

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Dalinvi® 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:

- para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco:
 - em combinação com bortezomibe, talidomida e dexametasona ou;
 - em combinação com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona.

A decisão final sobre qual regime deve ser utilizado deve ser baseada em discussões de benefício-risco entre o médico e o paciente, levando em consideração, as condições de cada paciente, os objetivos gerais de tratamento do paciente, e a capacidade percebida de tolerar a adição de cada medicamento incluído em cada combinação para o tratamento (vide "Resultados de Eficácia").

- para o tratamento de pacientes adultos recém-diagnosticados com mieloma múltiplo para os quais o transplante autólogo de células tronco não está planejado como terapia inicial:
 - em combinação com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona
- para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo que são ineligíveis ao transplante autólogo de células-tronco:
 - em combinação com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona ou;
 - em combinação com lenalidomida e dexametasona ou;
 - em combinação com bortezomibe, melfalana e prednisona.

A decisão final sobre qual regime deve ser utilizado deve ser baseada em discussões de benefício-risco entre o médico e o paciente, levando em consideração, as condições de cada paciente, os objetivos gerais de tratamento do paciente, e a capacidade percebida de tolerar a adição de cada medicamento incluído em cada combinação para o tratamento (vide "Resultados de Eficácia").

- para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos um tratamento prévio:
 - em combinação com lenalidomida e dexametasona ou;
 - em combinação com pomalidomida e dexametasona ou;
 - em combinação com bortezomibe e dexametasona.

A decisão final sobre qual regime deve ser utilizado deve ser baseada em discussões de benefício-risco entre o médico e o paciente, levando em consideração, as condições de cada paciente, os objetivos gerais de tratamento do paciente, e a capacidade percebida de tolerar a adição de cada medicamento incluído em cada combinação para o tratamento (vide "Resultados de Eficácia").

- para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que receberam de uma a três linhas de tratamento prévio:
 - em combinação com carfilzomibe e dexametasona.
- 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:
 - em monoterapia
- para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo latente (MML) com alto risco de desenvolver mieloma múltiplo:
 - em monoterapia
- para o tratamento de pacientes com amiloidose de cadeia leve (AL).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Experiência em estudos clínicos com a formulação subcutânea de DALINVI® SC

Tratamento combinado - mieloma múltiplo recém-diagnosticado

- Elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco (TACT):
 - em combinação com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona

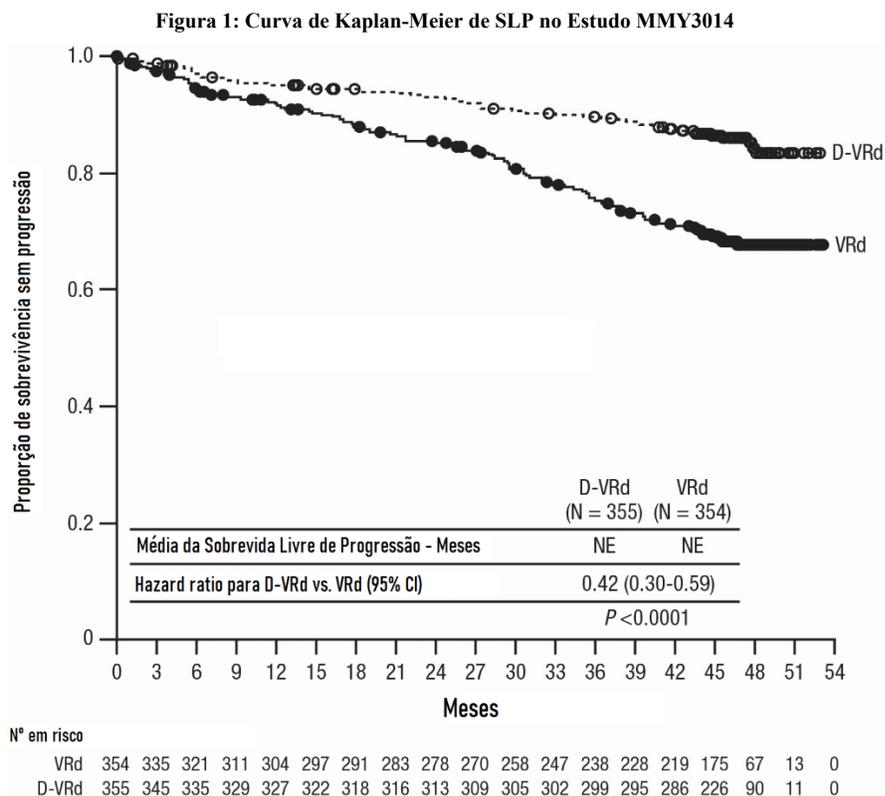
A eficácia do DALINVI® SC com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (D-VRd) durante as fases de tratamento de indução (prévio ao TACT) e consolidação (pós-TACT) foi avaliada no estudo PERSEUS (NCT03710603), um estudo clínico aberto, randomizado e ativo-controlado (VRd), em pacientes com mieloma múltiplo 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-injeção. 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.



Resultados adicionais de eficácia do Estudo MMY3014 são apresentados na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Resultados de eficácia do estudo MMY3014^a

	D-VRd (n=355)	VRd (n=354)	Odss Ratio (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 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 positiva.

- **Para os quais o transplante autólogo de células-tronco não está planejado como terapia inicial ou que não são elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco:**

- em combinação com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona

O estudo MMY3019 foi um estudo de Fase 3, aberto, randomizado e ativo-controlado, que comparou o tratamento com **DALINVI® SC** (1800 mg) em combinação com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (D-VRD) ao tratamento com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (VRD) em pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo, para os quais o TACT não foi planejado como terapia inicial ou que não eram elegíveis ao TACT.

Os pacientes receberam **DALINVI® SC** (1800 mg) administrado por via subcutânea uma vez por semana (Dias 1, 8 e 15) para os Ciclos 1 a 2, seguido de uma vez a cada três semanas para os Ciclos 3 a 8, e uma vez a cada quatro semanas no Ciclo 9 em diante até a progressão documentada da doença ou toxicidade inaceitável. O bortezomibe foi administrado por injeção subcutânea (SC) na dose de 1,3 mg/m² de superfície corporal duas vezes por semana (Dias 1, 4, 8 e 11) a cada 21 dias (3 semanas) nos Ciclos de 1 a 8. A lenalidomida foi administrada por via oral na dose de 25 mg por dia nos Dias 1 a 14 durante os Ciclos 1-8 e nos Dias 1-21 durante o Ciclo 9 em diante. A dexametasona foi administrada por via oral na dose de 20 mg nos Dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 a cada 21 dias (3 semanas) ciclo durante o ciclo 1-8 (ou 20 mg nos dias 1, 4, 8 e 11 para pacientes > 75 anos ou com índice de massa corporal [IMC] < 18,5) e 40 mg nos Dias 1, 8, 15 e 22 a cada 28 dias (4 semanas) ciclo durante o ciclo 9 em diante (ou 20 mg semanalmente para pacientes > 75 anos ou com IMC < 18,5). Nos dias da injeção de **DALINVI® SC** (1800 mg), a dose de dexametasona

foi administrada por via oral ou intravenosa como medicação pré-injeção. Ajustes de dose para bortezomibe, lenalidomida e dexametasona foram aplicados de acordo com as informações de prescrição do fabricante.

