, a mediana da SG foi 83 meses (IC 95%: 72,5, NE) no braço D-VMP e 53,6 meses (IC 95%: 46,3-60,9) no braço VMP.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida Global no Estudo MMY3007



N°em risco	meses																	
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102
VMP	356	323	311	291	268	242	217	197	167	148	133	124	113	102	79	27	1	0
D-VMP	350	327	318	301	288	275	258	244	227	205	183	171	164	154	128	42	1	0

Os resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3007 são apresentados na Tabela 2, a seguir:

Tabela 2: Resultados de eficácia adicionais do Estudo MMY3007

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Resposta global (RCr+RC+RPMB+RP) ^a ; n(%)	318 (90,9)	263 (73,9)
Valor de p ^b	< 0,0001	
Resposta completa rigorosa (RCr) n(%)	63 (18,0)	25 (7,0)
Resposta completa (RC) n(%)	86 (24,6)	62 (17,4)
Resposta parcial muito boa (RPMB) n(%)	100 (28,6)	90 (25,3)
Resposta parcial (RP) n(%)	69 (19,7)	86 (24,2)
Taxa de DRM negativa ^{a,c} n(%)	78 (22,3)	22 (6,2)
IC 95% (%)	(18,0 - 27,0)	(3,9 - 9,2)
Odds ratio (IC 95%) ^d	4,36 (2,64 - 7,21)	
Valor de p ^d	< 0,0001	
Taxa de DRM negativa em pacientes com resposta completa ou melhor ^c n(%)	74 (49,7)	22 (25,3)
IC 95% (%)	(41,4 - 58,0)	(16,6 - 35,7)

D-VMP = daratumumabe-bortezomibe-melfalana-prednisona; VMP = bortezomibe-melfalana-prednisona; DRM=doença residual mínima; IC = intervalo de confiança.

^a Baseado na população com intenção de tratar

^b Valor de p a partir do teste Qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^c Baseado no limiar de 10^{-5} .

^d É utilizada uma estimativa de Mantel-Haenszel do *odds ratio* comum para tabelas estratificadas. Um *odds ratio* > 1 indica um vantagem para D-VMP.

^e Valor de p calculado a partir do teste exato de Fisher

Nos respondedores, o tempo mediano para resposta foi de 0,79 meses (intervalo: 0,4 a 15,5 meses) no grupo D-VMP e 0,82 meses (intervalo: 0,7 a 12,6 meses) no grupo VMP. A mediana de duração da resposta não foi alcançada no grupo D-VMP e foi de 21,3 meses (intervalo: 18,4; não estimável) no grupo VMP.

Terapia de combinação com bortezomibe, talidomida e dexametasona para pacientes elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco (TACT)

O estudo clínico MMY3006, um estudo aberto, randomizado, controlado por ativo, de Fase 3, comparou o tratamento nas fases de indução e consolidação com **DALINVI**[®] 16 mg/kg em combinação com bortezomibe, talidomida e dexametasona (DVTd) ao tratamento com bortezomibe, talidomida e dexametasona (VTd) em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado e elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco (TACT). A fase de consolidação do tratamento começou no mínimo 30 dias após o TACT, quando o paciente tinha se recuperado o suficiente e a pega da medula óssea estava completa.

O bortezomibe foi administrado via injeção subcutânea (SC) ou intravenosa (IV) na dose de 1,3 mg/m² de área de superfície corporal duas vezes por semana durante duas semanas (Dias 1, 4, 8 e 11) de ciclos repetidos de 28 dias (4 semanas) do tratamento de indução (Ciclos 1 a 4) e por dois ciclos de consolidação (Ciclos 5 e 6), após o transplante autólogo de células-tronco (TACT), realizado após o Ciclo 4. A talidomida foi administrada via oral 100 mg diariamente durante os 6 ciclos de bortezomibe. A dexametasona (via oral ou intravenosa) foi administrada 40 mg nos Dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 nos ciclos 1 e 2, e a 40 mg nos Dias 1 e 2 e 20 mg nos dias subsequentes (Dias 8, 9, 15 e 16) nos ciclos 3 e 4. A dexametaxona 20 mg foi administrada nos Dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16 nos ciclos 5 e 6. Nos dias de infusão de **DALINVI**[®], a dose de dexametasona foi administrada via intravenosa como uma medicação pré-infusão. Ajustes de dose de bortezomibe, talidomida e dexametasona foram aplicados de acordo com as informações de prescrição dos fabricantes dos medicamentos.

Um total de 1085 pacientes foram randomizados: 543 no braço de DVTd e 542 no braço de VTd. As características demográficas e da doença foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento. A idade mediana foi 58 (variação: 22 a 65 anos). A maioria era do sexo masculino (59%), 48% dos pacientes tinham performance status de acordo com o ECOG de 0, 42% dos pacientes tinham ECOG de 1 e 10% dos pacientes tinham ECOG de 2. 40% tinham estágio ISS I, 45% tinham estágio ISS II e 15% tinham estágio ISS III da doença.

Eficácia foi avaliada através da taxa de resposta completa rigorosa (RCr) no Dia 100 após o transplante.

Tabela 3: Resultados de eficácia do Estudo MMY3006^a

	DVTd (n=543)	VTd (n=542)	Valor de p ^b
Avaliação da resposta no Dia 100 após transplante			
Resposta completa rigorosa (RCr)	157 (28,9)	110 (20,3)	0,0010
RC ou melhor (RCr + RC)	211 (38,9)	141 (26,0)	<0,0001
Resposta parcial muito boa ou melhor (RCr + RC + RPMB)	453 (83,4)	423 (78,0)	
Taxa de resposta geral (RCr + RC + RPMB + RP)	503 (92,6)	487 (89,9)	
Taxa de DRM negativa ^c n(%)	346 (63,7)	236 (43,5)	<0,0001
IC 95% (%)	(59,5 - 67,8)	(39,3 - 47,8)	
<i>Odds ratio</i> (IC 95%) ^d	2,27 (1,78 - 2,90)		
Taxa de DRM negativa ^c n(%)	183 (33,7)	108 (19,9)	<0,0001
IC 95% (%)	(29,7 - 37,9)	(16,6 - 23,5)	
<i>Odds ratio</i> (IC 95%) ^d	2,06 (1,56 - 2,72)		

D-VTd=daratumumabe-bortezomibe-talidomida-dexametasona; VTd=bortezomibe-talidomida-dexametasona; DRM=doença residual mínima; IC=intervalo de confiança;

^a Baseado na População com intenção de tratar;

^b Valor de p a partir do teste Qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel;

^c Baseado no limite de 10^{-5}

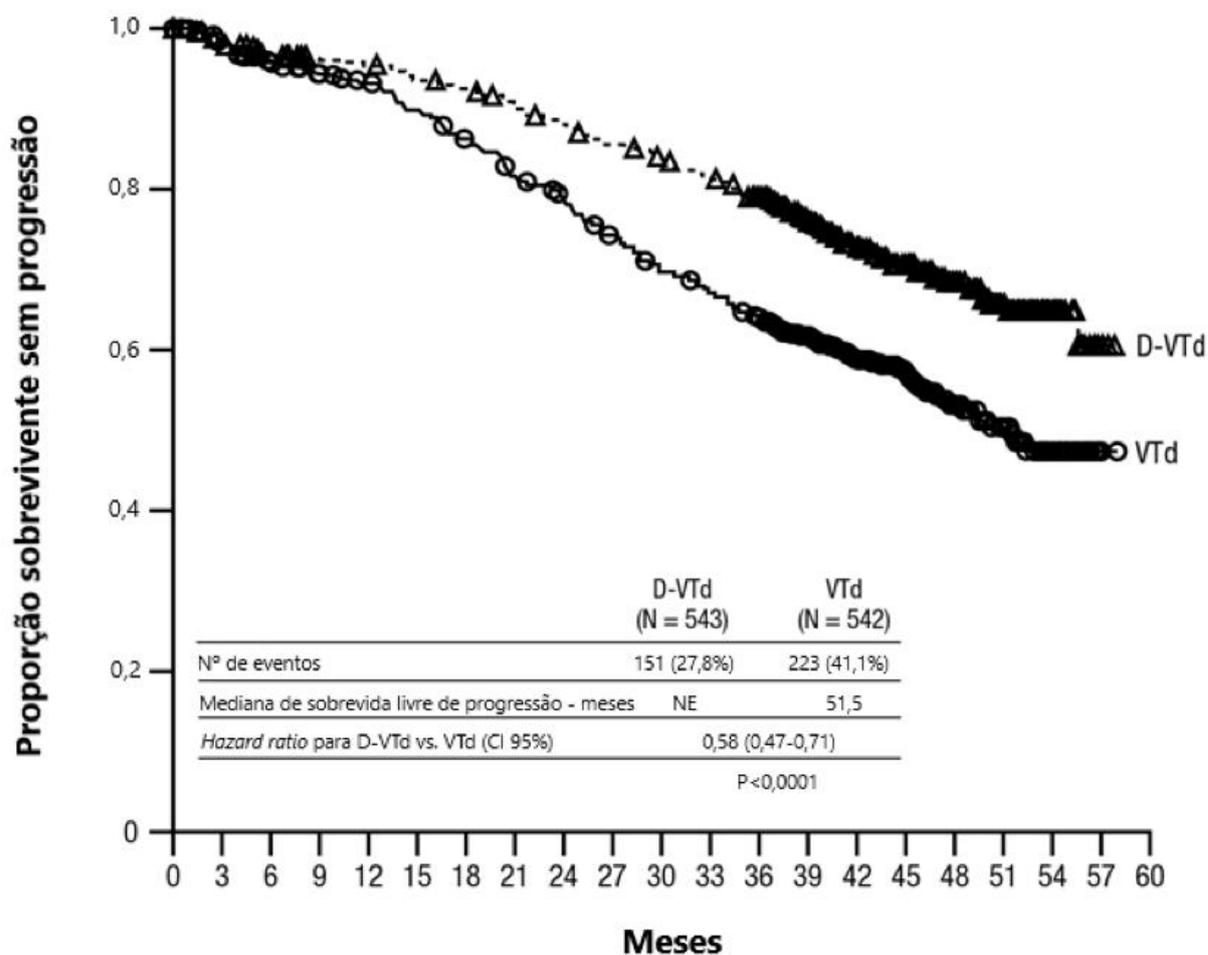
^d É utilizada uma estimativa de Mantel-Haenszel do *odds ratio* comum para tabelas estratificadas.

^e Apenas inclui pacientes que atingiram DRM negativa (limite de 10^{-5}) e RC ou melhor

Com uma duração mediana de acompanhamento de 18,8 meses, a mediana da SG não foi atingida. Quarenta e seis mortes foram observadas até o ponto de corte clínico (14 DVTd e 32 VTd). HR para SG foi de 0,43 (IC 95%: 0,23, 0,80).

Com uma mediana de acompanhamento de 18,8 meses, a análise primária da SLP no Estudo MMY3006 demonstrou uma melhora na sobrevida livre de progressão (SLP) no braço DVTd quando comparado ao braço VTd; a mediana de SLP não foi atingida em nenhum braço. O tratamento com DVTd resultou em uma redução no risco de progressão ou morte de 53% comparado ao VTd sozinho (HR = 0,47; IC 95%: 0,33 – 0,67; $p < 0,0001$). Resultados de uma análise atualizada da SLP após uma mediana de acompanhamento de 44,5 meses continuaram demonstrando uma melhora na SLP para pacientes no braço DVTd quando comparado ao braço VTd. A mediana da SLP não foi alcançada no braço DVTd e foi de 51,5 meses no braço VTd (HR = 0,58; IC 95%: 0,47-0,71; $p < 0,0001$), representando uma redução de 42% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com DVTd.

