

11-2021

רופא/ה נכבד/ה

רוקח/ת נכבד/ה

ברצוננו להביא לידיעתכם את העדכונים בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשיר:
העדכון כולל תוספת התוויה ושינוי במשטר המינון, כמפורט מטה.

Darzalex 20mg/ml IV

המאושר להתוויות הבאות:

- in combination with lenalidomide and dexamethasone or with bortezomib, melphalan and prednisone for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for autologous stem cell transplant.
- in combination with bortezomib, thalidomide and dexamethasone for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who are eligible for autologous stem cell transplant.
- in combination with lenalidomide and dexamethasone, or bortezomib and dexamethasone, for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.
- as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, whose prior therapy included a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent and who have demonstrated disease progression on the last therapy.

השינויים המהותיים בעלון לרופא מופיעים בסעיפים הבאים:

4.8 Undesirable effects

Table 6: Adverse reactions in multiple myeloma patients treated with DARZALEX 20MG/ML I.V 16 mg/kg

System Organ Class	Adverse reaction	Frequency	Incidence (%)	
			Any Grade	Grade 3-4
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection ^a	Very Common	41	3
	Bronchitis ^a		17	2
	Pneumonia ^a		16	10
	Urinary tract infection	Common	8	1
	Influenza		5	1*
	Sepsis ^a		4	4
	Cytomegalovirus infection ^a		1	<1*
	Hepatitis B Virus reactivation ^b	Uncommon	-	-
Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia ^a	Very Common	44	39
	Thrombocytopenia ^a		31	19
	Anaemia ^a		27	12
	Lymphopenia ^a		14	11
	Leukopenia ^a		12	6
Immune system disorders	<u>Hypogammaglobulinemia^a</u>	<u>Common</u>	<u>3</u>	<u><1*</u>
	Anaphylactic reaction ^b	Rare	-	-
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	Very Common	12	1
	Hyperglycaemia	Common	7	3
	Hypocalcaemia		6	1
	Dehydration		3	1*
Nervous system disorders	Peripheral sensory neuropathy	Very Common	32	3
	Headache		12	<1*
	Paraesthesia		11	<1
	Syncope	Common	2	2*
Cardiac disorders	Atrial fibrillation	Common	4	1
Vascular disorders	Hypertension ^a	Very Common	10	5
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough ^a	Very Common	25	<1*
	Dyspnoea ^a		21	3
	Pulmonary oedema ^a	Common	1	<1
Gastrointestinal disorders	Constipation	Very Common	33	1
	Diarrhoea		32	4
	Nausea		26	2*
	Vomiting		16	1*
	Pancreatitis ^a	Common	1	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain	Very Common	18	2
	Muscle spasms		14	<1*
General disorders and administration site conditions	Fatigue	Very Common	26	4
	Oedema peripheral ^a		26	1
	Pyrexia		23	2
	Asthenia		21	2
	Chills	Common	9	<1*
Injury, poisoning and procedural complications	Infusion-related reaction ^c	Very Common	40	4

- * No Grade 4
- a Indicates grouping of terms
- b Post-marketing adverse reaction
- c Infusion-related reaction includes terms determined by investigators to be related to infusion, see below

....

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

....

After a median follow-up of 40 months, D-VMP has shown an [overall survival \(OS\)](#) advantage over the VMP arm (HR=0.60; 95% CI: 0.46, 0.80; p=0.0003), representing a 40% reduction in the risk of death in patients treated in the D-VMP arm. Median OS was not reached for either arm.

...

Efficacy was evaluated by the stringent Complete Response (sCR) rate at Day 100 post-transplant and [Progression free survival \(PFS\)](#).