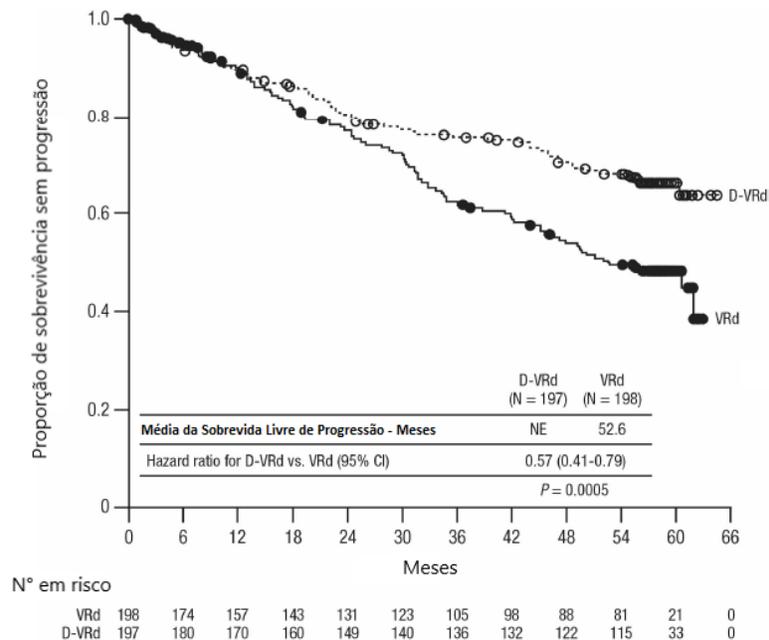
Um total de 395 pacientes foram randomizados: 197 para o braço D-VRd e 198 para o braço VRd. As características demográficas e da doença basais foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento. A mediana de idade foi de 70 anos (variação: 31 a 80 anos). Cinquenta por cento eram do sexo masculino, 39% possuíam ECOG 0, 51% ECOG 1 e 9% ECOG 2. Dezoito por cento tinham menos de 70 anos de idade e eram inelegíveis ao transplante, e 27% tinham menos de 70 anos de idade e tiveram o transplante adiado. Trinta e quatro por cento tinham ISS I, 38% ISS II, 28% ISS III, 75% tinham um risco citogenético padrão, 13% tinham um alto risco citogenético (del17p, t[4;14], t[14;16]), e 11% tinham um risco citogenético indeterminado.

Com um acompanhamento médio de 22,3 meses, a análise primária de DRM no Estudo MMY3019 demonstrou uma melhora na taxa de DRM negativa global (por sequenciamento de próxima geração (NGS), limiar em ou abaixo de 10^{-5}) para pacientes que atingiram RC ou melhor no braço D-VRd em comparação ao braço VRd. As taxas de DRM negativa global foram 53,3% (IC de 95%: 46,1, 60,4) no braço D-VRd e 35,4% (IC de 95%: 28,7, 42,4) no braço VRd (*odds ratio* [D-VRd versus VRd] 2,07 com IC de 95%: 1,38, 3,10; $p = 0,0004$). Com um acompanhamento médio de 58,7 meses, o efeito do tratamento da taxa de DRM negativa global continuou a melhorar na análise final da SLP. As taxas de DRM negativa global foram 60,9% (IC de 95%: 53,7, 67,8) no braço D-VRd e 39,4% (IC de 95%: 32,5, 46,6) no braço VRd (*odds ratio* [D-VRd versus VRd] 2,37 com IC de 95%: 1,58, 3,55).

No momento da análise primária de DRM, uma melhora na taxa de RC ou melhor foi observada no braço D-VRd em comparação ao braço VRd. As taxas de RC ou melhor foram 76,6% (95% IC: 70,1, 82,4) no braço D-VRd e 59,1% (95% IC: 51,9, 66,0) no braço VRd (*odds ratio* [D-VRd versus VRd] 2,31; 95% IC: 1,48, 3,60, $p = 0,0002$). O efeito do tratamento da taxa de RC ou melhor continuou a melhorar na análise final da SLP (81,2% no braço D-VRd e 61,6% no braço VRd; *odds ratio* [D-VRd versus VRd] 2,73 com 95% IC: 1,71, 4,34).

Com um acompanhamento médio de 39 meses, uma análise provisória da SLP no Estudo MMY3019 demonstrou uma melhora da SLP no braço D-VRd em comparação ao braço VRd. O tratamento com D-VRd resultou em uma redução no risco de progressão ou morte de 39% em comparação ao VRd ($HR = 0,61$; IC de 95%: 0,42, 0,90; $p = 0,0104$). A mediana da SLP não havia sido atingida em nenhum dos braços. Com dados da SLP mais maduros na análise final da SLP (acompanhamento médio de 58,7 meses), o efeito do tratamento para SLP foi melhorado com um *hazard ratio* [HR] de 0,57 (IC de 95%: 0,41, 0,79), representando uma redução de 43% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com D-VRd. A mediana da SLP não foi atingida no braço D-VRd e foi de 52,6 meses no braço VRd. A taxa de SLP em 54 meses foi 68% (IC de 95%: 61, 74) no braço D-VRd e 50% (IC de 95%: 42, 57) no braço VRd.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de SLP na Análise Final no Estudo MMY3019



No momento da análise provisória da SLP, uma melhora na taxa de DRM negativa sustentada (por NGS, limiar em ou abaixo de 10^{-5}) para pacientes que atingiram RC ou melhor foi observada no braço D-VRd em comparação ao braço VRd. As taxas de DRM negativa sustentada foram 42,6% (IC de 95%: 35,6, 49,9) no braço D-VRd e 25,3% (IC de 95%: 19,4, 31,9) no braço VRd (*odds ratio* [D-VRd versus VRd] 2,18 com IC de 95%: 1,42, 3,34; $p = 0,0003$). Na análise final da SLP, uma melhora contínua na taxa de DRM negativa sustentada foi observada no braço D-VRd em comparação ao braço VRd. As taxas de DRM negativa sustentada foram 48,7% (IC de 95%: 41,6, 55,9) no braço D-VRd e 26,3% (IC de 95%: 20,3, 33,0) no braço VRd (*odds ratio* [D-VRd versus VRd] 2,63 com IC de 95%: 1,73, 4,00).