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida Livre de Progressão no Estudo MMY3006



Nº em risco

VTd	542	522	499	483	472	454	434	409	391	368	345	330	312	250	191	142	90	60	26	2	0
D-VTd	543	524	507	499	495	485	478	463	452	438	426	413	395	318	237	171	119	76	29	4	0

Mieloma Múltiplo recidivado/refratário

Terapia de combinação com lenalidomida e dexametasona

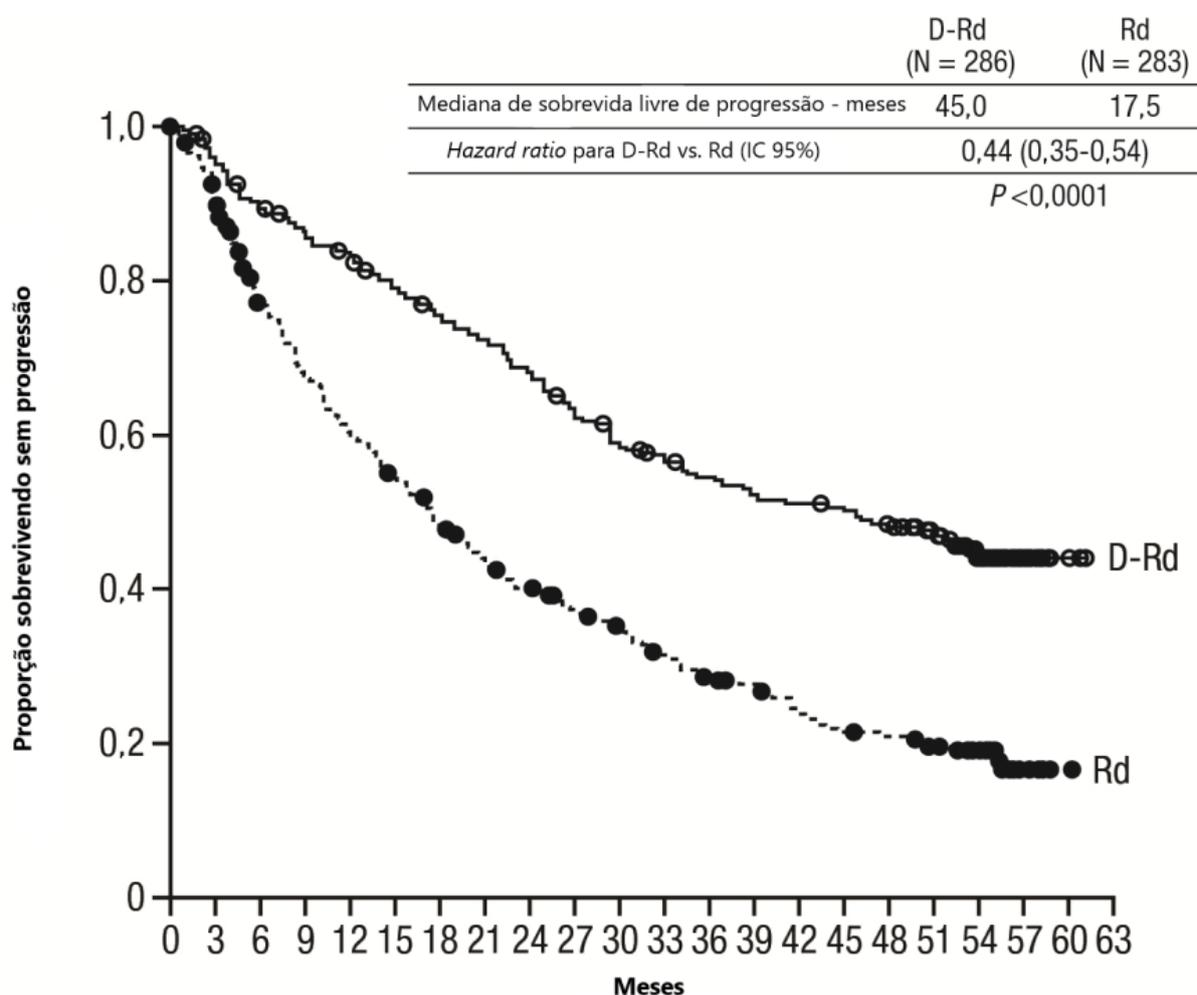
O estudo clínico MMY3003, um estudo aberto, randomizado, controlado por ativo, de Fase 3, comparou o tratamento com 16 mg/kg de **DALINVI**® em combinação com lenalidomida e baixa dose de dexametasona (DRd), ao tratamento com lenalidomida e baixa dose de dexametasona (Rd), em pacientes com mieloma múltiplo que haviam recebido pelo menos um tratamento prévio. A lenalidomida [25 mg, uma vez ao dia, nos Dias 1-21 em ciclos repetidos de 28 dias (4 semanas)] foi administrada com baixa dose de dexametasona oral ou 40 mg/semana por via intravenosa [ou uma dose reduzida de 20 mg/semana para pacientes com mais de 75 anos de idade ou índice de massa corpórea (IMC) < 18,5]. Nos dias de infusão de **DALINVI**®, 20 mg de dexametasona foram administradas como medicação pré-infusão. Os ajustes de dose para a lenalidomida e dexametasona foram feitos conforme orientações descritas em bula desses medicamentos. O tratamento continuou em ambos os braços até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 569 pacientes foram randomizados, sendo 286 para o braço DRd e 283 para o braço Rd. A demografia basal da população e características da doença foram semelhantes entre os braços de **DALINVI**® e do grupo controle. A idade mediana do paciente foi de 65 anos (variação de 34 a 89 anos), 11% tinham ≥ 75 anos, 59% eram homens; 69% caucasianos, 18% asiáticos e 3% afro-americanos. Os pacientes haviam recebido uma mediana de 1 linha de tratamento prévio. Sessenta e três por cento (63%) dos pacientes tinham recebido transplante autólogo de células tronco (TACT). A maioria dos pacientes (86%) receberam previamente um inibidor de proteassoma (IP), 55% dos pacientes

haviam recebido previamente um agente imunomodulador (IMiD), incluindo 18% dos pacientes que tinham recebido lenalídomida previamente e 44% dos pacientes haviam recebido tratamento prévio com inibidores de proteassoma e agentes imunomoduladores. No nível basal, 27% dos pacientes eram refratários à última linha de tratamento, 18% dos pacientes eram refratários somente ao inibidor de proteassoma e 21% eram refratários ao bortezomibe. A eficácia foi avaliada pela sobrevida livre de progressão com base nos critérios do IMWG e sobrevida global (SG).

Com uma mediana de acompanhamento de 13,5 meses, a análise primária da sobrevida livre de progressão (SLP) no estudo MMY3003 demonstrou uma melhora no braço DRd, quando comparado ao braço Rd. A mediana de SLP não foi atingida no braço DRd e foi de 18,4 meses no braço Rd [hazard ratio (HR) = 0,37; IC de 95%: 0,27; 0,52; p < 0,0001] representando 63% de redução no risco de progressão da doença ou morte nos pacientes tratados com DRd. Resultados de uma análise atualizada da SLP, após uma mediana de acompanhamento de 55 meses, pacientes no braço DRd continuaram a demonstrar uma melhora na SLP em comparação com pacientes do braço Rd. A mediana de SLP foi 45 meses no braço DRd e 17,5 meses no braço Rd (HR=0,44; IC 95%: 0,35-0,54; valor de p < 0,0001), representando uma redução de 56% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com DRd.

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida Livre de Progressão no Estudo MMY3003



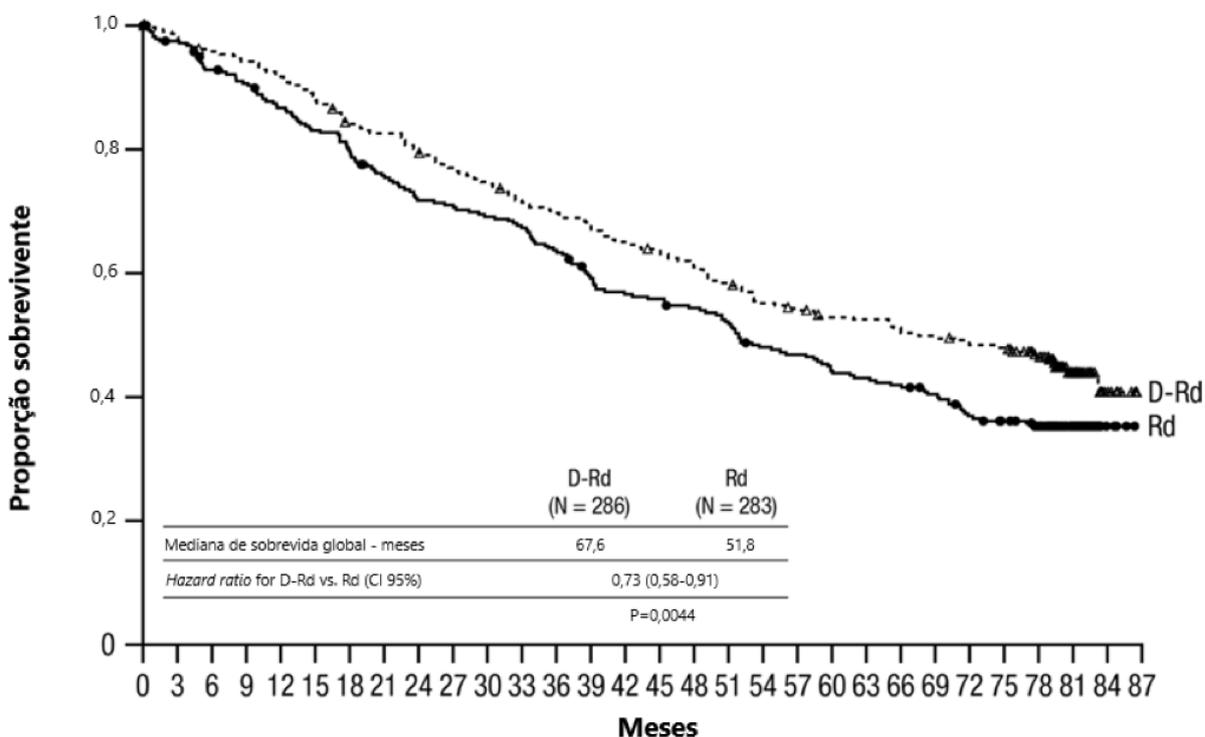
N° em risco

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

Após uma mediana de acompanhamento de 80 meses, o braço DRd mostrou uma vantagem na SG sobre o braço Rd (HR=0,73; IC 95%: 0,58-0,91; p=0,0044), representando uma redução de 27% no risco de morte em pacientes tratados no braço DRd. A mediana da SG foi de 67,6 meses

no braço DRd e de 51,8 meses no braço Rd. A taxa de sobrevivência em 78 meses foi de 47% (IC 95%: 41-52) no braço DRd e de 35% (IC 95%: 30-41) no braço Rd.

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier da SG no Estudo MMY3003



Nº em risco

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

Os resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3003 são apresentados na Tabela 4, a seguir:

Tabela 4: Resultados de eficácia adicionais do Estudo MMY3003

Número de pacientes com resposta avaliável	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Resposta global (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
Valor de p ^a	< 0,0001	
Resposta completa rigorosa (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Resposta completa (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Resposta parcial muito boa (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Resposta parcial (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Mediana de tempo para a resposta [meses (IC de 95%)]	1,0 (1,0 - 1,1)	1,3 (1,1 - 1,9)
Mediana de duração da resposta [meses (IC de 95%)]	NE (NE - NE)	17,4 (17,4 - NE)
Taxa de DRM negativa (IC de 95%) ^b (%)	21,0 (16,4 - 26,2)	2,8 (1,2 - 5,5)
Odds ratio (IC 95%) ^c	9,31 (4,31 - 20,09)	
Valor de p ^d	<0, 0001	

DRd = daratumumabe-lenalidomida-dexametasona; Rd = lenalidomida-dexametasona; DRM= doença residual mínima; IC = intervalo de confiança; NE = não estimável.

^a Valor de p a partir do teste Qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^b Baseado na população com Intenção de Tratar (ITT) e limiar de 10⁻⁵.

^c Foi usada uma estimativa Mantel-Haenszel do odds ratio comum. Um odds ratio > 1 indica uma vantagem favorável ao DRd.

^d Valor de p é a partir de teste exato de Fisher.

Terapia de combinação com bortezomibe e dexametasona

O estudo clínico MMY3004, um estudo aberto, randomizado, controlado por ativo, de Fase 3, comparou o tratamento com 16 mg/kg de DALINVI® em combinação com o bortezomibe e dexametasona (DVd) ao tratamento com bortezomibe e dexametasona (Vd) em pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos um tratamento prévio. O bortezomibe foi administrado através de injeção subcutânea ou

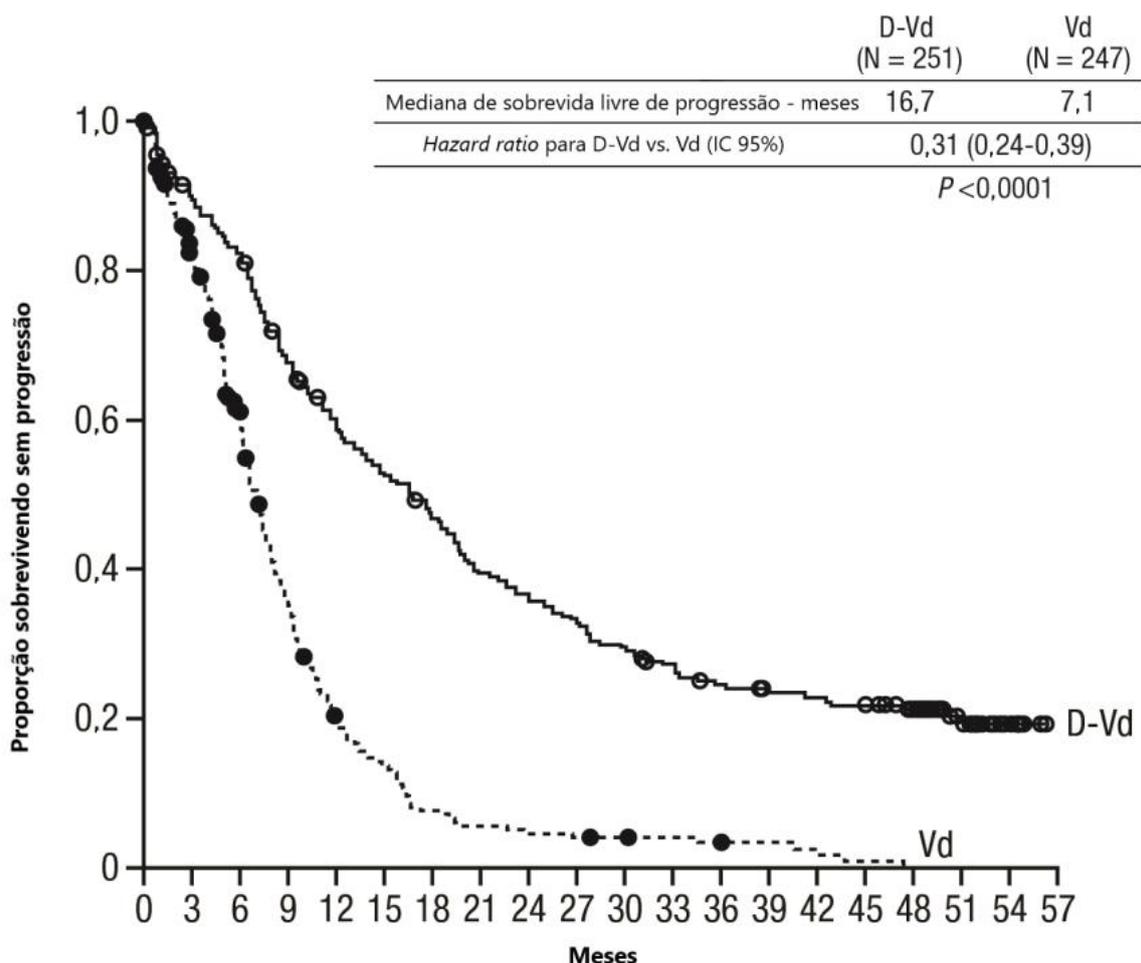
injeção intravenosa em uma dose de 1,3 mg/m² de área de superfície corporal, duas vezes por semana por duas semanas (Dias 1, 4, 8 e 11) em ciclos de tratamento repetidos de 21 dias (3 semanas), por um total de 8 ciclos. A dexametasona foi administrada por via oral a uma dose de 20 mg nos Dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 dos 8 ciclos de bortezomibe (80 mg/semana para 2 de cada 3 semanas de cada ciclo de bortezomibe) ou uma dose reduzida de 20 mg/semana para pacientes > 75 anos, IMC < 18,5, com diabetes melitus mal controlada ou intolerância prévia ao tratamento com esteroides. Nos dias de infusão de **DALINVI**[®], a dose de 20 mg de dexametasona foi administrada como uma medicação pré-infusão. Para os pacientes em dose reduzida de dexametasona, a dose completa de 20 mg foi administrada como uma medicação pré-infusão de **DALINVI**[®].