Table 9: Efficacy results from Study MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	P value ^b
Response assessment Day 100 post-transplant			
Stringent Complete Response (sCR)	157 (28.9%)	110 (20.3%)	0.0010
CR or better (sCR+CR)	211 (38.9%)	141 (26.0%)	<0.0001
Very Good Partial Response or better (sCR+CR+VGPR)	453 (83.4%)	423 (78.0%)	
MRD negativity ^{c, d} n(%)	346 (63.7%)	236 (43.5%)	<0.0001
95% CI (%)	(59.5%, 67.8%)	(39.3%, 47.8%)	
Odds ratio with 95% CI ^e	2.27 (1.78, 2.90)		
MRD negativity in combination with CR or better ^c n(%)	183 (33.7%)	108 (19.9%)	<0.0001
95% CI (%)	(29.7%, 37.9%)	(16.6%, 23.5%)	
Odds ratio with 95% CI ^e	2.06 (1.56, 2.72)		

D-VTd=daratumumab-bortezomib-thalidomide-dexamethasone; VTd=bortezomib-thalidomide-dexamethasone; MRD=minimal residual disease; CI=confidence interval

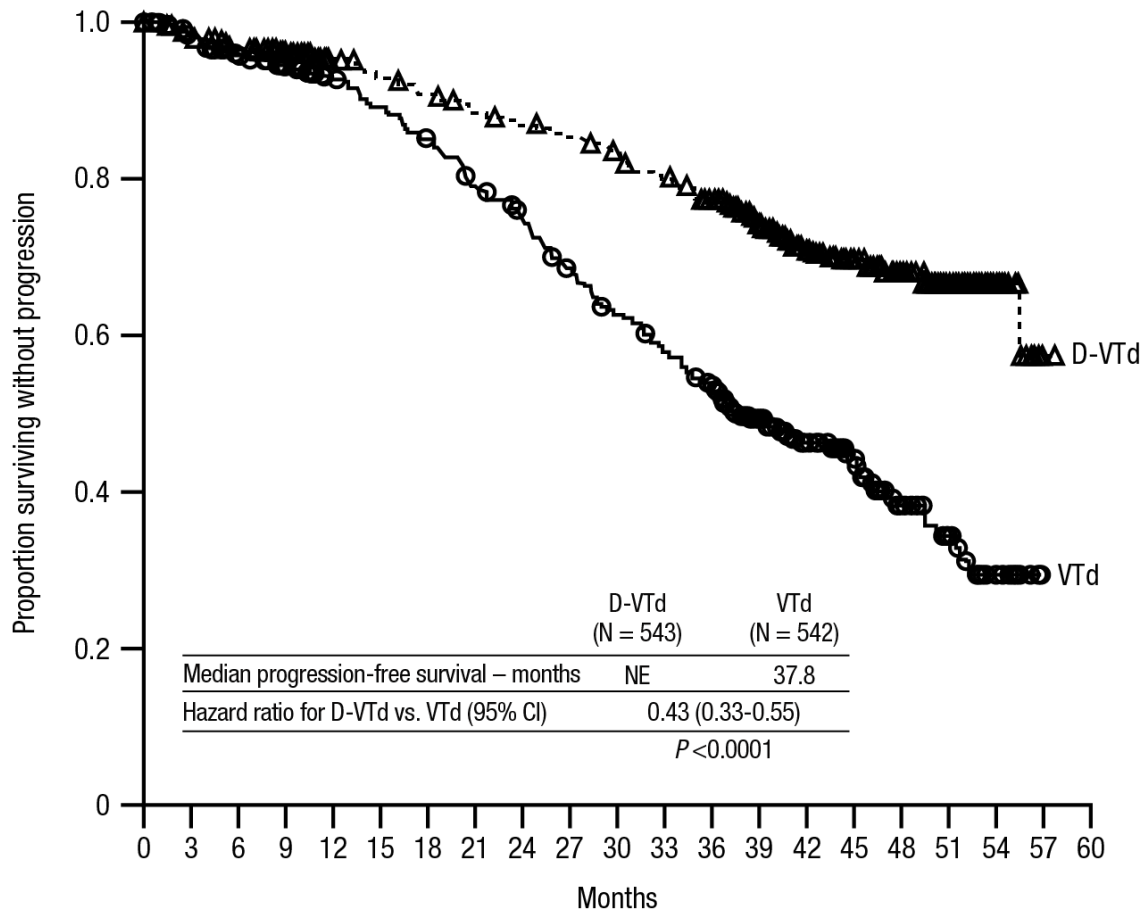
- a Based on intent-to-treat population
- b p-value from Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.
- c Based on threshold of 10⁻⁵
- d Regardless of response per IMWG
- e Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio for stratified tables is used.