Resultados adicionais de eficácia do Estudo MMY3019 são apresentados na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2: Resultados de eficácia da análise final da SLP do estudo MMY3019^a

	D-VRd (n=197)	VRd (n=198)
SLP		
Mediana (IC de 95%) ^b	NE (NE, NE)	52,63 (43,76; NE)
Hazard Ratio (IC de 95%) ^c	0,57 (0,41; 0,79)	
Taxa de DRM negativa global^d	120 (60,9%)	78 (39,4%)
<i>Odds Ratio</i> (IC de 95%) ^e	2,37 (1,58; 3,55)_	
Taxa de DRM negativa sustentada^f	96 (48,7%)	52 (26,3%)
<i>Odds Ratio</i> (IC de 95%) ^e	2,63 (1,73; 4,00)	
RC ou melhor (RCr+RC)	160 (81,2%)	122 (61,6)
<i>Odds Ratio</i> (IC de 95%) ^e	2,73 (1,71; 4,34)_	
Resposta global (RCr+RC+RPMB+RP) n(%)^g	191 (97,0%)	184 (92,9%)
Resposta completa estrita (RCr)	128 (65,0%)	88 (44,4%)
Resposta completa (RC)	32 (16,2%)	34 (17,2%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	23 (11,7%)	50 (25,3%)
Resposta parcial (RP)	8 (4,1%)	12 (6,1%)
Resposta parcial muito boa ou melhor (RCr+RC+RPMB)	183 (92,9%)	172 (86,9%)

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 Estimativa de Kaplan-Meier (meses)
- ^c *Hazard Ratio* e IC de 95% de um modelo de risco proporcional de Cox com tratamento como única variável explicativa e estratificado com estadiamento ISS (I, II, III) e elegibilidade para idade/transplante (< 70 anos inelegível, ou idade < 70 anos e recusa ao transplante, ou idade ≥ 70 anos) como randomizado. Um HR < 1 indica uma vantagem para D-VRd.
- ^d Pacientes alcançaram negatividade da DRM (limiar em ou abaixo de 10⁻⁵) e RC ou melhor
- ^e Estimativa de Mantel-Haenszel de *odds ratio* comum para tabelas estratificadas é usada. Os fatores de estratificação são: estadiamento ISS (I, II, III), idade/elegibilidade para transplante (< 70 anos inelegível, ou idade < 70 anos e recusa ao transplante, ou idade ≥ 70 anos) como randomizado. Uma razão de chances > 1 indica uma vantagem para D-VRd.
- ^f Negatividade sustentada da DRM é definida como DRM negativa e confirmada por pelo menos 1 ano de intervalo sem DRM positiva.

Os pacientes tratados com D-VRd apresentaram uma melhoria na qualidade de vida relacionada à saúde e na funcionalidade física, bem como redução nos sintomas (dor, fadiga, sintomas gerais da doença), conforme medido pelos escores das escalas EORTC-QLQ-C30 e EORTC-QLQ-MY20 e EQ-5D-5L.

Crterios de Inclusão: os pacientes tinham diagnóstico documentado de mieloma múltiplo recém-diagnosticado e uma pontuação de status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 2, e um índice de fragilidade <2, eram ou pessoas com idade <80 anos e não consideradas candidatas à quimioterapia de alta dose com transplante de células-tronco devido à sua idade (≥70 anos), ou tinham entre 18 e 70 anos com a presença de condições médicas subjacentes que provavelmente teriam um impacto negativo na tolerabilidade da quimioterapia de alta dose com transplante de células-tronco, tornando-os inelegíveis para transplante ou recusando a quimioterapia de alta dose com transplante de células-tronco como tratamento inicial (transplante adiado). **Crterios de exclusão:** pacientes com terapia anterior para mieloma múltiplo, exceto um curto curso de corticosteroides, neuropatia periférica de grau ≥2 ou dor neuropática. Crterios adicionais de elegibilidade e exclusão estão disponível em “Usmani, S.Z., Facon, T., Hungria, V. *et al*”.

Experiência clínica com a formulação subcutânea de DALINVI® SC e formulação intravenosa de DALINVI®

- **Inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco:**
 - em combinação com lenalidomida e dexametasona (Rd)

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 crterios 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 [*hazard ratio* (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 3 abaixo.

Tabela 3: 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
<i>Hazard Ratio</i> (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 ^c	<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 de *hazard ratio* 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.

Crterios de Inclusão: os pacientes com diagnóstico documentado de mieloma múltiplo recém-diagnosticado, com uma pontuação de status de desempenho do ECOG de 0 a 2 e ineligíveis para quimioterapia de alta dose com transplante de células-tronco devido à idade (≥ 65 anos) ou, em indivíduos com menos de 65 anos, a presença de condições coexistentes que podem resultar no desenvolvimento de efeitos colaterais inaceitáveis associados à quimioterapia de alta dose com transplante de células-tronco. **Crterios de Exclusão:** diagnóstico de amiloidose primária, gamopatia monoclonal de significado indeterminado, mieloma múltiplo latente ou doença de Waldenström; o sujeito que tem alergias conhecidas, hipersensibilidade ou intolerância a corticosteroides, anticorpos monoclonais ou proteínas humanas, lenalidomida ou seus excipientes. Crterios adicionais de elegibilidade e exclusão estão listados no Apêndice Suplementar, disponível em “Facon T, Kumar S, Plesner et al.”.

Experiência clínica com a formulação subcutânea de DALINVI® SC

Tratamentos combinados - mieloma múltiplo recidivado/refratário

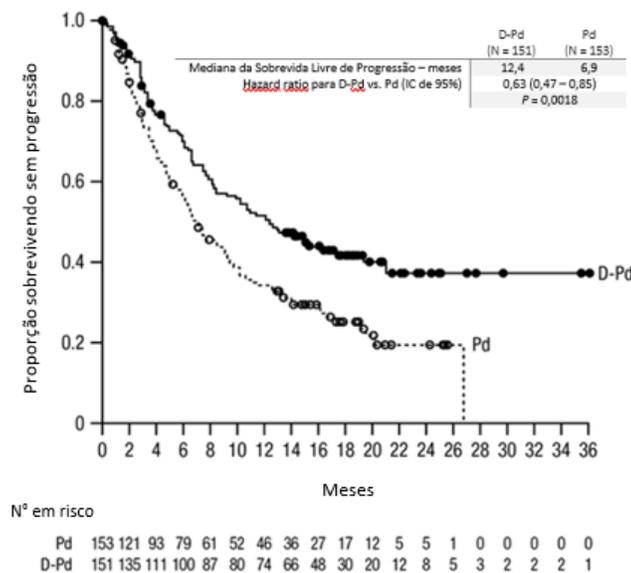
- **Que receberam pelo menos um tratamento prévio:**
 - em combinação com pomalidomida e dexametasona

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 [hazard ratio (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 3: 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 pacientes 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.