Ajustes de dose para bortezomibe e dexametasona foram feitos conforme orientações presentes nas bulas desses produtos.

Um total de 498 pacientes foram randomizados, sendo 251 pacientes no braço DVd e 247 no braço Vd. As características basais demográficas e da doença eram semelhantes entre os braços de **DALINVI**[®] e do grupo controle. A mediana de idade dos pacientes foi de 64 anos (variação de 30 a 88 anos), 12% tinham ≥ 75 anos de idade, 57% eram homens; 87% caucasianos, 5% asiáticos e 4% afro-americanos. Os pacientes haviam recebido uma mediana de 2 linhas de tratamentos prévios e 61% dos pacientes tinham recebido transplante autólogo de células tronco (TACT). Sessenta e nove por cento (69%) dos pacientes haviam recebido previamente inibidores de proteassoma (66% receberam bortezomibe) e 76% dos pacientes receberam agentes imunomoduladores (42% receberam lenalidomida). No nível basal, 32% dos pacientes eram refratários à última linha de tratamento e as proporções de pacientes refratários a qualquer tratamento específico prévio estavam bem equilibradas entre os grupos de tratamento. Trinta e três por cento (33%) dos pacientes eram refratários somente aos agentes imunomoduladores e 28% eram refratários à lenalidomida. A eficácia foi avaliada pela SLP com base no critério do IMWG e sobrevida global (SG).

Com uma mediana de acompanhamento de 7,4 meses, a análise primária da sobrevida livre de progressão no estudo MMY3004 demonstrou uma melhora no braço DVd em comparação ao braço Vd. A mediana de sobrevida livre de progressão não foi alcançada no braço DVd e foi de 7,2 meses no braço Vd (HR = 0,39; IC 95%: 0,28 - 0,53, valor de p < 0,0001), representando uma redução de 61% no risco de progressão da doença ou morte para os pacientes tratados com DVd versus Vd. Resultados de uma análise atualizada da SLP, após uma mediana de acompanhamento de 50 meses, pacientes no braço DVd continuaram a demonstrar uma melhora na SLP comparada com os pacientes do braço Vd. A mediana de SLP foi 16,7 meses no braço DVd e 7,1 meses no braço Vd (HR = 0,31; IC 95%: 0,24 - 0,39, valor de p < 0,0001), representando uma redução de 69% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com DVd comparado ao Vd.

Figura 8: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida Livre de Progressão no Estudo MMY3004

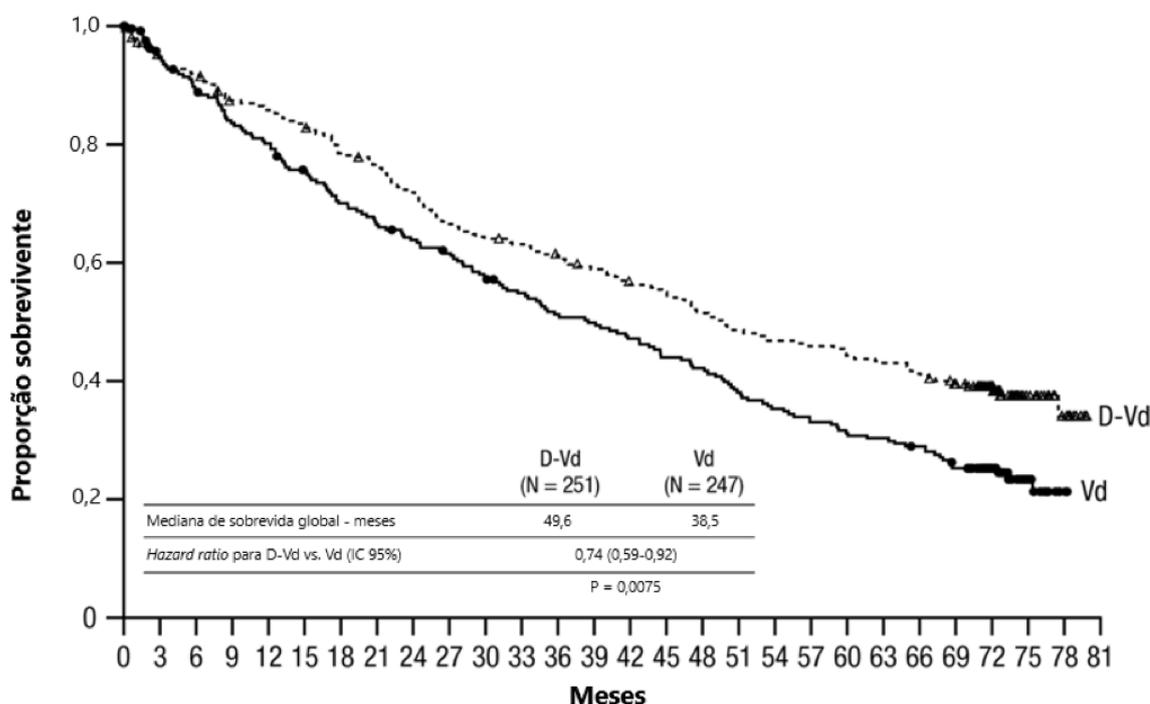


N° em risco

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

Após uma mediana de acompanhamento de 73 meses, o braço DVd mostrou uma vantagem na SG sobre o braço Vd (HR=0,74; IC 95%: 0,59-0,92; p=0,0075), representando uma redução de 26% no risco de morte em pacientes tratados no braço DVd. A mediana da SG foi de 49,6 meses no braço DVd e de 38,5 meses no braço Vd. A taxa de sobrevivência em 72 meses foi de 39% (IC 95%: 33-45) no braço DVd e de 25% (IC 95%: 20-31) no braço Vd.

Figura 9: Curva de Kaplan-Meier da SG no Estudo MMY3004



N° em risco

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

Os resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3004 são apresentados na Tabela 5, a seguir:

Tabela 5: Resultados de eficácia adicionais do Estudo MMY3004

Número de pacientes com resposta avaliável	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Resposta global (RCr+RC+RPMB+RP) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
Valor de p ^a	< 0,0001	
Resposta completa rigorosa (RCr)	11 (4,6)	5 (2,1)
Resposta completa (RC)	35 (14,6)	16 (6,8)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	96 (40,0)	47 (20,1)
Resposta parcial (RP)	57 (23,8)	80 (34,2)
Mediana de tempo para resposta [meses (variação)]	0,9 (0,8 - 1,4)	1,6 (1,5 - 2,1)
Mediana de duração de resposta [meses (IC de 95%)]	NE (11,5 - NE)	7,9 (6,7 - 11,3)
Taxa de DRM negativa (IC de 95%) ^b (%)	8,8 (5,6 - 13,0)	1,2 (0,3 - 3,5)
Odds ratio (IC de 95%) ^c	9,04 (2,53 - 32,21)	
Valor de p ^d	0,0001	

DVd = daratumumabe- bortezumibe-dexametasona; Vd = bortezumibe-dexametasona; DRM= doença residual mínima; IC = intervalo de confiança; NE = inestimável.

^a Valor de p calculado a partir do teste Qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^b Baseado na população com Intenção de Tratar e limite de 10⁻⁵.

^c Foi usada uma estimativa Mantel-Haenszel do odds ratio comum. Um odds ratio > 1 indica uma vantagem favorável ao DVd.

^d Valor de p calculado a partir de teste exato de Fisher.

Terapia de combinação com carfilzomibe (20/56 mg/m²) e dexametaxona duas vezes por semana

O Estudo 20160275 (CANDOR), um estudo de fase 3 randomizado, controlado e ativo, em regime aberto, comparou o tratamento com DALINVI® 16 mg/kg em combinação com carfilzomibe e dexametasona (DKd) ao tratamento com carfilzomibe e dexametasona (Kd) em pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos de uma a três linhas prévias de terapia.

O carfilzomibe foi administrado como infusão intravenosa duas vezes por semana nos dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16 de ciclos repetidos de tratamento de 28 dias (4 semanas). A dose de carfilzomibe foi de 20 mg/m² no Ciclo 1, Dias 1 e 2 e 56 mg/m², iniciando no Ciclo 1, Dia 8 e depois.

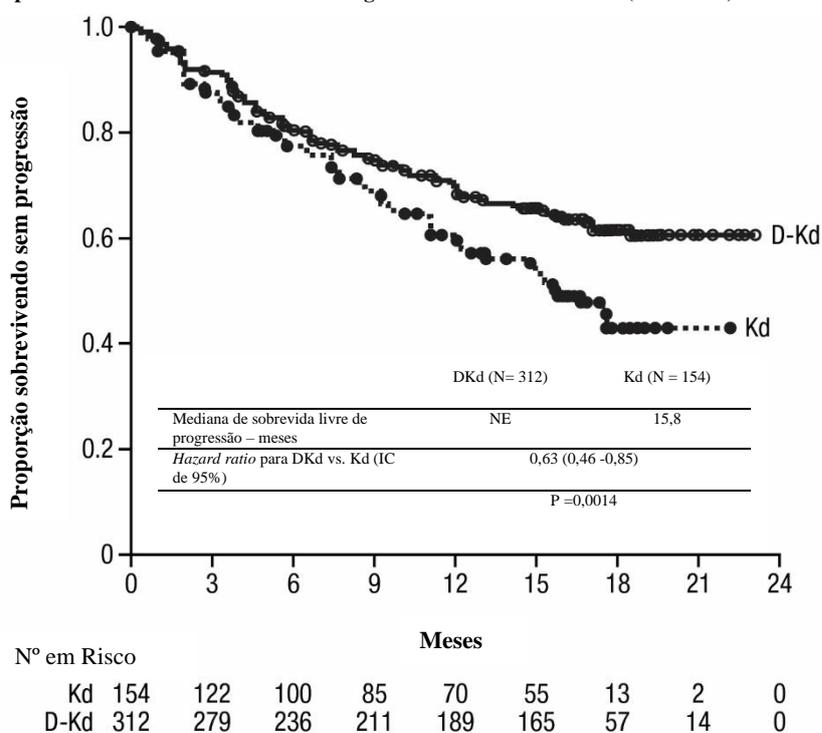
A dexametasona foi administrada por via oral ou por infusão intravenosa na dose de 40 mg por semana. A dexametasona foi administrada como uma infusão intravenosa nos dias de infusão de carfilzomibe e/ou DALINVI® intravenoso. Nos dias de infusão de DALINVI® e/ou carfilzomibe, 20 mg da dose de dexametasona foram administrados via intravenosa como medicamento de pré-infusão. Os 20 mg restantes de dexametasona

foram administrados via intravenosa em um dia sucessivo de infusões de carfilzomibe e/ou **DALINVI**[®]. Para pacientes > 75 anos com uma dose reduzida de 20 mg de dexametasona, a dose total de 20 mg foi administrada como um medicamento de pré-infusão de **DALINVI**[®]. Os ajustes de dose para carfilzomibe e dexametasona foram aplicados de acordo com as informações de prescrição do fabricante. O tratamento foi continuado em ambos os braços até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 466 pacientes foram randomizados: 312 no braço DKd e 154 no braço Kd. As características demográficas e da doença da linha de base foram semelhantes entre o **DALINVI**[®] e o braço de controle. A idade mediana dos pacientes foi de 64 anos (variação de 29 a 84 anos), 9% tinham ≥ 75 anos, 58% eram do sexo masculino; 79% caucasianos, 14% asiáticos e 2% afro-americanos. Os pacientes haviam recebido uma mediana de 2 linhas de terapia anteriores e 58% dos pacientes haviam recebido transplante autólogo de células-tronco (TACT). A maioria dos pacientes (92%) recebeu um IP prévio e desses 34% eram refratários ao IP, incluindo o regime. Quarenta e dois por cento (42%) dos pacientes haviam recebido lenalidomida prévia e desses, 33% eram refratários a um regime contendo lenalidomida.