[Results of a PFS analysis by censoring patients who were randomised to daratumumab maintenance in the second randomisation, at the date of the second randomisation showed HR=0.50; 95% CI: 0.34, 0.75; p=0.0005.](#)

[With a median follow-up of 18.8 months, the primary analysis of PFS by censoring patients who were randomised to daratumumab maintenance in the second randomisation at the date of](#)

the second randomisation showed HR=0.50; 95% CI: 0.34, 0.75; p=0.0005. Results of an updated PFS analysis with a median follow-up of 44.5 months, censoring patients who were randomised to daratumumab maintenance in the second randomisation, showed HR=0.43; 95% CI: 0.33, 0.55; p<0.0001. Median PFS was not reached in the D-VTd arm and was 37.8 months in the VTd arm.

Figure 4: Kaplan-Meier Curve of PFS in Study MMY3006



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
VTd	542	522	499	433	261	250	238	220	206	186	169	156	142	106	80	59	34	24	13	0	0
D-VTd	543	524	507	454	268	259	252	244	239	233	224	216	203	164	121	90	67	45	16	1	0

...

Overall response rate (ORR) in MMY2002 was similar regardless of type of prior anti-myeloma therapy.

At a survival update with a median duration of follow-up of 14.7 months, median **Overall Survival (OS)** was 17.5 months (95% CI:13.7, not estimable).

השינויים המהותיים בעלון לצרכן מופיעים בסעיפים הבאים:

4. תופעות לוואי

....

תופעות לוואי אחרות

תופעות לוואי שכיחות מאוד (common very) – תופעות שמופיעות ביותר ממשמשמש אחד מעשרה

- חום
- תחושת עייפות מוגברת
- שלשול
- עצירות
- ירידה בתאבון
- כאב ראש
- נזק עצבי העלול לגרום לתחושה של דקירות קלות, נמלול או כאב
- לחץ דם גבוה
- התכווצויות שרירים
- נפיחות בידים, בקרסוליים או ברגליים
- חולשה
- כאב גב
- צמרמורות
- דלקת ריאות
- ברונכיטיס
- דלקת בדרכי הנשימה – למשל באף, בסינוסים או בגרון
- ספירה נמוכה של תאי דם אדומים, הנושאים חמצן בדם (אנמיה)
- ספירה נמוכה של תאי דם לבנים, המסייעים להילחם בזיהומים (נויטרופניה, לימפופניה, לויקופניה)
- ספירה נמוכה של תאי דם, תאי דם המסייעים בקרישת הדם (טרומבוציטופניה)
- תחושה לא רגילה בעור (כמו עקצוץ או תחושת מחטים וסיכות בעור)

תופעות לוואי שכיחות (common) – תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 100

- הפרעות בקצב הלב (פרפור פרוזדורים)
- צבירת נוזלים בריאות אשר גורמת לקוצר נשימה
- שפעת
- זיהום בדרכי השתן
- זיהום חמור בכל הגוף (ספטיס)
- התייבשות
- התעלפות
- רמה גבוהה של סוכר בדם
- רמה נמוכה של סידן בדם
- **רמה נמוכה בדם של נוגדנים הנקראים אימונוגלובולינים, אשר עוזרים להלחם בזיהומים (היפוגאמאגלובולינמיה)**
- לבלב מודלק
- סוג של נגיף הרפס (זיהום בציטומגלויורוס)

....

העלון לרופא והעלון לצרכן נשלחו לפרסום במלואם למאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות. כמו כן, ניתן לקבלם מודפסים בפניה אלינו לטלפון 09-9591111.

בברכה,
צפריר כהן
רוקח ממונה