Tratamentos combinados - mieloma múltiplo recém-diagnosticado

- **Elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco (TACT): em combinação com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona**
- **Inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco: em combinação com bortezomibe, melfalana e prednisona**

Tratamentos combinados - mieloma múltiplo recidivado/refratário

- **Que receberam pelo menos um tratamento prévio: em combinação com lenalidomida e dexametasona**
- **Que receberam de uma a três linhas de tratamento prévio: em combinação com carfilzomibe e dexametasona**

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 inelegíveis 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 5). 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 5: 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

Monoterapia – mieloma múltiplo recidivado/refratário

- **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**

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 6.

Tabela 6: 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)
<i>Hazard Ratio</i> (IC de 95%)		0,99 (0,78; 1,26)

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

- a. Baseado na população total com intenção de tratar.
- b. valor de $p < 0,0001$ do teste de Farrington-Manning para hipótese de não-inferioridade.
- c. 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.

Monoterapia

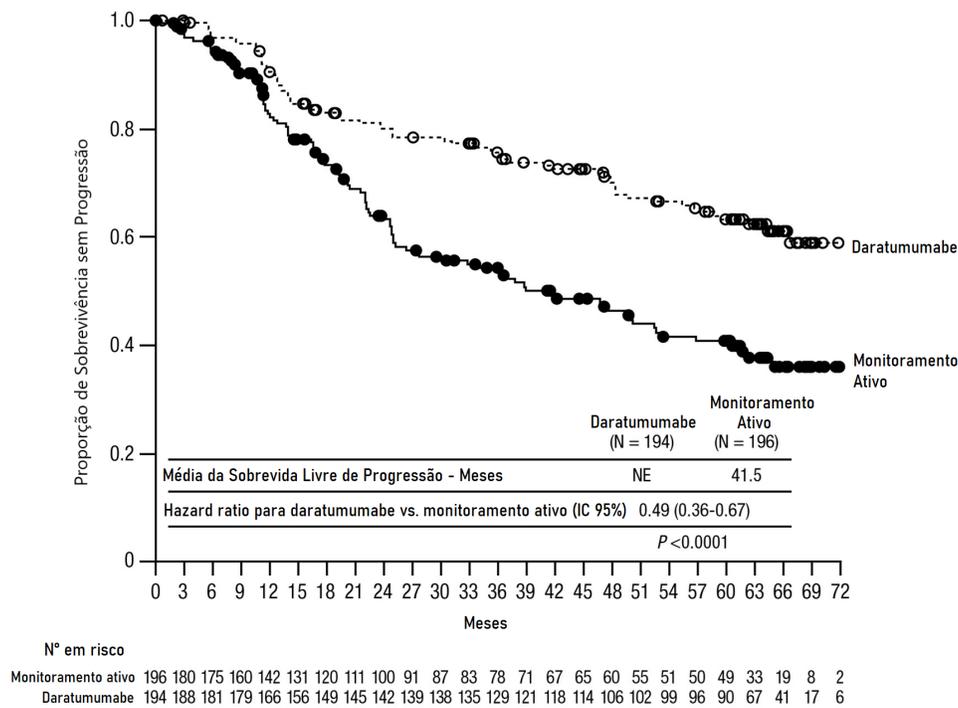
- **Para pacientes com mieloma múltiplo latente (MML) com alto risco de desenvolver mieloma múltiplo**

SMM3001 é um estudo aberto, randomizado, de Fase 3, que comparou a eficácia e segurança do tratamento com **DALINVI® SC** (1800 mg) ao monitoramento ativo em pacientes com mieloma múltiplo latente com alto risco de desenvolver mieloma múltiplo. Para pacientes randomizados para o braço de tratamento, **DALINVI® SC** (1800 mg) foi administrado por via subcutânea uma vez por semana (Dias 1, 8, 15 e 22) para os Ciclos 1 a 2, depois a cada 2 semanas (Dias 1 e 15) para os Ciclos 3 a 6 e, posteriormente, a cada 4 semanas até 39 ciclos ou até 36 meses ou até a progressão confirmada da doença.

Um total de 390 pacientes foram randomizados: 194 para o braço de **DALINVI® SC** e 196 para o braço de monitoramento ativo (ACTM). As características demográficas e da doença basais foram semelhantes entre os dois braços do estudo. A mediana de idade dos pacientes foi de 64 anos (variação: 31 a 86 anos); 12% tinham ≥ 75 anos; 48% eram do sexo masculino; 83% caucasianos, 8% asiáticos e 3% eram afro-americanos. Oitenta e três por cento possuíam ECOG 0 e 17% ECOG 1. A porcentagem média de células plasmáticas na medula óssea foi de 20% e o tempo médio desde a data do diagnóstico inicial de mieloma múltiplo latente (MML) até a randomização foi de 0,7 anos. Oitenta por cento dos pacientes tinham menos de 3 fatores de risco associados à progressão para mieloma múltiplo. Os fatores de risco foram proteína M sérica ≥ 30 g/L; MMS IgA; imunoparesia com redução de 2 isotipos de imunoglobulina não envolvidos; razão de FLC no soro envolvido: não envolvido ≥ 8 e < 100 , plasmócitos clonais na medula óssea $> 50\%$ a $< 60\%$ com doença mensurável.

Com um acompanhamento médio de 65,2 meses, a análise primária da SLP no Estudo SMM3001 demonstrou uma melhora da SLP no braço de **DALINVI® SC** em comparação ao braço de monitoramento ativo; a mediana da SLP não foi atingida no braço de **DALINVI® SC** e foi de 41,5 meses no braço de monitoramento ativo (HR [IC de 95%]: 0,49 [0,36; 0,67]; valor de $p < 0,0001$), representando uma redução de 51% no risco de progressão da doença ou morte para os pacientes tratados com **DALINVI® SC** versus monitoramento ativo.

Figura 4: Curva Kaplan-Meier de SLP no Estudo SMM3001



Resultados adicionais de eficácia do Estudo SMM3001 são apresentados na Tabela 7 abaixo.