A eficácia foi avaliada pela SLP com base nos critérios do IMWG. O estudo 20160275 (CANDOR) demonstrou uma melhora na SLP no braço DKd em comparação com o braço Kd; a SLP mediana não foi alcançada no braço DKd e foi de 15,8 meses no braço Kd [razão de risco (HR) = 0,630; IC 95%: 0,464, 0,854; $p=0,0014$], representando 37% de redução no risco de progressão da doença ou morte de pacientes tratados com DKd versus Kd. A melhora da SLP observada na população ITT também foi observada em pacientes refratários à lenalidomida.

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida Livre de Progressão no Estudo 20160275 (CANDOR)



Após um acompanhamento mediano de 17,1 meses, foram observadas 95 mortes [N = 59 (19%) no grupo DKd e N = 36 (23%) no grupo Kd]. Os dados gerais de sobrevida (SG) não estavam maduros. No entanto, houve uma tendência de SG mais longa no braço DKd em comparação com o braço Kd (HR = 0,745; IC 95%: 0,491, 1,131; $p=0,0836$).

Resultados adicionais de eficácia de CANDOR são apresentados na Tabela 6 abaixo.

Tabela 6: Resultados adicionais de eficácia de CANDOR

	DKd (N=312)	Kd (N=154)
Resposta Global (RCr+RC+RPMB+RP) n(%) ^{a, b}	263 (84,3%)	115 (74,7%)
Valor de P ^c	0,0040	
Resposta Completa (RC) ^d	89 (28,5%)	16 (10,4%)
DRM [-] RC ^e	43 (13,8%)	5 (3,2%)
Resposta Parcial Muito Boa (RPMB)	127 (40,7%)	59 (38,3%)
Resposta Parcial (RP)	47 (15,1%)	40 (26,0%)
Taxa de DRM [-] RC em 12 months n(%) ^{a, b, e}	39 (12,5%)	2 (1,3%)
IC 95% (%)	(9,0; 16,7)	(0,2; 4,6)
Valor de p ^c	<0,0001	

DKd = daratumumabe-carfilzomibe-dexametasona; Kd = carfilzomibe-dexametasona; DRM [-] RC = doença residual mínima; IC = intervalo de confiança

^a Baseado na população com Intenção de Tratar

^b Respostas com base nas avaliações do CRI

^c Valor de p a partir do teste Qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^d RCr não pôde ser diferenciado devido à falta de razão kappa / lambda pela IHC

^e DRM[-]CR (em um nível de 10⁻⁵) é definido como a obtenção de RC por status IMWG-URC e DRM [-], conforme avaliado pelo ensaio de sequenciamento de próxima geração (ClonoSEQ)

Nos pacientes respondedores, o tempo mediano de resposta foi de 1 mês (intervalo: 1 a 14 meses) no grupo DKd e 1 mês (intervalo: 1 a 10 meses) no grupo Kd. A duração mediana da resposta não foi alcançada no grupo DKd e foi de 16,6 meses (IC 95%: 13,9, não estimável) no grupo Kd.

Terapia de combinação com carfilzomibe (20/70 mg/m²) e dexametaxona uma vez por semana

O estudo MMY1001 foi um estudo aberto em que 85 pacientes com mieloma múltiplo que haviam recebido pelo menos uma terapia anterior receberam 16 mg/kg de DALINVI[®] em combinação com carfilzomibe e baixa dose de dexametasona até a progressão da doença. O carfilzomibe foi administrado como infusão intravenosa uma vez por semana a uma dose de 20 mg/m² no Ciclo 1 dia 1 e foi aumentado para a dose de 70 mg/m² no ciclo 1 dias 8 e 15 e dias 1, 8 e 15 dos ciclos subsequentes. Dexametasona foi administrada em 40 mg (indivíduos ≤ 75 anos) ou 20 mg (indivíduos > 75 anos) por semana. Para a primeira dose dividida de DALINVI[®], a dexametasona foi administrada nos dias 1 e 2 antes das infusões de DALINVI[®]. Durante outras semanas de infusão de DALINVI[®], a dexametasona foi administrada em dias de infusão na dose de 20 mg antes da infusão de DALINVI[®] e 20 mg no dia após a infusão de DALINVI[®].

A idade mediana dos pacientes foi de 66 anos (variação: 38 a 85 anos), com 9% dos pacientes com idade igual ou superior a 75 anos. Os pacientes do estudo receberam uma mediana de 2 linhas de terapia anteriores. Setenta e três por cento (73%) dos pacientes haviam realizado TACT anterior. Todos os pacientes receberam bortezomibe anterior e 95% dos pacientes receberam lenalidomida prévia. Sessenta por cento (60%) dos pacientes eram refratários à lenalidomida e 29% dos pacientes eram refratários tanto a IP quanto a IMiD.

Os resultados da eficácia foram baseados na taxa de resposta global usando os critérios do IMWG, apresentados na Tabela 7 a seguir:

Tabela 7: Resultados de eficácia do MMY1001 (braço DKd)

Número de pacientes	n=85
Taxa de resposta global (TRG) n(%)	69 (81,2%)
IC 95% (%)	(71,2; 88,8)
Resposta completa rigorosa (RCr)	18 (21,2%)
Resposta completa (RC)	12 (14,1%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	28 (32,9%)
Resposta parcial (RP)	11 (12,9%)

TRG = RCr + RC + RPMB + RP

IC = Intervalo de Confiança

A duração mediana da resposta foi de 28 meses (IC 95%: 20,5, inestimável). A SLP mediana foi de 26 meses (IC 95%: 14,8, NE), após um acompanhamento mediano de 24 meses. A sobrevida global mediana não foi alcançada. A taxa de sobrevida de 24 meses foi de 71%.

Monoterapia

A eficácia e a segurança de DALINVI[®] em monoterapia para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado, para os quais a terapia prévia incluiu um inibidor de proteassoma e um agente imunomodulador, foram demonstradas em dois estudos abertos.

No estudo MMY2002, 106 pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado receberam 16 mg/kg de **DALINVI**[®] até a progressão da doença. A idade mediana dos pacientes era 63,5 anos (variação de 31 a 84 anos), 49% eram do sexo masculino e 79% eram caucasianos. Os pacientes haviam recebido uma mediana de 5 linhas anteriores de tratamento. Oitenta por cento (80%) dos pacientes haviam recebido previamente um transplante autólogo de células tronco (TACT). Os tratamentos anteriores incluíam bortezomibe (99%), lenalidomida (99%), pomalidomida (63%) e carfilzomibe (50%). No momento basal, 97% dos pacientes eram refratários à última linha de tratamento, 95% eram refratários a ambos, um inibidor de proteassoma e um agente imunomodulador, 77% aos agentes alquilantes, 63% à pomalidomida e 48% ao carfilzomibe. Os resultados de eficácia foram avaliados por um Comitê de Revisão Independente (CRI) e estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Resultados de Eficácia Avaliados pelo CRI no estudo MMY2002

Desfecho de Eficácia	DALINVI [®] 16 mg/kg N=106
Taxa de resposta global ¹ (TRG: RCr+RC+RPMB+RP) [n(%)] IC de 95% (%)	31 (29,2) (20,8-38,9)
Resposta completa rigorosa (RCr) [n (%)]	3 (2,8)
Resposta completa (RC) [n]	0
Resposta parcial muito boa (RPMB) [n (%)]	10 (9,4)
Resposta parcial (RP) [n (%)]	18 (17,0)
Taxa de Benefício Clínico (TRG+RM) [n(%)]	36 (34,0)
Mediana da duração da resposta [meses (IC 95%)]	7,4 (5,5-NE)
Mediana do tempo para resposta [meses (intervalo)]	1 (0,9-5,6)

¹ Desfecho primário de eficácia (critérios do Grupo de Trabalho Internacional em Mieloma)
IC = intervalo de confiança; NE = não estimável; RM = resposta mínima

A taxa de resposta global (TRG) no estudo MMY2002 foi similar independentemente do tipo de tratamento antimieloma anterior. Com uma mediana de seguimento de 9 meses, a sobrevida global (SG) não foi alcançada. A taxa de sobrevida global em 12 meses foi de 65% (IC 95%: 51,2-75,5).

No estudo GEN501, 42 pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado receberam 16 mg/kg de **DALINVI**[®] até a progressão da doença. A mediana da idade dos pacientes era 64 anos (intervalo de 44 a 76 anos), 64% eram do sexo masculino e 76% eram caucasianos. Os pacientes no estudo haviam recebido uma mediana de 4 linhas anteriores de tratamento. Setenta e quatro por cento dos pacientes haviam recebido TACT anteriormente. Os tratamentos anteriores incluíam bortezomibe (100%), lenalidomida (95%), pomalidomida (36%) e carfilzomibe (19%). No momento basal 76% dos pacientes eram refratários a última linha de tratamento, 64% eram refratários a um inibidor de proteassoma e um agente imunomodulador, 60% eram refratários aos agentes alquilantes, 36% à pomalidomida e 17% ao carfilzomibe.

O tratamento com 16 mg/kg de daratumumabe resultou em taxa de resposta global de 36%, com 5% de resposta completa e 5% de resposta parcial muito boa. A mediana do tempo para resposta foi de 1 mês (variação: 0,5 a 3,2 meses). A mediana da duração da resposta não foi alcançada (IC 95%: 5,6 meses, não estimável). Com uma mediana de seguimento de 10 meses, a mediana da sobrevida global não foi atingida. A taxa de sobrevida global de 12 meses foi de 77% (IC 95%: 58,0-88,2).

Referências:

1. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):754-66.
2. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med. 2015;373(13):1207-1219.
3. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2016;387(10027):1551-1560.
4. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Oct 6;375(14):1319-1331.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação

O daratumumabe é um anticorpo monoclonal (mAb) humano IgG1κ que se liga à proteína CD38 altamente expressa na superfície de células em diversas doenças hematológicas malignas, incluindo células tumorais de mieloma múltiplo, assim como outros tipos de células e tecidos em vários níveis. A proteína CD38 tem várias funções tais como adesão mediada por receptor, sinalização e atividade enzimática.

O daratumumabe mostrou ser um inibidor potente do crescimento *in vitro* de células tumorais que expressam CD38. Com base nos estudos *in vitro*, o daratumumabe pode utilizar várias funções efetoras, resultando em morte de células tumorais mediada imunologicamente. Estes estudos sugerem que o daratumumabe pode induzir a lise de células tumorais através de citotoxicidade dependente do complemento (CDC), citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpo (ADCC) e fagocitose celular dependente de anticorpo (ADCP) em neoplasias que expressam CD38. Um conjunto de células supressoras derivadas da linhagem mieloide (CD38+MDSCs), células T reguladoras (CD38+T_{regs}) e célula B (CD38+B_{regs}) são diminuídas por daratumumabe. As células T (CD3+, CD4+ e CD8+) são também conhecidas por expressar CD38 dependendo do estágio de desenvolvimento e do nível de ativação. Aumentos significativos na contagem absoluta de células T CD4+ e CD8+ e as porcentagens de linfócitos também foram observadas no tratamento com **DALINVI**[®] no sangue periférico total e medula óssea. O sequenciamento do DNA da célula T-receptora verificou que a clonalidade das células T estava aumentada no tratamento com **DALINVI**[®], indicando um efeito imunomodulador, o que pode contribuir com a resposta clínica.

O daratumumabe induziu apoptose *in vitro* após ligação cruzada mediada por Fc. Além disso, daratumumabe modulou a atividade enzimática por CD38, inibindo a atividade da enzima ciclase e simulando a atividade da hidrolase. A significância desses efeitos *in vitro* no cenário clínico e as implicações para o crescimento tumoral não são bem compreendidas.

- Efeitos farmacodinâmicos

Célula *natural killer* (NK) e contagem de células T

As células NK são conhecidas por expressarem níveis altos de CD38 e são sensíveis à lise celular mediada pelo daratumumabe. Reduções nas contagens absolutas e nas porcentagens do total de células NK (CD16+CD56+) e células NK ativadas (CD16+CD56^{dim}) no sangue total periférico e na medula óssea foram observadas com o tratamento com **DALINVI**[®]. No entanto, níveis basais de células NK não mostraram uma associação com a resposta clínica.

- Eletrofisiologia cardíaca

DALINVI[®], como toda proteína grande, possui baixa probabilidade de interações diretas em canais de íons. Não há evidências nos estudos pré-clínicos ou estudos clínicos sugerindo que **DALINVI**[®] possui potencial para atrasar a repolarização ventricular.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do daratumumabe após a administração intravenosa de **DALINVI**[®] em monoterapia foi avaliada em pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado em doses de 0,1 mg/kg a 24 mg/kg. Um modelo de farmacocinética da população do daratumumabe foi desenvolvido para descrever as características farmacocinéticas do daratumumabe e avaliar a influência de covariáveis na disposição do daratumumabe em pacientes com mieloma múltiplo. A análise da farmacocinética populacional incluiu 223 pacientes recebendo **DALINVI**[®] em monoterapia em dois estudos clínicos (150 pacientes receberam 16 mg/kg).

Nas coortes de 1 mg/kg a 24 mg/kg, as concentrações séricas de pico ($C_{máx}$) após a primeira dose aumentaram aproximadamente em proporção à dose e o volume de distribuição foi consistente com a distribuição inicial no compartimento plasmático. Os aumentos da área sob a curva (ASC) foram mais que proporcionais à dose e a depuração diminuiu com o aumento da dose. Estas observações sugerem que o CD38 pode sofrer saturação com doses mais altas, depois do que o impacto na depuração da ligação alvo é minimizado e a depuração do daratumumabe se aproxima da depuração linear da IgG1 endógena. A depuração também diminuiu com doses múltiplas, o que pode estar relacionado a redução da carga do tumor.

A meia-vida terminal aumenta com o aumento da dose e com a administração repetida. A meia-vida terminal média [desvio padrão (DP)] estimada do daratumumabe após a primeira dose de 16 mg/kg foi de 9 (4,3) dias. Com base na análise da farmacocinética populacional, a meia-vida média (DP) associada com a eliminação linear não específica foi aproximadamente 18 (9) dias; esta é a meia-vida terminal que pode ser esperada com depuração mediada pela saturação completa do alvo e a administração repetida do daratumumabe.

Ao final da administração semanal para o esquema de monoterapia e a dose de 16 mg/kg recomendados, a $C_{\text{máx}}$ sérica média (DP) foi de 915 (410,3) mcg/mL, aproximadamente 2,9 vezes maior que após a primeira infusão. A concentração sérica média (DP) pré-dose (mínima) ao final da administração semanal foi de 573 (331,5) mcg/mL.

Com base na análise da farmacocinética populacional de **DALINVI**[®] em monoterapia, o daratumumabe atinge o estado de equilíbrio em aproximadamente 5 meses em cada período de 4 semanas de tratamento (por volta da 21ª infusão) e a razão média (DP) da $C_{\text{máx}}$ no estado de equilíbrio para a $C_{\text{máx}}$ após a primeira dose foi 1,6 (0,5). O volume central médio (DP) de distribuição é 56,98 (18,07) mL/kg.

Quatro análises adicionais de farmacocinética populacional foram conduzidas em pacientes com mieloma múltiplo que receberam daratumumabe em vários esquemas de combinação (n=1765). Os perfis de concentração versus tempo de daratumumabe foram semelhantes seguindo a monoterapia e a terapia de combinação. A meia-vida terminal média estimada associada a uma depuração linear na terapia de combinação foi de aproximadamente 15-24 dias.

Com base na análise da farmacocinética populacional, o peso corpóreo foi identificado como uma covariável estatisticamente significativa para a depuração do daratumumabe. Portanto, o tratamento de acordo com o peso corpóreo é uma estratégia posológica apropriada para os pacientes com mieloma múltiplo.

A simulação da farmacocinética de daratumumabe foi realizada para todos os esquemas de dosagem recomendados, utilizando parâmetros individuais de farmacocinética de pacientes com mieloma múltiplo (n=1309). Os resultados da simulação confirmaram que a dose única e a dose dividida para a primeira dose fornecem farmacocinética similar, com exceção do perfil farmacocinético no primeiro dia do tratamento.

Populações especiais

- Idade e gênero

Com base nas análises da farmacocinética populacional em pacientes recebendo monoterapia ou várias terapias de combinação, a idade (variação: 31 a 93 anos) não teve efeito clinicamente importante na farmacocinética do daratumumabe e a exposição do daratumumabe foi similar entre os pacientes mais novos (idade < 65 anos, n=706) e mais velhos (idade ≥ 65 anos até < 75 anos, n=913; idade ≥ 75 anos, n=369 pacientes).

Nas análises da farmacocinética populacional, o gênero não afetou a exposição ao daratumumabe em um grau de relevância clínica.

- Insuficiência renal

Não foram conduzidos estudos formais de **DALINVI**[®] em pacientes com insuficiência renal. Análises de farmacocinética populacional foram realizadas com base em dados preexistentes da função renal em pacientes recebendo daratumumabe em monoterapia ou várias terapias de combinação, incluindo 592 pacientes com função renal normal [depuração da creatinina (DC) ≥ 90 mL/min], 757 com insuficiência renal leve (DC < 90 mL/min e ≥ 60 mL/min), 604 com insuficiência renal moderada (DC < 60 mL/min e ≥ 30 mL/min) e 34 com insuficiência renal grave ou no estágio final da doença renal (DC < 30 mL/min). Não foram observadas diferenças clinicamente importantes na exposição ao daratumumabe entre os pacientes com insuficiência renal e aqueles com função renal normal.

- Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos formais de **DALINVI**[®] em pacientes com insuficiência hepática. Foram realizadas análises da farmacocinética populacional dos pacientes tratados com daratumumabe em monoterapia ou várias terapias de combinação, incluiu 1742 pacientes com função hepática normal [bilirrubina total (BT) e aspartato aminotransferase (AST) ≤ o limite superior da normalidade (LSN)] e 224 pacientes com insuficiência hepática leve (BT 1,0x a 1,5x LSN ou AST > LSN) e 10 pacientes com insuficiência hepática moderada (BT > 1,5x a 3,0x LSN; n=9), ou grave (BT > 3,0x LSN; n=1). Nenhuma diferença clinicamente significativa na exposição ao daratumumabe foi observada entre os pacientes com insuficiência hepática e aqueles com função hepática normal.

- Raça

Com base nas análises da farmacocinética populacional de daratumumabe em monoterapia ou várias terapias de combinação, a exposição ao daratumumabe foi semelhante entre os indivíduos brancos (n=1662) e não-brancos (n=326).

Informação não clínica

- Carcinogenicidade e mutagenicidade

Não foram realizados estudos em animais para estabelecer o potencial carcinogênico do daratumumabe. Em geral, estudos rotineiros de genotoxicidade e carcinogenicidade não são aplicáveis a medicamentos biológicos, pois proteínas grandes não se difundem para o interior das células e não podem interagir com o DNA ou o material cromossômico.

- Toxicologia reprodutiva

Não foram realizados estudos em animais para avaliar os potenciais efeitos do daratumumabe sobre a reprodução ou o desenvolvimento.

- Fertilidade

Não foram realizados estudos em animais para determinar os potenciais efeitos sobre a fertilidade em machos ou fêmeas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com história de hipersensibilidade severa ao daratumumabe ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações relacionadas à infusão

DALINVI[®] pode causar reações graves relacionadas à infusão, incluindo reações anafiláticas. Essas reações podem ser prejudiciais à vida e desfechos fatais foram reportados.

Monitorar os pacientes durante a infusão e no período pós-infusão.

Em estudos clínicos, reações relacionadas à infusão foram relatadas em aproximadamente metade de todos os pacientes tratados com **DALINVI**[®].

A maioria das reações relacionadas à infusão ocorreu na primeira infusão e foram de Graus 1-2. Quatro por cento dos pacientes tiveram uma reação relacionada à infusão em mais de uma infusão. Ocorreram reações severas, incluindo broncoespasmo, hipóxia, dispneia, hipertensão, edema da laringe, edema pulmonar, infarto do miocárdio e eventos adversos oculares (incluindo efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado). Os sinais e sintomas podem incluir sintomas respiratórios, como congestão nasal, tosse, irritação da garganta, assim como calafrios, vômito e náusea. Os sintomas menos comuns foram chiado, rinite alérgica, pirexia, desconforto no peito, prurido, hipotensão e visão turva (vide “Reações Adversas”). Reações relacionadas à infusão fatais não foram reportadas nesses estudos clínicos.

Medicar os pacientes com anti-histamínicos, antipiréticos e corticosteroides antes de administrar **DALINVI**[®] para reduzir o risco de reações relacionadas à infusão. Interromper a infusão de **DALINVI**[®] na presença de reações relacionadas à infusão de qualquer severidade e instituir acompanhamento médico/tratamento de suporte, se necessário. Para pacientes com reações de Graus 1, 2 ou 3, reduzir a velocidade da infusão ao reiniciar a infusão. Se uma reação anafilática ou reação relacionada à infusão com risco de vida (Grau 4) ocorrer, descontinue permanentemente a administração de **DALINVI**[®] e institua os cuidados de emergência apropriados (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Para reduzir o risco de reações relacionadas à infusão tardias, administrar corticosteroides orais em todos os pacientes após todas as infusões de **DALINVI**[®]. Adicionalmente, considerar o uso de medicamentos após a infusão (por exemplo, corticosteroides inalatórios, broncodilatadores de ação curta e longa) para pacientes com história de doença pulmonar obstrutiva crônica, a fim de controlar as complicações respiratórias caso elas ocorram. Caso ocorram sintomas oculares, interrompa a infusão de **DALINVI**[®] e busque uma avaliação oftalmológica imediata antes de retomar as infusões de **DALINVI**[®] (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Hemólise

Existe um risco teórico de hemólise. O monitoramento contínuo desse sinal de segurança será realizado em estudos clínicos e dados de segurança pós-comercialização.

Neutropenia/Trombocitopenia

DALINVI[®] pode aumentar a neutropenia e a trombocitopenia induzida pelo tratamento de base (vide “Reações Adversas”).

Monitorar a contagem de células sanguíneas totais periodicamente durante o tratamento, conforme as informações presentes na bula das terapias de base. Monitorar os pacientes com neutropenia para sinais de infecção. O atraso na administração de **DALINVI**[®] pode ser necessário para permitir a recuperação das contagens de células sanguíneas. Não é recomendada a redução na dose de **DALINVI**[®]. Considerar terapia de suporte com transfusões ou fatores de crescimento. Considerar a apresentação de febre ou sinais de hematomas ou hemorragias como possíveis indicativos de neutropenia/trombocitopenia.

Interferência com teste indireto de antiglobulina (teste indireto de Coombs)

O daratumumabe liga-se ao CD38 encontrado em níveis baixos nas hemácias e pode resultar em um teste de Coombs indireto positivo. O teste de Coombs indireto positivo mediado pelo daratumumabe pode persistir por até 6 meses após a última infusão do daratumumabe. Deve-se estar ciente que o daratumumabe ligado às hemácias pode mascarar a detecção de anticorpos para antígenos menores no soro do paciente. A determinação do tipo de Rh e ABO no sangue do paciente não é afetada (vide “Interações Medicamentosas”).

No evento de uma transfusão de sangue planejada informe aos centros de transfusão sobre esta interferência com os testes indiretos de antiglobulina nos pacientes que receberam **DALINVI**[®] (vide “Interações Medicamentosas”). Antes do tratamento com **DALINVI**[®], recomenda-se fazer a triagem e tipagem dos pacientes.

Se for necessária uma transfusão de emergência, bolsas de sangue ABO/RhD compatíveis sem prova cruzada podem ser administradas de acordo com as práticas locais dos bancos de sangue.

Interferência na Determinação de Resposta Completa

O daratumumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG kappa que pode ser detectado tanto por ensaios de eletroforese de proteína sérica (SPE) como imunofixação (IFE) usados para monitorar clinicamente a Proteína M endógena (vide “Interações Medicamentosas”). Esta interferência pode impactar na determinação de resposta completa e progressão da doença em alguns pacientes com proteína de mieloma IgG kappa.

Reativação do Vírus da Hepatite B (VHB)

A reativação do vírus da hepatite B (VHB), em alguns casos fatais, foi relatada em pacientes tratados com **DALINVI**[®]. A triagem de VHB deve ser realizada em todos os pacientes antes do início do tratamento com **DALINVI**[®].

Para pacientes com evidência de sorologia positiva para VHB, monitorar os sinais clínicos e laboratoriais de reativação do VHB durante e por pelo menos seis meses após o término do tratamento com **DALINVI**[®]. Gerenciar os pacientes de acordo com as diretrizes clínicas atuais. Considere consultar um especialista em hepatite, caso indicado clinicamente.

Em pacientes que desenvolvam a reativação do VHB durante a administração de **DALINVI**[®], suspenda o tratamento com **DALINVI**[®] e quaisquer esteroides concomitantes, quimioterapia e institua o tratamento adequado. A retomada do tratamento com **DALINVI**[®] em pacientes cuja reativação do VHB é adequadamente controlada deve ser discutida com médicos com experiência no manejo do VHB.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

DALINVI[®] não tem influência ou a influência é mínima sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Entretanto, fadiga foi relatada pelos pacientes tomando daratumumabe e isto deve ser considerado antes de dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez e lactação

Uso durante a gravidez (Categoria C)

Não há dados em humanos ou animais para avaliar o risco do uso de **DALINVI**[®] durante a gravidez. Anticorpos monoclonais IgG1 sabidamente cruzam a placenta após o primeiro trimestre da gestação. Portanto, **DALINVI**[®] não deve ser usado durante a gravidez exceto se o benefício do tratamento para a mulher exceder os potenciais riscos para o feto. Se a paciente engravidar durante o tratamento com este medicamento, ela deve ser informada dos potenciais riscos para o feto.

Para evitar a exposição do feto, as mulheres em idade reprodutiva devem usar métodos eficazes de contracepção durante o tratamento e por 3 meses após o término do tratamento com **DALINVI**[®].

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a lactação

Não se sabe se o daratumumabe é excretado no leite humano ou de animais ou se afeta a produção de leite. Não há estudos para avaliar o efeito do daratumumabe no lactente.

A IgG materna é excretada no leite humano, mas não entra na circulação do neonato e do lactente em quantidades substanciais pois é degradada no trato gastrointestinal e não é absorvida. Como os riscos da ingestão oral de **DALINVI**[®] para o lactente são desconhecidos, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou descontinuar o tratamento com **DALINVI**[®], levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Fertilidade

Não há dados disponíveis para determinar os efeitos potenciais do daratumumabe sobre a fertilidade masculina ou feminina.

Para outros medicamentos administrados com **DALINVI**[®], consulte as respectivas informações de bulas atuais.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos de interação medicamentosa.