Tabela 7: Resultados de eficácia do Estudo SMM3001^a

	daratumumabe (n=194)	ACTM (n=196)	Odds ratio (IC de 95%)^b
Sobrevida livre de progressão (SLP), meses^c			
Mediana (IC de 95%)	NE (66,7-NE)	41,5 (26,4-53,3)	
Hazard Ratio (IC de 95%)	0,49 (0,36; 0,67)		
Valor de P ^d	<0,0001		
Resposta global (RCr+RC+RPMB+RP), n(%)^a	123 (63,4%)	4 (2,0%)	83,80 (29,69; 236,54), p<0,0001
Resposta Completa Estrita (RCr)	5 (2,6%)	0	
Resposta completa (RC)	12 (6,2%)	0	
Resposta parcial muito boa (RPMB)	41 (21,1%)	2 (1,0%)	
Resposta parcial (RP)	65 (33,5%)	2 (1,0%)	
RC ou melhor (RCr+RC), n(%)	17 (8,8%)	0	
Resposta Parcial Muito Boa ou melhor (RCr+RC+RPMB), n(%)	58 (29,9%)	2 (1,0%)	

ACTM = monitoramento ativo; IC = intervalo de confiança; NE = não estimável

^a Baseado na população com intenção de tratar

^b Estimativa de Mantel-Haenszel de odds ratio comum para tabelas estratificadas é usada

^c Acompanhamento médio de 65,2 meses

^d Valor de P baseado no teste de log-rank ajustado para fatores de estratificação

Tratamentos combinados em mieloma múltiplo

- **Para pacientes com amiloidose de cadeia leve (AL)**
 - em combinação com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona

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 esteroides) 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 8.

Tabela 8: 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), <i>Hazard Ratio</i> 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. Todos os resultados da análise planejada após um seguimento médio de 11,4 meses 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

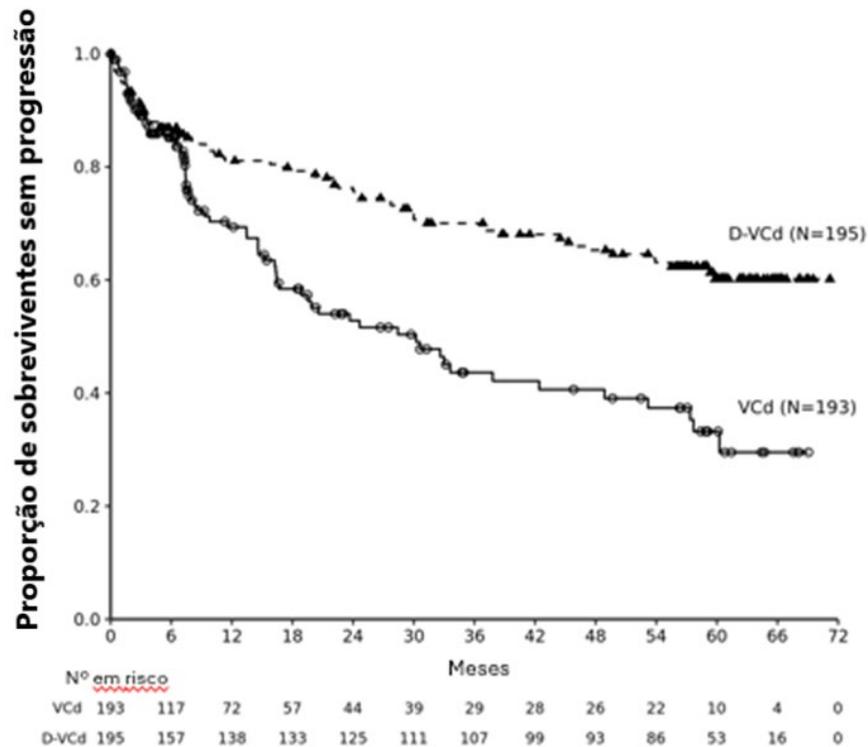
f. n = número de indivíduos que tiveram resposta renal em 6 meses; N = número de indivíduos que foram avaliáveis como renais para resposta

Com um acompanhamento médio de 11,4 meses em 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.

Após um seguimento médio de 61,4 meses, as taxas globais de RC Hem foram de 59,5% (IC 95%: 52,2, 66,4) no grupo D-VCds e de 19,2% (IC 95%: 13,9, 25,4) no grupo VCd (odds ratio [D-VCds versus VCds] de 6,03 com IC 95%: 3,80, 9,58).

Os resultados de uma análise de DOP-SLP após um seguimento médio de 61,4 meses mostraram uma melhora no DOP-SLP para pacientes no braço D de VCd em comparação com o braço de VCd. A razão de risco para o DOP-SLP foi de 0,44 (IC 95%: 0,31, 0,63) e o valor de p foi inferior a 0,0001, representando uma redução de 56% no risco de progressão hematológica, deterioração de órgãos principais ou morte. A mediana do DOP-SLP não foi atingida no braço do D-VCd e foi de 30,2 meses no braço do VCd. A taxa de Kaplan-Meier de 60 meses de DOP-SLP foi de 60% (IC 95%: 52, 67) no braço D-VCds e foi de 33% (IC 95%: 23, 44) no braço do VCd.

Figura 5: Curva Kaplan-Meier de DOP-SLP no Estudo AMY30011

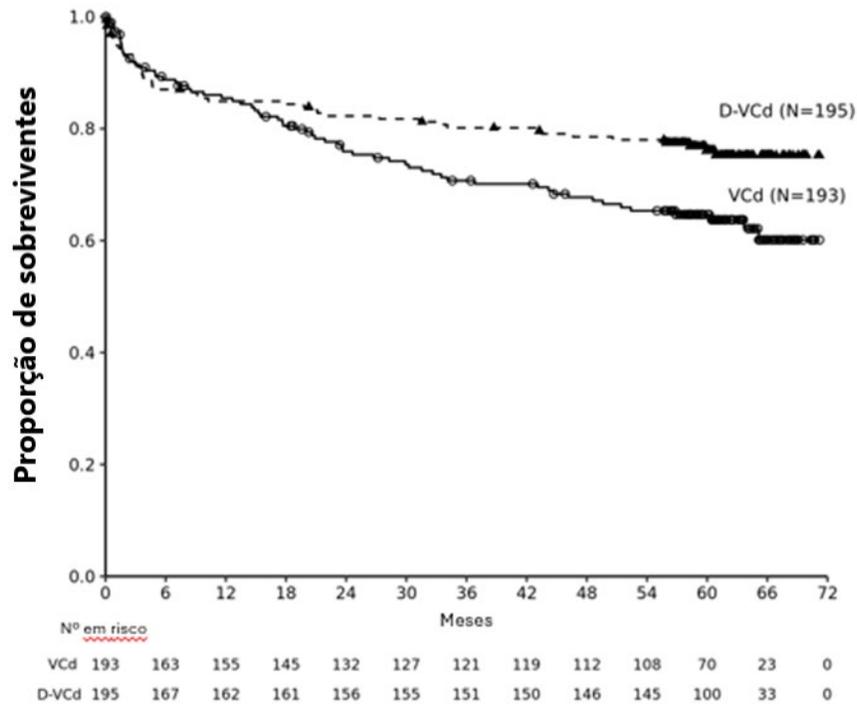


Com um acompanhamento médio de 11,4 meses a mediana da sobrevida livre de evento de deterioração de órgão principal (DOP-SLE) não foi alcançada para pacientes que receberam D-VCd e foi de 8,8 meses para pacientes que receberam VCd. A taxa de risco para DOP-SLE foi de 0,39 (IC de 95: 0,27, 0,56) e o valor de p nominal foi <0,0001. Após um seguimento médio de 61,4 meses, a razão de risco para o DOP-SLE foi de 0,40 (IC 95%: 0,31, 0,53).