Avaliações de farmacocinética clínica do daratumumabe em combinação com lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomibe, carfilzomibe e dexametasona indicaram que não há interação medicamentosa clinicamente relevante entre daratumumabe e estes medicamentos.

Efeito de DALINVI® em exames laboratoriais

- Interferência com teste indireto de antiglobulina (teste indireto de Coombs)

O daratumumabe se liga ao CD38 nas hemácias e interfere com testes de compatibilidade, incluindo a triagem de anticorpos e prova cruzada. Os métodos de mitigação da interferência de daratumumabe incluem tratar as hemácias da reação com ditiotretol (DTT) para quebrar a ligação ao daratumumabe ou genotipagem. Uma vez que o sistema de grupo sanguíneo Kell também é sensível ao tratamento com DTT, unidades K-negativas devem ser fornecidas após exclusão ou identificação de alo-anticorpos usando hemácias tratadas com DTT.

Se for necessária transfusão de emergência, podem ser administradas hemácias ABO/RhD compatíveis, sem realização de prova cruzada, de acordo com as boas práticas locais de transfusão.

- Interferência com Testes de Eletroforese de Proteínas Séricas e Imunofixação

O daratumumabe pode ser detectado por ensaios de eletroforese de proteína sérica (SPE) e imunofixação (IFE) usados para monitorar as imunoglobulinas monoclonais da doença (Proteína M). Isto pode levar a um resultado SPE e IFE falso positivo para pacientes com proteína de mieloma IgG Kappa, impactando na avaliação inicial de resposta completa (RC) conforme critério IMWG. Em pacientes com resposta parcial muito boa persistente, onde há suspeita de interferência de daratumumabe, considere o uso de um teste de IFE específico de daratumumabe validado para distinguir o daratumumabe de qualquer proteína M endógena remanescente no soro do paciente, para facilitar a determinação de resposta completa (RC) (vide “Resultados de Eficácia”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração em temperatura entre 2°C e 8°C. Não congelar. Proteger da luz.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Após diluição

Uma vez que as soluções de daratumumabe não contêm conservantes, a menos que o método de abertura/diluição exclua o risco de contaminação microbológica, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não usado imediatamente, a solução pode ser armazenada em um refrigerador (entre 2 e 8°C), protegido da luz, por até 24 horas antes do uso, seguidos por 15 horas (incluindo o tempo da infusão) a temperatura entre 15°C a 25°C e luz ambiente. Caso armazenado no refrigerador, permitir que a solução alcance a temperatura entre 15°C a 25°C antes da administração.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, a solução diluída pode ser mantida sob refrigeração (2°C a 8°C), protegida da luz, por até 24 horas antes de usar. A infusão deve ser concluída dentro de 15 horas.

Atenção especial à temperatura de 15 a 25°C e luz ambiente para utilização da medicação diluída dentro de no máximo 15 horas (incluindo o tempo da infusão).

Aspecto físico

DALINVI® é uma solução concentrada incolor a amarela, sem conservantes.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Administrar os medicamentos pré-infusão e pós-infusão mencionados no item “Medicamentos concomitantes recomendados”.

DALINVI[®] é administrado como infusão intravenosa, após diluição em solução de cloreto de sódio 0,9%. Para instruções sobre a diluição do medicamento antes da administração, vide “Instruções de uso, manuseio e descarte”.

DALINVI[®] deve ser administrado por um profissional da saúde, em ambiente com acesso imediato a equipamentos de emergência e ao suporte médico apropriado para controlar reações relacionadas à infusão, caso ocorram (vide “Advertências e Precauções”).

Este medicamento não deve ser misturado a outros medicamentos, exceto com aqueles mencionados a seguir.

Posologia – Adultos (≥ 18 anos)

- Dose recomendada

O esquema posológico de **DALINVI**[®] na Tabela 9 é para a terapia combinada de regimes com ciclos de 4 semanas (por exemplo, lenalidomida) e para monoterapia, conforme a seguir:

- em combinação com lenalidomida e baixa dose de dexametasona para pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado ineligíveis ao transplante autólogo de células-tronco (TACT);
- em combinação com lenalidomida e baixa dose de dexametasona para pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário;
- em combinação com carfilzomibe e baixa dose de dexametasona para pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário;
- monoterapia para pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário.

A dose recomendada de **DALINVI**[®] é de 16 mg/kg de peso corpóreo, administrado como infusão intravenosa, de acordo com o seguinte esquema posológico (velocidade de infusão apresentada na Tabela 13):

Tabela 9: Esquema posológico de DALINVI[®] em monoterapia e em combinação em regime de ciclo de 4 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 doses)
Semanas 9 a 24 ^a	A cada duas semanas (total de 8 doses)
Da Semana 25 em diante, até progressão da doença ^b	A cada 4 semanas

^a A primeira dose do regime de dose a cada 2 semanas é administrada na Semana 9.

^b A primeira dose do regime de dose a cada 4 semanas é administrada na Semana 25.

Para as instruções de uso dos medicamentos a serem administrados em combinação com **DALINVI**[®], vide item “Resultados de Eficácia”, bem como as bulas dos respectivos produtos.

O esquema posológico de **DALINVI**[®] na Tabela 10 é para a terapia combinada com bortezomibe, melfalana e prednisona (regime de ciclos de 6 semanas) para pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados ineligíveis ao TACT:

A dose recomendada de **DALINVI**[®] é 16 mg/kg de peso corpóreo administrado como infusão intravenosa, de acordo com o seguinte esquema posológico (velocidade de infusão apresentada na Tabela 13):

Tabela 10: Esquema posológico de DALINVI[®] em combinação com bortezomibe, melfalana e prednisona ([VMP], regime de ciclo de 6 semanas)

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 6	Semanal (total de 6 doses)
Semanas 7 a 54 ^a	A cada três semanas (total de 16 doses)
Da Semana 55 em diante, até progressão da doença ^b	A cada 4 semanas

^a A primeira dose do regime de dose a cada 3 semanas é administrada na Semana 7.

^b A primeira dose do regime de dose a cada 4 semanas é administrada na Semana 55.

O bortezomibe deve ser administrado duas vezes por semana nas semanas 1, 2, 4 e 5 para o primeiro ciclo de 6 semanas, seguido de uma vez por semana nas semanas 1, 2, 4 e 5 para mais 8 ciclos de 6 semanas. Para a informação da dose e esquema da dose de VMP quando administrados com **DALINVI**[®], vide item “Resultados de Eficácia”.

O esquema posológico de **DALINVI**[®] na Tabela 11 é para a terapia combinada com bortezomibe, talidomida e dexametasona (regime de ciclos de 4 semanas) para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados elegíveis ao TACT:

A dose recomendada de **DALINVI**[®] é 16 mg/kg de peso corpóreo administrado como infusão intravenosa, de acordo com o seguinte esquema posológico (velocidade de infusão apresentada na Tabela 13):

Tabela 11: Esquema posológico de DALINVI[®] em combinação com bortezomibe, talidomida e dexametasona ([VTd]; regime de ciclo de 4 semanas)

Fase de tratamento	Semanas	Esquema
Indução	Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 doses)
	Semanas 9 a 16 ^a	A cada duas semanas (total de 4 doses)
Parar e administrar alta dose de quimioterapia e TACT		
Consolidação	Semanas 1 a 8 ^b	A cada duas semanas (total de 4 doses)

^a A primeira dose do regime de dose a cada 2 semanas é administrada na Semana 9.

^b A primeira dose do regime de dose a cada 2 semanas é administrada na Semana 1 do reinício do tratamento após o TACT.

Para as instruções de uso dos medicamentos a serem administrados em combinação com **DALINVI**[®], vide item “Resultados de Eficácia”, bem como as bulas dos respectivos produtos.

O esquema posológico de **DALINVI**[®] na Tabela 12 é para a terapia combinada de regimes de ciclos de 3 semanas (por exemplo, bortezomibe) para pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário.

A dose recomendada de **DALINVI**[®] é de 16 mg/kg de peso corpóreo, administrado como infusão intravenosa, conforme o seguinte esquema posológico (velocidade de infusão apresentada na Tabela 13):

Tabela 12: Esquema posológico de DALINVI® em regimes de ciclo de 3 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanal (total de 9 doses)
Semanas 10 a 24 ^a	A cada três semanas (total de 5 doses)
Da Semana 25 em diante, até progressão da doença ^b	A cada 4 semanas

^a A primeira dose do regime de dose a cada 3 semanas é administrada na Semana 10.

^b A primeira dose do regime de dose a cada 4 semanas é administrada na Semana 25.

Para as instruções de uso dos medicamentos a serem administrados em combinação com **DALINVI®**, vide item “Resultados de Eficácia”, bem como as bulas dos respectivos produtos.

- Dose esquecida

Se houver esquecimento de uma dose planejada do **DALINVI®**, administre a dose o quanto antes e ajuste o esquema posológico adequadamente, mantendo o intervalo entre os tratamentos.

- Velocidades de Infusão para a Administração de DALINVI®

Após diluição, administrar as infusões de **DALINVI®** por via intravenosa de acordo com a velocidade de infusão apresentada na Tabela 13. O aumento escalonado da velocidade de infusão deve ser considerado apenas na ausência de reações infusionais.

Para facilitar a administração, a primeira dose prescrita de 16 mg/kg na Semana 1 pode ser dividida ao longo de dois dias consecutivos, ou seja, 8 mg/kg no Dia 1 e Dia 2, respectivamente, como na Tabela 13 abaixo.

Para pacientes recebendo **DALINVI®** em combinação com carfilzomibe e dexametasona (DKd), a dose de 16 mg/kg de daratumumabe na Semana 1 deve ser dividida em dois dias para minimizar o risco de sobrecarga de volume (veja opção 2 da Tabela 13).

Tabela 13: Velocidade de infusão para a administração de DALINVI® (16 mg/kg)

	Volume de diluição	Velocidade inicial (primeira hora)	Incrementos da velocidade ^a	Velocidade máxima
Infusão na Semana 1				
Opção 1 (Infusão de dose única)				
Semana 1 Dia 1 (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora a cada hora	200 mL/hora
Opção 2 (Infusão de dose dividida)				
Semana 1 Dia 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora a cada hora	200 mL/hora
Semana 1 Dia 2 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora a cada hora	200 mL/hora
Infusão na Semana 2 (16 mg/kg)^b	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora a cada hora	200 mL/hora
Infusões subsequentes (Semana 3 em diante, 16 mg/kg)^c	500 mL	100 mL/hora	50 mL/hora a cada hora	200 mL/hora

^a Considerar escalonamento incremental da velocidade de infusão apenas na ausência de reações infusionais.

^b O volume de diluição de 500 mL para a dose de 16 mg/kg deve ser usado apenas se nenhuma reação infusional for observada na semana anterior. Caso contrário, use o volume de diluição de 1000 mL.

^c Use uma velocidade inicial modificada (100 mL/hora) para as infusões subsequentes (ou seja, Semana 3 em diante) somente se nenhuma reação infusional for observada durante as infusões anteriores. Caso contrário, continue a usar as instruções indicadas na tabela para a velocidade de infusão da Semana 2.

Manejo de reações relacionadas à infusão

Administrar medicamentos pré-infusão para reduzir o risco de reações relacionadas à infusão antes do tratamento com **DALINVI®**.

Para reações relacionadas à infusão de qualquer grau/severidade, interromper imediatamente a infusão de **DALINVI**[®] e controlar os sintomas. O controle das reações relacionadas à infusão pode exigir também, redução da velocidade da infusão ou descontinuação do **DALINVI**[®], como detalhado a seguir (vide também “Advertências e Precauções”).

- Grau 1-2 (leve a moderado): assim que os sintomas da reação desaparecerem, reinicie a infusão em não mais que a metade da velocidade na qual a reação relacionada à infusão ocorreu. Se o paciente não apresentar mais sintomas de reação relacionada à infusão, o escalonamento da velocidade de infusão pode ser retomado em incrementos e intervalos conforme clinicamente apropriado até a velocidade máxima de 200 mL/h (Tabela 13).
- Grau 3 (severo): quando os sintomas da reação desaparecerem, considere reiniciar a infusão em velocidade não maior que a metade daquela na qual a reação ocorreu. Se o paciente não apresentar mais sintomas, retomar o escalonamento da velocidade de infusão em incrementos e intervalos apropriados (Tabela 13). Repetir o procedimento acima no evento de recorrência de sintomas de Grau 3. Descontinuar o **DALINVI**[®] permanentemente após a terceira ocorrência de reação infusional de Grau maior ou igual a 3.
- Grau 4 (risco de vida): descontinuar permanentemente o tratamento com **DALINVI**[®].

Medicamentos concomitantes recomendados

- Medicação pré-infusão

Para reduzir o risco de reações relacionadas à infusão administre os seguintes medicamentos pré-infusão em todos os pacientes, 1 a 3 horas antes de cada infusão de **DALINVI**[®]:

- Corticosteroide (de longa ação ou ação imediata).

Monoterapia:

Dose de 100 mg de metilprednisolona ou equivalente, administrada por via intravenosa. Após a segunda infusão a dose de corticosteroides pode ser reduzida (metilprednisolona 60 mg oral ou intravenosa).

Terapia Combinada:

Administrar 20 mg de dexametasona (ou equivalente) antes de cada infusão de **DALINVI**[®] (vide “Resultados de Eficácia”). Quando a dexametasona for o corticoide específico do regime de base, a dose de tratamento com dexametasona servirá como pré-medicação nos dias de infusão de **DALINVI**[®].

A dexametasona é administrada por via intravenosa antes da primeira infusão de **DALINVI**[®] e a administração oral pode ser considerada antes das infusões subsequentes. Regime específico adicional de base de corticosteroides (por exemplo, prednisona) não devem ser administrados com a infusão de **DALINVI**[®] quando os pacientes recebem dexametaxona como pré-medicação.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol oral).
- Anti-histamínico (25 a 50 mg de difenidramina ou equivalente via oral ou intravenosa).

- Medicação pós-infusão

Administrar medicação pós-infusão para reduzir o risco de reações infusionais tardias, como segue:

Monoterapia:

Administrar corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona ou dose equivalente de corticosteroides de longa ação ou ação imediata, conforme os padrões locais) em cada um dos 2 dias após as infusões de **DALINVI**[®] (iniciando no dia após a infusão).

Terapia Combinada:

Considerar a administração de baixas doses de metilprednisolona por via oral (≤ 20 mg) ou equivalente, no dia após a infusão de **DALINVI**[®].

Entretanto, se um regime específico de base de corticosteroide (exemplo, dexametasona, prednisona) é administrado no dia após a infusão de **DALINVI**[®], medicações pós-infusão adicionais podem não ser necessárias (vide “Resultados de Eficácia”).

Adicionalmente, para qualquer paciente com história de doença pulmonar obstrutiva crônica, considerar o uso de medicação pós-infusão, incluindo broncodilatadores de ação curta e longa e corticosteroides inalatórios. Se o paciente não tiver reações relacionadas à infusão importantes após as primeiras quatro infusões, estas medicações pós-infusão inalatórias podem ser descontinuadas a critério do médico.

Profilaxia para a reativação do vírus Herpes Zoster

Iniciar a profilaxia antiviral para a prevenção da reativação do vírus Herpes Zoster dentro de 1 semana após início de **DALINVI**[®] e continuar por pelo menos 3 meses de tratamento consecutivos.

- Ajustes de dose

Não é recomendada a redução de dose de **DALINVI**[®]. Atrasos na dose podem ser necessários para permitir a recuperação da contagem de células sanguíneas caso haja toxicidade hematológica (vide “Advertências e Precauções”). Para informações em relação aos produtos administrados em combinação com **DALINVI**[®], veja as bulas dos respectivos produtos.

Instruções de Uso, Manuseio e Descarte

DALINVI[®] é somente para uso único.

Prepare a solução para infusão usando técnicas de assepsia como se segue:

- Calcule a dose (mg), o volume total (mL) da solução de **DALINVI**[®] e o número de frascos de **DALINVI**[®] a serem utilizados, com base no peso do paciente.
- Verifique se a solução de **DALINVI**[®] é incolor a amarela. Não use se observar a presença de partículas opacas, descoloração ou outras partículas estranhas.
- Usando técnica de assepsia, remova um volume de cloreto de sódio 0,9% da bolsa de infusão igual ao volume necessário da solução de **DALINVI**[®].
- Retire a quantidade necessária da solução de **DALINVI**[®] e transfira para uma bolsa de infusão contendo cloreto de sódio 0,9% para obter o volume apropriado (vide “Posologia e Modo de Usar”). As bolsas de infusão devem ser de cloreto de polivinila (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) ou mistura de poliolefinas (PP+PE). Realize a diluição sob condições de assepsia apropriadas. Descarte qualquer porção não utilizada restante no frasco.
- Gentilmente, inverta a bolsa para misturar a solução. Não agite ou congele.
- Medicamentos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente para a presença de material particulado e descoloração antes da administração, sempre que a solução e a embalagem permitirem. A solução diluída pode desenvolver partículas proteicas transparentes a brancas, muito pequenas, pois o daratumumabe é uma proteína. Não use se observar partículas opacas, descoloração ou partículas estranhas.

- Uma vez que **DALINVI**[®] não contém conservantes, a solução diluída deve ser administrada dentro de 15 horas (incluindo o tempo da infusão), na temperatura de 15 a 25°C e luz ambiente.
- Se não usada imediatamente, a solução diluída pode ser armazenada antes da administração por até 24 horas em condições refrigeradas 2 a 8°C e protegido da luz. Não congelar.
- Administre a solução diluída por infusão intravenosa usando um equipo de infusão, com regulação do fluxo e filtro de polietersulfona (PES) de baixa ligação à proteína (tamanho do poro de 0,22 ou 0,2 µm) em linha, estéril, não pirogênico. Equipamentos de administração de poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP ou PE devem ser usados. Caso armazenado no refrigerador, permitir que a solução alcance a temperatura entre 15°C a 25°C antes da administração.
- Não realize a infusão de **DALINVI**[®] concomitantemente com outros agentes na mesma linha intravenosa.
- Não armazene nenhuma porção não utilizada da infusão para uso posterior. O produto não utilizado ou resíduo do produto deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

Atenção especial à temperatura de 15 a 25°C e luz ambiente para utilização da medicação diluída dentro de no máximo 15 horas (incluindo o tempo da infusão).

Populações especiais

- Crianças (≤ 17 anos de idade)

A segurança e a eficácia de **DALINVI**[®] não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

- Idosos (≥ 65 anos de idade)

Ajustes de dose não são considerados necessários em pacientes idosos (vide “Propriedades Farmacocinéticas” e “Reações Adversas”).

- Insuficiência renal

Não foram conduzidos estudos formais do daratumumabe em pacientes com insuficiência renal. Com base em uma análise da farmacocinética populacional não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência renal (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

- Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos formais do daratumumabe em pacientes com insuficiência hepática. Provavelmente, alterações da função hepática não terão qualquer efeito na eliminação do daratumumabe uma vez que moléculas de IgG1, tais como o daratumumabe, não são metabolizadas pelas vias hepáticas. Com base em uma análise da farmacocinética populacional não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência hepática (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são apresentadas nesta seção. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados como razoavelmente associados ao uso de daratumumabe com base na avaliação abrangente da informação disponível sobre eventos adversos. Uma relação causal com daratumumabe não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas em estudos clínicos de um fármaco não podem ser comparadas diretamente com as taxas em estudos clínicos de outro fármaco e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Os dados de segurança descritos a seguir refletem a exposição ao **DALINVI**[®] (16 mg/kg) em 2066 pacientes com mieloma múltiplo, incluindo 1910 pacientes que receberam **DALINVI**[®] em combinação com regimes de base e 156 pacientes que receberam **DALINVI**[®] como monoterapia.

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) foram reações relacionadas à infusão, fadiga, náusea, diarreia, constipação, pirexia, dispneia, tosse, neutropenia, trombocitopenia, anemia, edema periférico, astenia, neuropatia periférica, infecção do trato respiratório superior e dor musculoesquelética. As reações adversas graves foram sepse, pneumonia, bronquite, infecção do trato respiratório superior, edema pulmonar, pirexia, desidratação, diarreia, fibrilação atrial.

A Tabela 14 compila as reações adversas que ocorreram nos pacientes que receberam DALINVI®.

As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e muito raro ($< 1/10000$). Dentro de cada grupo de frequência, quando relevante, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de intensidade.

Tabela 14: Reações adversas em pacientes com mieloma múltiplo tratados com DALINVI® 16 mg/kg

Classe de Sistema/Órgão	Reação Adversa	Frequência	Incidência (%)	
			Qualquer Grau	Graus 3-4
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório superior ⁺	Muito comum	46	4
	Pneumonia ⁺		19	11
	Bronquite ⁺		17	2
	Infecção do trato urinário	Comum	8	1
	Sepse ^{+a}		4	4
	Infecção por citomegalovírus ⁺		1	<1*
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Neutropenia ⁺	Muito comum	44	39
	Trombocitopenia ⁺		31	19
	Anemia ⁺		27	12
	Linfopenia ⁺		14	11
	Leucopenia ⁺		12	6
Distúrbios do sistema imune	Hipogamaglobulinemia ^a	Comum	3	<1 [#]
Distúrbios de nutrição e metabolismo	Diminuição do apetite	Muito comum	12	1
	Hipocalemia ⁺	Comum	10	3
	Hiperglicemia		7	3
	Hipocalcemia		6	1
	Desidratação		3	1*
Transtornos psiquiátricos	Insônia	Muito comum	16	1*
Distúrbios do sistema nervoso	Neuropatia periférica ⁺	Muito comum	35	4
	Cefaleia		12	<1*
	Parestesia		11	<1
	Tontura		10	<1*
	Síncope	Comum	2	2*
Distúrbios cardíacos	Fibrilação atrial	Comum	4	1
Distúrbios vasculares	Hipertensão ⁺	Muito comum	10	5
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Tosse ⁺	Muito comum	25	<1*
	Dispneia ⁺		21	3
	Edema pulmonar ⁺	Comum	1	<1
Distúrbios gastrointestinais	Constipação	Muito comum	33	1
	Diarreia		32	4
	Náusea		26	2*
	Vômito		16	1*
	Dor abdominal ⁺	Comum	14	1
	Pancreatite ⁺		1	1
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Erupção cutânea	Muito comum	13	1*
	Prurido	Comum	7	<1*
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor musculoesquelética ⁺	Muito comum	37	4
	Artralgia		14	1
	Espasmo muscular		14	<1*
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Edema periférico ⁺	Muito comum	27	1
	Fadiga		26	4
	Pirexia		23	2
	Astenia		21	2
	Calafrios	Comum	9	<1*
Danos, envenenamento e complicações no procedimento	Reação relacionada à infusão [#]	Muito comum	40	4

+ Indica agrupamento de termos.
* Ausência de Grau 4.
Reação relacionada à infusão inclui termos determinados pelos investigadores como sendo relacionadas à infusão, conforme descrito em item específico.

Tratamento combinado com carfilzomibe e dexametasona duas vezes por semana (20/56 mg/m²)

As reações adversas descritas na tabela abaixo refletem a exposição ao **DALINVI**[®] por uma duração mediana de tratamento de 16,1 meses (intervalo: 0,1 a 23,7 meses) para o grupo daratumumabe-carfilzomibe-dexametasona (DKd) e duração mediana do tratamento de 9,3 meses (intervalo: 0,1 a 22,4 meses) para o grupo carfilzomibe-dexametasona (Kd) em um estudo controlado de forma ativa da Fase 3 (Estudo 20160275 - CANDOR). As reações adversas mais frequentes (≥ 20%) foram reações à infusão, diarreia, fadiga, infecção do trato respiratório superior e pneumonia. As reações adversas graves com uma incidência 2% maior no braço DKd do que no braço Kd foram pneumonia (DKd 14% vs Kd 11%), sepse (DKd 6% vs Kd 3%), gripe (DKd 4% vs Kd 1%), pirexia (DKd 4% vs Kd 2%), bronquite (DKd 2% vs Kd 0%) e diarreia (DKd 2% vs Kd 0%). Eventos fatais dentro de 30 dias após a interrupção do tratamento, independentemente da causalidade, foram relatados em 10% de todos os pacientes tratados com DKd versus 5% dos pacientes tratados com Kd e a causa mais comum foi infecção. Dentro do grupo DKd, eventos fatais ocorreram em 14% dos pacientes com idade ≥ 65 anos e 6% dos pacientes com idade < 65 anos (ver Infecções, Populações especiais abaixo).

Os termos pré-especificados relacionados à reação à infusão que ocorreram na mesma data ou na próxima data de qualquer dosagem de daratumumabe foram de 18% no braço DKd e na mesma data ou na próxima data da primeira dosagem de daratumumabe foram de 12% no braço DKd. Os termos relacionados à reação à infusão que ocorreram na mesma data de qualquer dosagem de carfilzomibe foram de 41% no braço DKd em comparação com 28% no braço Kd e na mesma data da primeira dosagem de carfilzomibe foram de 13% no braço DKd em comparação com 1% no braço Kd.

Tabela 15: Reações adversas relatadas no Estudo 20160275 (CANDOR)*

Classe de Sistema/Órgão	Reação Adversa	Frequência	Incidência		
			Qualquer Grau (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Trombocitopenia ^a	Muito comum	37	16	8
	Anemia ^b		33	16	1
	Neutropenia ^c		16	9	1
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia	Muito comum	31	4	0
	Náusea		18	0	0
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Fadiga	Muito comum	24	7	<1
	Pirexia		19	2	<1
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório superior ^d	Muito comum	51	6	<1
	Pneumonia ^e		22	12	3
	Bronquite ^f		19	3	0
	Infecção por influenza		11	4	0
	Sepse ^g	Comum	6	3	1
Danos, envenenamento e complicações no procedimento	Reação relacionada à infusão ^h	Muito comum	18	2	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor nas costas	Muito comum	16	2	0
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Muito comum	18	4	0

D = daratumumabe; Kd = carfilzomibe-dexametasona

^g Inclui eventos adversos que codificam o termo preferencial MedDRA de toxemia bacteriana ou choque séptico ou quaisquer termos preferenciais contendo sepse em texto.

^h Inclui eventos adversos que são reações à infusão relacionadas ao daratumumabe usando questionamento ao MedDRA com evento na mesma data ou data seguinte de qualquer dosagem de daratumumabe.

^a Contagem de plaquetas diminuída, distúrbio plaquetário, trombocitopenia.

^b Anemia, anemia macrocítica, hemoglobina anormal, anemia por deficiência de ferro, anemia normocrômica normocítica.

^c Neutropenia febril, granulocitopenia, neutropenia, contagem de neutrófilos diminuída

^d Sinusite aguda, laringite, nasofaringite, candidíase orofaríngea, faringite, infecção por vírus sincicial respiratório, infecção do trato respiratório, infecção viral do trato respiratório, rinite, infecção por rinovírus, sinusite, amigdalite, traqueíte, infecção do trato respiratório superior, infecção do trato respiratório superior bacteriana, infecção viral do trato respiratório superior.