Após um seguimento médio de 61,4 meses, observou-se um total de 112 óbitos (N=46 [23,6%] D-VCd vs. N=66 [34,2%] grupo de VCd). A mediana do SG não foi atingida em nenhum dos braços; entretanto, a razão de risco para SG foi de 0,62 (IC 95%: 0,42, 0,90) e o valor de p foi de 0,0121,

representando uma redução de 38% no risco de morte em pacientes tratados no braço D-VCd. A taxa de SG de 60 meses foi de 76% (IC 95%: 69, 82) no braço D-VCd e foi de 65% (IC 95%: 57, 71) no braço do VCd.

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de SG no estudo AMY3001



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®

Tratamentos combinados - mieloma múltiplo recém-diagnosticado

- **Elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco (TACT):**
 - em combinação com bortezomibe, talidomida e dexametasona

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 9: 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%)	
<i>Odds Ratio</i> com IC de 95% ^d	2,27 (1,78, 2,90)		
DRM negativa ^c n (%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	< 0,0001
IC de 95% (%)	(29,7%, 37,9%)	(16,6%, 23,5%)	
<i>Odds Ratio</i> 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 *odds ratio* 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.

- **Inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco:**
 - em combinação com bortezomibe, melfalana e prednisona (VMP)

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 [*hazard ratio* (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 10 abaixo.

Tabela 10: 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
<i>Hazard Ratio</i> (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 ^c	< 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 de *hazard ratio* 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.

Critérios de Inclusão: os pacientes tinham diagnóstico documentado de mieloma múltiplo recém-diagnosticado e uma pontuação de status de desempenho do ECOG de 0 a 2, não eram elegíveis para quimioterapia de alta dose com transplante de células-tronco devido a condições coexistentes ou a uma idade de 65 anos ou mais. **Critérios de Exclusão:** diagnóstico de amiloidose primária, gamopatia monoclonal de significado indeterminado, mieloma múltiplo latente ou doença de Waldenström; terapia sistêmica anterior ou transplante de células-tronco; neuropatia periférica, ou dor neuropática de grau 2 ou maior. Critérios adicionais de elegibilidade e exclusão estão disponíveis em “Mateos, M. V. *et al*”.

Tratamentos combinados - mieloma múltiplo recidivado/refratário

- **Que receberam pelo menos um tratamento prévio:**
 - em 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 [*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 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 11 abaixo.

Tabela 11: 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
<i>Hazard Ratio</i> (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 ^e	< 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 ^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 com base na população de intenção de tratar.
- ^b A estimativa de *hazard ratio* 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.

- **Que receberam pelo menos um tratamento prévio:**
 - em 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 12 abaixo.

Tabela 12: 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
<i>Hazard Ratio</i> (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 de *hazard ratio* 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.
7. Usmani, S.Z., Facon, T., Hungria, V. *et al.* Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. *Nat Med* (2025).
8. Mateos, M. V. *et al.* Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma *N Engl J Med* 2018;378:518-28
9. M.A. Dimopoulos et al. Daratumumab or Active Monitoring for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. *NEJM* published on December 9, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2409029

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

Em pacientes com mieloma múltiplo, incluindo mieloma múltiplo latente com alto risco de desenvolver mieloma múltiplo, e amiloidose AL, a incidência de anticorpos anti-rHuPH20 não neutralizantes emergentes do tratamento foi de 9% (124/1386); 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 **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 $593 \pm 306 \mu\text{g/mL}$ em comparação com $522 \pm 226 \mu\text{g/mL}$ 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 ($C_{\text{máx}}$) aumentaram 4,8 vezes e a exposição total ($AUC_{0-7 \text{ dias}}$) aumentou 5,4 vezes a partir da primeira dose até a última dose semanal (8ª dose). As concentrações mínimas mais elevadas para **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 $526 \pm 209 \mu\text{g/mL}$ após a administração recomendada de 1800 mg de **DALINVI® SC** (semanalmente durante 8 semanas, quinzenalmente durante 16 semanas, mensalmente após as 16 semanas).

Em pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo para os quais o TACT não foi planejado como terapia inicial ou que não eram elegíveis ao TACT, a exposição ao daratumumabe em um estudo de combinação com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (MMY3019) foi semelhante à da monoterapia e outras terapias combinadas seguindo um esquema de dosagem semelhante, com uma concentração do vale média (C_{trough}) máxima (Ciclo 3 Dia 1 pré-dose) a média \pm DP de $407 \pm 183 \mu\text{g/mL}$ seguindo a administração recomendada de 1800 mg de **DALINVI® SC** (semanalmente durante 6 semanas, tri-semanalmente durante 18 semanas, mensalmente após as 18 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 $537 \pm 277 \mu\text{g/mL}$ após a administração recomendada de 1800 mg de **DALINVI® SC** (semanalmente durante 8 semanas, quinzenalmente durante 16 semanas, mensalmente após as 16 semanas).

Em pacientes com mieloma múltiplo latente com alto risco de desenvolver mieloma múltiplo, a exposição ao daratumumabe em um estudo de monoterapia (SMM3001) foi semelhante à da monoterapia em mieloma múltiplo, com a concentração do vale média (C_{trough}) máxima (Ciclo 3, Dia 1 pré-dose) média \pm DP de $654 \pm 243 \mu\text{g/mL}$ após a administração recomendada de 1800 mg de **DALINVI® SC** (semanalmente durante 8 semanas, quinzenalmente durante 16 semanas, mensalmente após as 16 semanas).

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 $597 \pm 232 \mu\text{g/mL}$ após a administração recomendada de 1800 mg de **DALINVI® SC** (semanal por 8 semanas, quinzenal por 16 semanas, mensalmente após as 16 semanas).

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 $0,012 \text{ hora}^{-1}$, com concentrações máximas ocorrendo em 70 a 72 h ($T_{\text{máx}}$).

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 excreção

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 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. Uma análise farmacocinética populacional também foi conduzida utilizando dados de DALINVI® SC em monoterapia com dados de 193 pacientes com mieloma múltiplo latente que receberam DALINVI® SC e 122 pacientes com mieloma múltiplo latente que receberam daratumumabe IV. As exposições de farmacocinética previstas estão resumidas na Tabela 13. As exposições ao daratumumabe foram semelhantes entre os pacientes tratados com a formulação de DALINVI® SC em monoterapia e terapias combinadas.

Tabela 13: Exposição ao daratumumabe após administração de DALINVI® SC (1800 mg) ou daratumumabe IV (16 mg/kg) em monoterapia em pacientes com mieloma múltiplo, incluindo mieloma múltiplo latente

Parâmetros PK	Ciclos	Mediana de daratumumabe SC (5°; 95° percentil) in MM	Mediana de daratumumabe SC (5°; 95° percentil) em MML	Mediana de daratumumabe IV (5°; 95° percentil)
C _{trough} (µg/ml)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	123 (36; 220)	155 (104; 235)	112 (43; 168)
	Ciclo 2, última dose semanal (Ciclo 3 Dia 1 C _{trough})	563 (177; 1063)	690 (269; 1034)	472 (144; 809)
C _{máx} (µg/ml)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	132 (54; 228)	158 (106; 241)	256 (173; 327)
	Ciclo 2, última dose semanal	592 (234; 1114)	780 (340; 1152)	688 (369; 1061)
AUC _{0-7 dias} (µg/ml • dia)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	720 (293; 1274)	861 (529; 1325)	1187 (773; 1619)
	Ciclo 2, última dose semanal	4017 (1515; 7564)	5043 (2242; 7426)	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 14.

Tabela 14: 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 15: 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 **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 **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 **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 de **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 **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% (134/1639) 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 3,3 horas (variação: 0,08 - 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. Para pacientes com mieloma múltiplo latente com alto risco de desenvolver mieloma múltiplo, deve-se considerar a pré-medicação com inibidores de leucotrienos no Dia 1 do Ciclo 1. 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

Potencial Hemorrágico

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Tuberculose

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Uso de Vacinas

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

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.

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.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: o uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião dentista.

Fertilidade

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

Atenção: Contém sorbitol.

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 antiglobulina 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 ditiotreitól (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 (de 2 °C a 8 °C) e antes de usar, deixe atingir a temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). O frasco não perfurado pode ser armazenado à temperatura ambiente e à luz ambiente por um período máximo de 24 horas. Manter na embalagem original até o final do uso para proteger da luz. Não agitar.

Este produto é válido por 36 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

Este medicamento só deve ser utilizado com os materiais mencionados a seguir.

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

Utilize a técnica adequada ao retirar **DALINVI® SC** do frasco. Para reduzir a incidência de perfuração da rolha, evite o uso de agulhas de transferência de grande diâmetro ou ponta romba, ou múltiplas perfurações na rolha.

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

Terapia combinada (regime de ciclo de 4 semanas) e monoterapia

O esquema posológico de **DALINVI® SC** na Tabela 16 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 ineligíveis 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 é de **DALINVI® SC** 1800 mg administrado por via subcutânea, durante aproximadamente 3-5 minutos, de acordo com o seguinte esquema posológico:

Tabela 16: 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.

Terapia combinada com bortezomibe, melfalana e prednisona (regime de ciclo de 6 semanas)

O esquema posológico de **DALINVI® SC** na Tabela 17 é para terapia combinada com bortezomibe, melfalana e prednisona (ciclos de 6 semanas) para pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados ineligíveis ao TACT:

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

Tabela 17: 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".

Terapia combinada com bortezomibe, talidomida e dexametasona (regime de ciclo de 4 semanas)

O esquema posológico de **DALINVI® SC** na Tabela 18 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 é de **DALINVI® SC** 1800 mg administrado por via subcutânea, durante aproximadamente 3-5 minutos, de acordo com o seguinte esquema posológico:

Tabela 18: 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.

Terapia combinada com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (regime de ciclo de 4 semanas) – transplante elegível

O esquema posológico de **DALINVI® SC** na Tabela 19 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.

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

Tabela 19: 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.

Terapia combinada com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (regime de ciclo de 3 semanas) – transplante inelegível

O esquema posológico **DALINVI® SC** na Tabela 20 é para terapia combinada com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (regimes de ciclo de 3 semanas) para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo, para os quais o TACT não é planejado como terapia inicial ou que não são elegíveis ao TACT.

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

Tabela 20: Esquema posológico de DALINVI® SC em combinação com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona [(VRd); ciclos de 3 semanas]

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 6	Semanal (total de 6 doses)

Semanas 7 a 24 ^a	A cada três semanas (total de 6 doses)
Semana 25 em diante até a 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 25.

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

Terapia combinada (regime de ciclo de 3 semanas) para mieloma múltiplo recidivado/refratário

O esquema posológico de **DALINVI® SC** na Tabela 21 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 é de **DALINVI® SC** 1800 mg administrado por via subcutânea, durante aproximadamente 3-5 minutos, de acordo com o seguinte esquema posológico:

Tabela 21: 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 mieloma múltiplo latente com alto risco de desenvolver mieloma múltiplo

O esquema posológico de **DALINVI SC®** na Tabela 22 é para monoterapia (regime de ciclo de 4 semanas) para pacientes com mieloma múltiplo latente com alto risco de desenvolver mieloma múltiplo.

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

Tabela 22: Esquema posológico de DALINVI® SC para monoterapia (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)
Semana 25 em diante até a progressão da doença ou um máximo de 3 anos ^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.

Dose recomendada para amiloidose AL

O esquema posológico de **DALINVI® SC** na Tabela 23 é para terapia combinada com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona (regime de ciclo de 4 semanas) para pacientes com amiloidose AL.

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

Tabela 23: 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 administrada na Semana 9

^c Primeira dose do regime de dose a cada 4 semanas é administrada 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-injeção

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).
- Inibidor de leucotrienos (10 mg de montelucaste via oral ou equivalente) é recomendado no Dia 1 do Ciclo 1 para pacientes com mieloma múltiplo latente.

- Medicação pós-injeção

Administre medicação pós-injeção 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 corticosteroides 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.

- 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.
- **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.
- Prepare a seringa dosadora em condições assépticas controladas e validadas. Retire 15 mL do frasco para uma seringa utilizando uma agulha de transferência 18G - 22G com bisel regular para minimizar o risco de perfuração da rolha. Insira a agulha no frasco em um ângulo de 90° dentro do anel da rolha e minimize o número de perfurações para evitar a fragmentação da rolha. Inspeccione o conteúdo da seringa para garantir a ausência de partículas, descoloração ou outras partículas estranhas.
- **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.
- 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, infecção do trato respiratório superior e COVID-19. 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 24 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 1187 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,
- 149 pacientes de um estudo clínico controlado de Fase 3 (Estudo MMY3013) que receberam a formulação subcutânea **DALINVI® SC** em combinação com pomalidomida e dexametasona (D-Pd),
- 351 pacientes de um estudo 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), e
- 197 pacientes de um estudo clínico ativo-controlado de Fase 3 (Estudo MMY3019), recém diagnosticados com mieloma múltiplo para os quais o transplante não foi planejado como terapia inicial ou que não eram 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).

Os dados refletem a exposição à **DALINVI® SC** como monoterapia em 193 pacientes com mieloma múltiplo latente com alto risco de desenvolver mieloma múltiplo, de um estudo randomizado de Fase 3 (Estudo SMM3001) no qual os pacientes receberam **DALINVI® SC** como monoterapia.

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 24: Reações adversas em pacientes com mieloma múltiplo, incluindo mieloma múltiplo latente com alto risco de desenvolver 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	46	3
	COVID-19 ^{a,f}		31	8
	Pneumonia ^a		19	11
	Bronquite ^a		14	1
	Infecção do trato urinário	Comum	7	1
	Sepse ^a		4	4
	Infecção por citomegalovírus ^a	Incomum	<1	< 1 [#]
	Reativação do vírus da Hepatite B ^a		< 1	< 1
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Neutropenia ^a	Muito comum	42	36
	Trombocitopenia ^a		30	18
	Anemia ^a		26	11

	Linfopenia ^a		12	10
	Leucopenia ^a		11	6
Distúrbios do sistema imune	Hipogamaglobulinemia ^a	Comum	3	<1 [#]
Distúrbios de nutrição e do metabolismo	Hipocalcemia ^a	Muito comum	10	3
	Diminuição do apetite		10	< 1
	Hiperglicemia	Comum	6	3
	Hipocalcemia		6	1
	Desidratação		2	1 [#]
Transtornos psiquiátricos	Insônia	Muito comum	17	1 [#]
Distúrbios do sistema nervoso	Neuropatia periférica	Muito comum	31	4
	Cefaleia		11	< 1 [#]
	Tontura	Comum	9	< 1 [#]
	Parestesia		9	< 1
	Síncope		3	2 [#]
Distúrbios cardíacos	Fibrilação atrial	Comum	4	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	33	5
	Constipação		28	1
	Náusea		22	1 [#]
	Dor Abdominal ^a		14	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 musculoesquelética ^{1,a}	Muito comum	35	3
	Artralgia		14	1
	Espasmos musculares		12	<1 [#]
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Fadiga	Muito comum	24	4
	Edema periférico ^a		24	1
	Pirexia		22	1
	Astenia		19	2
	Reações no local da injeção ^{c, d}		10	0
	Calafrio	Comum	8	< 1 [#]
Danos, envenenamento e complicações no procedimento	Reações relacionadas com a infusão ^b			
	Daratumumabe IV ^c	Muito comum	39	5
	Daratumumabe SC ^d	Comum	9	1

[#]Nenhuma classe 4

¹Esse termo inclui: mialgia, dor nas extremidades, dor nas costas, dor musculoesquelética no peito, dor musculoesquelética, dor no pescoço, dor no flanco, dor na virilha e rigidez musculoesquelética.

- ^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 = 1573).
^e. Frequência baseada apenas nos estudos de daratumumabe IV (N = 2324).
^f. Frequência baseada apenas nos estudos MMY3014, MMY3019 e SMM3001 (N=741) devido ao início da pandemia durante os estudos.
Nota: com base em 3897 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, dispneia, cefaleia, pirexia, náusea e edema periférico.

A Tabela 25 resume as reações adversas em pacientes que receberam **DALINVI® SC** com carfilzomibe e dexametasona (D-Kd).

Tabela 25: 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 ^c	Muito Comum	32	21 [#]
Distúrbios gastrointestinais			
Diarréia	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 ^e	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 musculoesqueléticas 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 = 1639) com a formulação subcutânea de **DALINVI® SC**, a incidência de reação relacionada à infusão de qualquer grau foi de 7,2% com a primeira injeção de **DALINVI® SC** (1800 mg, Semana 1), 0,5% com a injeção da Semana 2 e 1,3% 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 = 1639) com a formulação subcutânea de **DALINVI® SC**, a incidência de reação no local da injeção de qualquer grau foi de 9,8%. Não houve RLIs de Grau 3 ou 4. As RLIs mais comuns (> 1%) foram eritema e erupção.

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 (elegível ao transplante): 35%, VRd (elegível ao transplante): 27%, D-VRd (inelegível ao transplante): 40%, VRd (inelegível ao transplante): 32%
 Infecções de Grau 5 (fatais): D-Pd: 5%, Pd: 3%; D-VRd (elegível ao transplante): 2%, VRd (elegível ao transplante): 3%, D-VRd (inelegível ao transplante): 8%, VRd (inelegível ao transplante): 6%

Em pacientes com mieloma múltiplo latente com alto risco de desenvolver mieloma múltiplo recebendo monoterapia com **DALINVI® SC**, foram reportadas as seguintes infecções:

- Infecções de Grau 3 ou 4:
 - **DALINVI® SC**: 16%; ACTM: 5%
- Infecções de Grau 5 (fatais):
 - **DALINVI® SC**: 1%; ACTM: 0%

Em pacientes com amiloidose AL recém-diagnosticados recebendo terapia combinada com **DALINVI® SC**, a s 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 4619 pacientes que receberam daratumumabe (n = 1803 SC; n = 2816 IV) na dose recomendada, 38% 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 (\geq

65 anos de idade) foram pneumonia e sepse. Entre os pacientes com mieloma múltiplo recém diagnosticados 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 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 mieloma múltiplo para os quais o TACT não foi planejado como terapia inicial ou que não eram elegíveis ao transplante (n = 197), a reação adversa grave mais comum que ocorreu mais frequentemente em idosos (≥ 65 anos de idade) foi pneumonia. Entre os pacientes com mieloma múltiplo latente com alto risco de desenvolver mieloma múltiplo (n=193), 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 26. 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 26, 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 26: 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

Registro: 1.1236.3414

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

Produzido por:

Cilag A.G. - Schaffhausen - Suíça

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - São José dos Campos, Brasil

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

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



®Marca registrada

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 08/09/2025.



CCDS 2410

VPS TV 13.0