^e Pneumonia atípica, infecção pulmonar, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia, pneumonia bacteriana, pneumonia citomegaloviral, pneumonia micoplasmática, pneumonia viral sincicial respiratória, pneumonia viral

^f Bronquiolite, bronquite, bronquite viral, traqueobronquite

Reações Relacionadas à Infusão

Nos estudos clínicos (monoterapia e tratamentos em combinação; n=2066) a incidência de reações relacionadas à infusão de qualquer grau foi de 37% na primeira infusão (16 mg/kg, Semana 1) de **DALINVI**[®], 2% na infusão da Semana 2 e cumulativamente 6% nas infusões subsequentes. Menos de 1% dos pacientes tiveram reação infusional Grau 3/4 na Semana 2 ou nas infusões subsequentes.

O tempo mediano para início da reação foi de 1,5 horas (intervalo: 0 a 72,8 horas). A incidência de modificações na infusão devido às reações foi 36%. As durações medianas das infusões de 16 mg/kg para a 1^a, 2^a e infusões subsequentes foram aproximadamente 7; 4 e 3 horas, respectivamente.

As reações relacionadas à infusão severas incluem broncoespasmo, dispnéia, edema da laringe, edema pulmonar, hipóxia e hipertensão. Outras reações relacionadas à infusão incluíram congestão nasal, tosse, calafrios, irritação da garganta, vômito e náusea (vide “Advertências e Precauções”).

Quando a dose de **DALINVI**[®] foi interrompida para o transplante autólogo de células-tronco (TACT) (Estudo MMY3006) por um tempo mediano de 3,75 (variação: 2,4 a 6,9) meses, no reinício do tratamento com **DALINVI**[®] a incidência de IRRs foi 11% na primeira infusão após o TACT. A taxa de infusão/volume de diluição usada no reinício foi aquela utilizada pela última vez na infusão de **DALINVI**[®] antes da interrupção para o TACT. As reações relacionadas à infusão que ocorreram no reinício de **DALINVI**[®] após o TACT foram consistentes em relação aos sintomas e severidade (grau 3 e 4: < 1%) com aquelas relatadas em estudos anteriores na Semana 2 ou infusões subsequentes.

No estudo MMY1001, nos pacientes que receberam daratumumabe em terapia combinada (n=97), a primeira dose de 16 mg/kg de daratumumabe na Semana 1 foi administrada dividida em dois dias, ou seja, 8 mg/kg no Dia 1 e Dia 2, respectivamente. A incidência de reações relacionadas à infusão de qualquer grau foi de 42%, com 36% dos pacientes apresentando reações relacionadas à infusão no Dia 1 da Semana 1, 4% no Dia 2 da Semana 1 e 8% nas infusões subsequentes. O tempo mediano para o início de uma reação foi de 1,8 horas (variação: 0,1 a 5,4 horas). A incidência de interrupções de infusão devido às reações foi de 30%. A duração mediana das infusões foi de 4,2 horas para a Semana 1 - Dia 1; 4,2 horas para a Semana 1 - Dia 2 e 3,4 horas para as infusões subsequentes.

Infecções

Nos pacientes recebendo a terapia combinada de **DALINVI**[®], foram relatadas infecções Grau 3 ou 4 conforme a seguir:

Estudos com pacientes recidivados/refratários: DVd: 21%; Vd: 19%; DRd: 28%; Rd: 23%; DPd: 28%; DKd^a: 36%; Kd^a: 27%; DKd^b: 21%

^a onde carfilzomibe 20/56 mg/m² foi administrado duas vezes por semana.

^b onde carfilzomibe 20/70 mg/m² foi administrado uma vez por semana.

Estudos com pacientes recém-diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; DVTd: 22%, VTd: 20%.

A pneumonia foi a infecção severa (Grau 3 ou 4) mais comumente relatada entre os estudos. Em estudos de controle ativo, descontinuações do tratamento devido à infecções ocorreram em 1-4% dos pacientes. Infecções fatais foram principalmente devido à pneumonia e sepse.

Em pacientes recebendo terapia combinada de **DALINVI**[®], foram relatadas infecções fatais (Grau 5) conforme a seguir:

Estudos com pacientes recidivados/refratários: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%; DKd^a: 5%, Kd^a: 3%; DKd^b: 0%

^a onde carfilzomibe 20/56 mg/m² foi administrado duas vezes por semana.

^b onde carfilzomibe 20/70 mg/m² foi administrado uma vez por semana.

Estudos com pacientes recém-diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

Populações especiais

- Idosos (≥ 65 anos de idade)

Dos 2459 pacientes que receberam **DALINVI**[®] na dose recomendada, 38% possuíam com 65 à 75 anos, e 15% possuíam 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças gerais na eficácia com base na idade. A incidência de reações adversas severas foi maior em pacientes idosos em comparação com os pacientes jovens (vide itens “Reações Adversas” e “Resultados de Eficácia”). Entre os pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário (n=1213), as reações adversas comuns que ocorreram com maior frequência em pacientes idosos (≥ 65 anos de idade) foram pneumonia e sepse. Entre os pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado ineligíveis ao transplante autólogo de células-tronco (n=710), a reação adversa comum que ocorreu com maior frequência em pacientes idosos (≥ 75 anos de idade) foi pneumonia.

Reativação do vírus Herpes Zoster

Em alguns estudos clínicos de **DALINVI**[®], a profilaxia para a reativação do vírus Herpes Zoster foi recomendada para os pacientes. Em estudos de monoterapia, o Herpes Zoster foi relatado em 3% dos pacientes. Nos estudos com terapia combinada, o Herpes Zoster foi relatado em 2 – 5% dos pacientes recebendo **DALINVI**[®].

Imunogenicidade

Como todo tratamento com proteínas, há um potencial de imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia do ensaio, manipulação da amostra, tempo de coleta da amostra, medicações concomitantes e doença subjacente. Por estes motivos, a comparação da incidência de anticorpos contra o daratumumabe nos estudos descritos abaixo, com a incidência de anticorpos em outros estudos ou contra outros produtos, pode ser enganosa. Em estudos clínicos em pacientes com mieloma múltiplo tratados com **DALINVI**[®], em monoterapia ou em terapias combinadas, 0,35% (6/1713) dos pacientes desenvolveram anticorpos anti-daratumumabe emergentes do tratamento. Destes, 4 pacientes testaram positivo para anticorpos neutralizantes.

Dados de pós-comercialização

As reações adversas identificadas durante a experiência pós-comercialização com **daratumumabe** estão incluídas na Tabela 16. As frequências são fornecidas de acordo com a seguinte convenção:

Muito comum	$\geq 1/10$
Comum	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Pouco comum	$\geq 1/1000$ a $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
Muito raro	$< 1/10000$, incluindo casos isolados
Desconhecido	a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

Na Tabela 16, as reações adversas são apresentadas por categoria de frequência com base nas taxas de notificação espontânea, bem como por categoria de frequência com base na incidência definida em estudos clínicos, quando conhecida.

Tabela 16: Reações Adversas Pós-comercialização identificadas com daratumumabe		
Classe de sistema de órgãos Reações Adversas	Categoria de frequência com base na Taxa de Relatórios Espontâneos	Categoria de frequência com base na Incidência em Estudo clínico

Distúrbios do Sistema Imunológico		
Reação anafilática	Raro	Desconhecido
Infeções e Infestações		
COVID-19	Incomum	Desconhecido
Reativação do vírus da hepatite B	Raro	Incomum

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas e sinais

Nos estudos clínicos não houve nenhuma experiência de superdose. Doses até 24 mg/kg foram administradas por via intravenosa em um estudo clínico, sem atingir a dose máxima tolerada.

Tratamento

Não há um antídoto específico conhecido para a superdose de **DALINVI**[®]. No evento de uma superdose, o paciente deve ser monitorado quanto aos sinais ou sintomas de efeitos adversos e tratamento sintomático apropriado deve ser instituído imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.1236.3414

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino - CRF/SP n° 57.310

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 2.041 – São Paulo – SP – CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Cilag A.G. – Schaffhausen – Suíça

OU

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG – Ravensburg – Alemanha

Embalado (emb. secundária) por:

Cilag A.G. – Schaffhausen – Suíça

Importado por:



®Marca Registrada

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 18/11/2024.



CCDS 2410

VPS TV 12.0

HISTÓRICO DE BULAS										
Produto	Dados da submissão eletrônica			Dados da petição que altera bula			Dados das alterações de bulas			
	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Dalvi (daratumumabe)	03/06/2017	0355748/17-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	23/12/2015	1125658/15-3	PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Biológico Novo	30/01/2017	VP: Todos VPS: Todos	VP01/VP01	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
Dalvi (daratumumabe)	26/05/2017	1004551/17-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	26/05/2017	1004551/17-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	26/05/2017	VP: 8 VPS: 2, 9	VP03/VP03	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
Dalvi (daratumumabe)	10/09/2017	2093402/17-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	08/08/2017	1667826/17-5	10408 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado	25/09/2017	VP: 5 e 6, VPS: 2, 5, 7 e 9	VP04/VP04	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
Dalvi (daratumumabe)	17/11/2017	2212672/17-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	17/11/2017	2212672/17-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	17/11/2017	VP: 3 e 8 VPS: 3, 4, 5, 6 e 9	VP05/VP05	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
Dalvi (daratumumabe)	26/12/2017	2318299/17-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	03/03/2017	0354081/17-9	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	26/12/2017	VP: 1, 6 e 8 VPS: 1, 2, 8 e 9	VP06/VP06	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
Dalvi (daratumumabe)	28/03/2018	0242719/18-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	13/12/2017	2286401/17-6	1688 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária	19/03/2018	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP07/VP07	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
Dalvi (daratumumabe)	04/02/2018	0252261/18-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	22/11/2017	2227202/17-0	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	04/02/2018	VP: 1, 4 e 6 VPS: 1, 2, 5, 8 e 9	VP08/VP08	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
Dalvi (daratumumabe)	02/05/2019	0108822/19-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	02/05/2019	0108822/19-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	02/05/2019	VP: 4 e 8 VPS: 5 e 9	VP09/VP09	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
Dalvi (daratumumabe)	02/11/2019	0125926/19-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	29/8/2018	0852001/18-1	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	02/11/2019	VP: 6 VPS: 2, 8 e 9	VP10/VP10	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
Dalvi (daratumumabe)	06/04/2019	0496810/19-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	03/04/2019 e 05/07/2018	0303745/19-2 e 0537863/18-0	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica 10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	13/05/2019 e 27/05/2019	VP: 1, 6 e 8 VPS: 1, 2, 3, 6, 8 e 9	VP11/VP11	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
Dalvi (daratumumabe)	13/06/2019	6084822/01-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	13/06/2019	6084822/01-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	13/06/2019	VPS: 2	VP11.1/VP11.1	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
Dalvi (daratumumabe)	30/10/2019	2643059/19-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	04/05/2019	0314961/19-7	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	29/10/2019	VP: 1, 6, 8 e Dizeres Legais VPS: 1, 2, 8 e Dizeres Legais	VP TV 1.3 VPS TV 1.3	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
Dalvi (daratumumabe)	16/01/2020	0157510/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	16/01/2020	0157510/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	16/01/2020	VP: 4, Identificação do Medicamento e Apresentação VPS: 9, Identificação do Medicamento e Apresentação	VP TV 3.0/VPS TV 3.0	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
Dalvi (daratumumabe)	03/09/2020	0715712/20-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	03/09/2020	0715712/20-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	03/09/2020	VP: 8 VPS: 8, 9	VP TV 4.0/VPS TV 4.0	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
Dalvi (daratumumabe)	26/08/2020	2879336/20-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	26/08/2020	2879336/20-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	26/08/2020	VP: 4, 6 e 8 VPS: 9	VP TV 5.0/VPS TV 5.0	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
Dalvi (daratumumabe)	23/12/2020	4557167/20-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	23/12/2020	4557167/20-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	23/12/2020	VP: 4 e 8 VPS: 2, 5 e 9	VP TV 6.0/VPS TV 6.0	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
Dalvi (daratumumabe)	11/06/2021	2265783/21-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	11/06/2021	2265783/21-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	11/06/2021	VP: 8 VPS: 2, 9	VP TV 7.0/VPS TV 7.0	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
Dalvi (daratumumabe)	06/07/2021	2625085/21-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	29/04/2020	1339392/20-8	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	14/06/2021	VP: 1, 4, 6 e 8 VPS: 1, 2, 3, 5, 6, 8 e 9	VP TV 8.0/VPS TV 8.0	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML

Dalvini (daratumumabe)	18/05/2022	2828517/22-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/05/2022	2828517/22-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/05/2022	VP: 4, 5 e 8 VPS: 2, 5, 7, 8 e 9	VP TV 9.0/VPS TV 9.0	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
Dalvini (daratumumabe)	28/06/2022	4352478/22-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/06/2022	4352478/22-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/06/2022	VP: - VPS: 2	VP TV 10.0/VPS TV 10.0	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
Dalvini (daratumumabe)	03/09/2024	1212282/24-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/09/2024	1212282/24-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/09/2024	VP: - VPS: 2	VPTV11.0/VPSTV 11.0	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
Dalvini (daratumumabe)	14/11/2024	XXXXXXXX/XX-X	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/11/2024	XXXXXXXX/XX-X	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/11/2024	VP: 8 VPS: 9	VPTV12.0/VPSTV 12.0	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML