MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DARATUMUMAB

INDICAȚE: Mielom multiplu

Data depunerii dosarului	**24.07.2020**
Numărul dosarului:	**11889**

Recomandare: includerea unei noi concentratii

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Daratumumab

1.2. DC: Darzalex 1800 mg

1.3. Cod ATC: L01XC24

1.4. Data eliberării APP: 21.05.2016

1.5. Deținătorul de APP: Janssen-Cilag International NV, Belgia

1.6. Tip DCI: orfan

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Solutie injectabila cu administrare subcutanata
Concentraţia	**1800 mg**
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	1 flacon din sticla x 15 ml sol. inj.

1.8. Preț conform O.M.S nr. 1165/2020:

Preţul cu amănuntul pe ambalaj pentru Darzalex 1800 mg Solutie injectabila cu administrare subcutanata	25.299,66 Lei
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Darzalex 1800 mg Solutie injectabila cu administrare subcutanata	25.299,66 Lei

1.9. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP:

Indicaţie	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
DARZALEX este indicat în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou diagnosticat şi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.	Schema de administrare în asociere cu lenalidomida (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni) și în monoterapie: Doza recomandată de DARZALEX este de 16 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, în conformitate cu următoarea schemă de administrare din Tabelul 1.	Tratamentul se desfașoară după programul de dozare detaliat în Tabelul 1.
DARZALEX este indicat în asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou diagnosticat şi care sunt eligibili pentru transplant autolog de	Schema de administrare în asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă (regimuri de tratament cu cicluri de 4 săptămâni) pentru tratamentul pacienţilor	Tratamentul se desfașoară după programul de dozare detaliat în Tabelul 2.

celule stem.	nou diagnosticați şi care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS): Doza recomandată este DARZALEX 16 mg/kg greutate corporală administrată ca perfuzie intravenoasă, conform următoarei scheme de administrare din Tabelul 2.	
• în monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și refractar, care au fost tratați anterior cu un inhibitor de proteazom și un agent imunomodulator și care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament. • în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior	Doza recomandată este de 16 mg /kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, în conformitate cu următorul program de dozare în Tabelul 1 și Tabelul 2 din RCP.	Tratamentul se desfașoară după programul de dozare detaliat în Tabelul 1 și Tabelul 2 din RCP.
în asociere cu bortezomib, melfalan şi prednison pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou diagnosticat şi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.	Doza recomandată de DARZALEX este de 16 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă si administrata conform schemei de tratament din Tabelul 1 din RCP.	Tratamentul se desfașoară după programul de dozare detaliat în Tabelul 1 din RCP.

1.10. Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 *pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate*, republicată în Monitorul Oficial Nr. 479 din 5 iunie 2020 medicamentul cu DCI Daratumumab este menționat în SUBLISTA C *aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%* la SECŢIUNEA C2 *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în*

programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, în P3: *Programul naţional de oncologie*, poziția 116.

Condițiile de rambursare a medicamentului Daratumumab ca terapie pentru indicațiile enumerate la punctul 1.9, prevăzute în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 *pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate,* aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare (Ordin care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. nr. 866/649/2020 publicat în M.Of. nr. 446 bis/27.05.2020), sunt:

„ DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

DEFINIŢIA AFECŢIUNII

- Mielomul Multiplu (MM)

CRITERII DE INCLUDERE

*• **În monoterapie**, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu recidivant sau refractar, care au fost trataţi anterior cu un inhibitor de proteazom şi un agent imunomodulator şi care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament.*

*• **În asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă sau cu bortezomib şi dexametazonă**, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puţin un tratament anterior.*

*• **În asociere cu bortezomib, melfalan şi prednison** pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou diagnosticat şi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.*

• Indicat în combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate.

CRITERII DE EXCLUDERE

• hipersensibilitate la substanţa(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienţi

• sarcina şi alăptarea.

• infecţia activă VHB necontrolată adecvat

TRATAMENT

Tratamentul trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătăţii, într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă.

Înaintea iniţierii tratamentului cu Daratumumab se vor face testări pentru depistarea infecţiei cu VHB.

La pacienţii cu serologie pozitivă pentru VHB, trebuie monitorizate semnele clinice şi de laborator ale reactivării VHB pe durata tratamentului cu Daratumumab şi timp de minim şase luni după încheierea tratamentului.

La pacienţii care dezvoltă reactivarea VHB, tratamentul cu daratumumab trebuie oprit şi trebuie solicitat consultul unui medic gastroenterolog/infecţionist specializat în tratamentul infecţiei cu VHB.

Reluarea tratamentului cu daratumumab la pacienţii în cazul cărora reactivarea VHB este controlată adecvat se face numai cu avizul medicului gastroenterolog/infecţionist.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Daratumumabul se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă după diluare cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluţie injectabilă. Soluţia perfuzabilă se pregăteşte respectând tehnica aseptică, conform instrucţiunilor din RCP-ul produsului.

*A. **Doza recomandată** este de 16 mg/kg greutate corporală*

*B. **Schema de administrare:***

I. Mielom multiplu recent diagnosticat

*A. **Daratumumab în asociere cu bortezomib, melfalan şi prednison** (regim de tratament cu cicluri de câte 6 săptămâni) pentru pacienţi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem:*

Săptămâni	***Schemă***
Săptămânile 1 - 6	*săptămânal (6 doze în total)*
Săptămânile 7 - 54[a])	*la interval de trei săptămâni (16 doze în total)*
Din săptămâna 55 până la progresia bolii[b])	*la interval de patru săptămâni*

[a]) Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 7.

[b]) Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 55.

II. Mielom multiplu recidivant/refractar

*A. **Daratumumab în monoterapie sau în asociere cu lenalidomida** (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni):*

Săptămâni	***Schemă***
Săptămânile 1 - 8	*săptămânal (8 doze în total)*
Săptămânile 9 - 24[a])	*la interval de două săptămâni (8 doze în total)*
Din săptămâna 25 până la progresia bolii[b])	*la interval de patru săptămâni*

[a]) Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9.

[b]) Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25.

*B. **Daratumumab în asociere cu bortezomib** (regim de tratament cu ciclu de 3 săptămâni):*

Săptămâni	***Schemă***
Săptămânile 1 - 9	*săptămânal (9 doze în total)*
Săptămânile 10 - 24[a])	*la interval de trei săptămâni (5 doze în total)*
Din săptămâna 25 până la progresia bolii[b])	*la interval de patru săptămâni*

[a]) Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 10.

[b]) Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25.

III. Rate de perfuzare

După diluare, perfuzia cu daratumumab trebuie administrată intravenos la rata de perfuzare iniţială prezentată în tabelul de mai jos. Creşterea progresivă a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absenţa oricăror reacţii legate de perfuzie.

	Volum după diluare	***Rata de perfuzare iniţială (prima oră)***	***Creşteri ale ratei de perfuzare[a])***	***Rata maximă de perfuzare***
PERFUZIA DIN SĂPTĂMÂNA 1				
Opţiunea 1 *(perfuzie în doză unică = 16 mg/kg) săptămâna 1, ziua 1*	*1.000 ml*	*50 ml/oră*	*50 ml/oră la fiecare oră*	*200 ml/oră*
Opţiunea 2 *(perfuzie în doză divizată)*				
Săptămâna 1, ziua 1 (8 mg/kg)	*500 ml*	*50 ml/oră*	*50 ml/oră la fiecare oră*	*200 ml/oră*
Săptămâna 1, ziua 2 (8 mg/kg)	*500 ml*	*50 ml/oră*	*50 ml/oră la fiecare oră*	*200 ml/oră*
PERFUZIA DIN SĂPTĂMÂNA 2 (16 mg/kg)[b])	*500 ml*	*50 ml/oră*	*50 ml/oră la fiecare oră*	*200 ml/oră*
PERFUZII ULTERIOARE (începând cu săptămâna 3 - 16 mg/kg)[c])	*500 ml*	*100 ml/oră*	*50 ml/oră la fiecare oră*	*200 ml/oră*

[a]) Creşterea incrementală a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absenţa oricăror reacţii legate de perfuzie (RLP).

[b]) Se va utiliza un volum după diluare de 500 ml numai în lipsa oricăror RLP ≥ Grad 1 în primele 3 ore de la prima perfuzie. Altfel, se va utiliza în continuare un volum după diluare de 1000 ml şi se vor urma instrucţiunile pentru prima perfuzie.

[c]) Se va utiliza o rată iniţială modificată pentru perfuziile ulterioare (adică începând cu a treia perfuzie) numai în lipsa oricăror RLP ≥ Grad 1 la o rată de perfuzare finală ≥ 100 ml/h a primelor două perfuzii. Altfel, se vor urma instrucţiunile pentru a doua perfuzie.

IV. Premedicaţie şi medicaţie adjuvantă:

a. Medicaţie administrată înaintea perfuziei.

Pentru a reduce riscul reacţiilor legate de perfuzie (RLP) se administrează tuturor pacienţilor cu 1 - 3 ore înainte de fiecare perfuzie de daratumumab:

Corticosteroid *(cu acţiune prelungită sau intermediară)*

• *Monoterapie:*

Metilprednisolon 100 mg sau doză echivalentă, administrat intravenos. După a doua perfuzie, doza de corticosteroid poate fi redusă (metilprednisolon 60 mg administrat oral sau intravenos).

• *Tratament asociat:*

• Dexametazonă 20 mg, administrată înainte de fiecare perfuzie cu daratumumab. Dexametazona se administrează intravenos înainte de prima perfuzie cu daratumumab; administrarea orală poate fi avută în vedere înainte de perfuziile ulterioare.

Antipiretice *(paracetamol administrat oral între 650 şi 1000 mg).*

Antihistaminice *(difenhidramină între 25 şi 50 mg sau echivalent, cu administrare orală sau intravenoasă).*

b. Medicaţie administrată după perfuzie.

Medicaţia administrată după perfuzie are rolul de a reduce riscul reacţiilor întârziate legate de perfuzie şi se administrează astfel:

• Monoterapie:

În prima şi a doua zi după toate perfuziile, trebuie să se administreze pacienţilor corticosteroizi pe cale orală (20 mg metilprednisolon sau doza echivalentă a unui corticosteroid cu acţiune intermediară sau prelungită, în conformitate cu standardele locale).

• Tratament asociat:

Se poate administra pe cale orală o doză mică de metilprednisolon (≤ 20 mg) sau echivalent, în prima zi după perfuzia cu daratummab

Totuşi, dacă în prima zi după perfuzia cu daratumumab se administrează un corticosteroid specific tratamentului de fond (de exemplu, dexametazona), există posibilitatea ca alte medicaţii administrate după perfuzie să nu mai fie necesare.

• la pacienţii cu antecedente de boală pulmonară obstructivă cronică, trebuie luată în considerare utilizarea unor medicaţii post-perfuzie, inclusiv bronhodilatatoare cu durată scurtă şi lungă de acţiune, precum şi corticosteroizi inhalatori.

După primele patru perfuzii, în cazul în care pacientul nu prezintă RLP majore, aceste medicamente inhalatorii post-perfuzie se pot întrerupe, la latitudinea medicului.

c. Profilaxia reactivării virusului herpes zoster

Trebuie luată în considerare profilaxia anti-virală pentru prevenirea reactivării virusului herpes zoster.

V. Modificarea dozelor.

Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de daratumumab.

Poate fi necesară în schimb temporizarea administrării dozei, pentru a permite restabilirea numărului de celule sanguine în caz de toxicitate hematologică.

VI. Omiterea unei (unor) doze.

Dacă se omite o doză planificată de daratumumab, doza trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema de administrare trebuie modificată în consecinţă, menţinându-se intervalul de tratament.

ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII.

A. Reacţiile legate de perfuzie (RLP)

- raportate la aproximativ jumătate din toţi pacienţii trataţi cu daratumumab; majoritatea RLP au apărut la prima perfuzie; unele sunt severe: bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială, edem laringian şi edem pulmonar.

- pacienţii trebuie monitorizaţi pe întreaga durată a perfuziei şi în perioada postperfuzie.

- abordarea terapeutică a reacţiilor legate de perfuzie:

- înaintea perfuziei cu daratumumab se va administra medicaţie pentru reducerea riscului de RLP.

- în cazul apariţiei ***RLP de orice grad****, perfuzia cu daratumumab se va* ***întrerupe imediat*** *şi se vor* ***trata simptomele****.*

- managementul RLP poate necesita reducerea suplimentară a ratei de perfuzare sau întreruperea tratamentului cu daratumumab, după cum este prezentat mai jos:

*• **Grad 1 - 2 (uşoare până la moderate):** După ce simptomele reacţiei dispar, perfuzia trebuie reluată la maximum jumătate din rata la care a apărut RLP. În cazul în care pacientul nu prezintă alte simptome de RLP, creşterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate din punct de vedere clinic, până la rata maximă de 200 ml/oră.*

*• **Gradul 3 (severe):** După ce simptomele reacţiei dispar, se poate avea în vedere reluarea perfuziei la maximum jumătate din rata la care a avut loc reacţia. Dacă pacientul nu prezintă simptome suplimentare, creşterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate. Procedura de mai sus se va repeta în cazul reapariţiei simptomelor de Grad 3. Administrarea daratumumab se va întrerupe permanent la a treia apariţie a unei reacţii legate de perfuzie de Grad 3 sau mai mare.*

*• **Gradul 4 (cu potenţial letal):** Tratamentul cu daratumumab se va întrerupe definitiv.*

B. Neutropenia/Trombocitopenia:

Temporizarea administrării daratumumab poate fi necesară pentru a permite refacerea numărului de celule sanguine. Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de daratumumab. Monitorizare pentru identificarea oricărui semn de infecţie.

C. Interferenţa cu testul antiglobulinic indirect (testul Coombs Indirect):

Legarea daratumumabului la CD38, prezent la niveluri scăzute în hematii, poate duce la un rezultat pozitiv al testului Coombs indirect ce poate persista timp de până la 6 luni după ultima perfuzie cu daratumumab.

Daratumumab legat la RBC poate masca detectarea anticorpilor la antigene minore în serul pacientului.

Nu sunt afectate determinarea grupei sanguine şi a Rh-ului.

Pacienţilor trebuie să li se determine grupa sanguină, Rh-ul şi fenotipul înaintea începerii tratamentului cu daratumumab.

În cazul unei transfuzii planificate trebuie înştiinţat centrul de transfuzii de sânge despre această interferenţă cu testele indirecte antiglobulinice.

Dacă este necesară o transfuzie în regim de urgenţă, se pot administra RBC compatibile ABO/RhD, fără test pentru detectarea compatibilităţii încrucişate.

D. Interferenţa cu determinarea Răspunsului Complet:

Daratumumab este un anticorp monoclonal IgG1κappa care poate fi detectat atât prin testul de electroforeză a proteinelor serice, cât şi prin testul de imunofixare folosit pentru monitorizarea clinică a proteinei-M endogenă. Această interferenţă poate impacta determinarea unui răspuns complet sau progresiei bolii la pacienţii cu mielom cu proteină IgG kappa.

E. Femeile cu potenţial fertil/Contracepţia

Femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe parcursul şi timp de 3 luni după încetarea tratamentului cu daratumumab.

F. Sarcina.

Daratumumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiile tratamentului pentru mamă sunt considerate mai importante decât riscurile potenţiale pentru făt.

În cazul în care pacienta rămâne gravidă în timp ce urmează tratament cu acest medicament, aceasta trebuie informată despre riscul potenţial pentru făt.

G. Alăptarea.

Nu se cunoaşte efectul daratumumab asupra nou-născuţilor/sugarilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe tratamentul cu daratumumab ţinând cont de beneficiul alăptării pentru copil şi de beneficiul tratamentului pentru mamă.

REACŢII ADVERSE

- ***Infecţii:*** *pneumonie; infecţii ale căilor respiratorii superioare; gripă*
- ***Tulburări hematologice şi limfatice:*** *neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie*
- ***Tulburări ale sistemului nervos:*** *neuropatie senzorială periferică; cefalee*
- ***Tulburări cardiace:*** *fibrilaţie atrială*
- ***Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale:*** *tuse; dispnee*
- ***Tulburări gastro-intestinale:*** *diaree; greaţă; vărsături*
- ***Tulburări musculoscheletice şi ale ţesutului conjunctiv:*** *spasme musculare*
- ***Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare:*** *fatigabilitate; pirexie; edem periferic*
- ***Reacţii legate de perfuzie***

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom (IMWG).

Subcategorie de răspuns	***Criterii de răspuns***
CR molecular	*CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}*
CR imunofenotipic	*CR strict plus* *Absenţa PC cu aberaţii fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)*
CR strict (sCR)	*CR conform definiţiei de mai jos plus* *Raport normal al FLC şi* *Absenţa PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori*
CR	*Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi urină şi* *Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul ţesuturilor moi şi* *≤ 5% PC în MO*
VGPR	*Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeză sau* *Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de protein M plus* *Protein M urinară < 100 mg/24 ore*
PR	*Reducere ≥ a proteinei M serice şi reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥ 90% sau până la < 200 mg în 24 ore.* *Dacă protein M serică şi urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere ≥ 50% a diferenţei dintre nivelurile FLC implicate şi cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M.* *Dacă protein M serică şi urinară nu sunt decelabile, iar testul lanţurilor uşoare libere este nedecelabil, o reducere ≥ 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul iniţial al PC din MO a fost ≥ 30%.* *Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere ≥ 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul ţesuturilor moi, dacă acestea au fost iniţial prezente.*

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parţial foarte bun; PR = răspuns parţial; ASO-PCR = reacţia în lanţ a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanţuri uşoare libere.

PRESCRIPTORI:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau după caz, specialişti în oncologie medicală cu avizul medicului hematolog.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT

2.1 Creare adresabilitate pacienți

- *Pacienți cu mielom multiplu pentru care este necesară continuarea tratamentului cu Daratumumab în urma înlocuirii pe piaţa din România a formei farmaceutice de concentrat pentru soluţie perfuzabilă cu noua formă farmaceutică aprobată, soluţie injectabilă subcutanată.*

2.2. Nivel de compensare similar

Nivel de compensare similar: În prezent, medicamentul cu DCI Daratumumab este compensat în regim 100%, menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100% la SECŢIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, în P3: Programul naţional de oncologie, poziția 116.

2.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene

Compensarea în statele membre ale Uniunii Europene: Medicamentul cu DCI Daratumumab este rambursat în **20** de state membre ale Uniunii Europene şi Marea Britanie, conform informațiilor furnizate de către aplicant. Aceste state sunt reprezentate de: Austria, Belgia, Cehia, Cipru, Croația, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovenia, Spania şi Suedia.

2.4. Analiza de impact financiar

✶ **Costurile terapiei anuale cu Darzalex 20mg/ml**

Darzalex 20mg/ml 1 flacon din sticlă x 5 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă (100 mg) – pret cu amanuntul maximal 2094,37 Lei.

Darzalex 20mg/ml 1 flacon din sticlă x 20 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă (400mg) - pret cu amanuntul maximal 8164,94 Lei.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Pentru calculul comparatiei de costuri s-a luat in considerare o persoana cu greutatea de 75 kg caruia i se administreaza 16 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului.

75 kg x 16mg/kg=1.200 mg daratumumab. Cele 1.200 mg daratumumab sunt echivalente a 3 flacoane de 400 mg sau 12 flacoane de 100mg.

Flacon Darzalex 400 mg – cost/pacient/doza = 3x8164,94= **24.494,82 Lei**

Flacon Darzalex 100 mg – cost/pacient/doza = 12x2094,37=**25.132,44 Lei**.

Tabelul 1: Schemă de administrare a DARZALEX în asociere cu lenalidomidă (regim de administrare cu ciclu de 4 săptămâni) și monoterapie

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9-24[a]	la interval de două săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii[b]	la interval de patru săptămâni

[a] Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9
[b] Prima doză din schema de administrare la interval de 4 săptămâni se administrează în săptămâna 25

Conform tabelului 1, doza anuala este de 23 doze. Costurile anuale cu Darzalex 400 mg sunt **563.380,86 Lei**. Costurile anuale cu Darzalex 100mg sunt **578.046,12 Lei.**

Tabelul 2: Schemă de administrare a DARZALEX în asociere cu bortezomib, melfalan și prednison ([VMP]; regim de administrare cu ciclu de 6 săptămâni)

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-6	săptămânal (6 doze în total)
Săptămânile 7-54[a]	la interval de trei săptămâni (16 doze în total)
Din săptămâna 55 până la progresia bolii[b]	la interval de patru săptămâni

[a] Prima doză din schema de administrare la interval de 3 săptămâni se administrează în săptămâna 7
[b] Prima doză din schema de administrare la interval de 4 săptămâni se administrează în săptămâna 55

Conform tabelului 2, doza anuala este de 22 doze. Costurile anuale cu Darzalex 400 mg sunt **538.886,04 Lei**. Costurile anuale cu Darzalex 100mg sunt **552.913,68 Lei**.

Tabelul 3: Schemă de administrare a DARZALEX în asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă ([VTd]; regim de administrare cu ciclu de 4 săptămâni)

Etapa de tratament	Săptămâni	Schemă
Inducție	Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
	Săptămânile 9-16[a]	la interval de două săptămâni (4 doze în total)
	Oprire pentru chimioterapie în doză mare și TACS	
Consolidare	Săptămânile 1-8[b]	la interval de două săptămâni

[a] Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9
[b] Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 1, odată cu reluarea tratamentului în urma TACS

Conform tabelului 3, doza anuală este de 12 doze. Costurile anuale cu Darzalex 400 mg sunt **293.937,84** Lei. Costurile anuale cu Darzalex 100mg sunt 301.589,28 Lei.

Tabelul 4: Schema de administrare a DARZALEX în asociere cu bortezomib (regim de administrare cu ciclu de 3 săptămâni)

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-9	săptămânal (9 doze în total)
Săptămânile 10-24[a]	la interval de trei săptămâni (5 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii[b]	la interval de patru săptămâni

[a] Prima doză din schema de administrare la interval de 3 săptămâni se administrează în săptămâna 10
[b] Prima doză din schema de administrare la interval de 4 săptămâni se administrează în săptămâna 25

Conform tabelului 4, doza anuala este de 21 doze. Costurile anuale cu Darzalex 400 mg sunt 514.391,22 Lei. Costurile anuale cu Darzalex 100mg sunt 527.781,24 Lei.

✶ **Costurile terapiei anuale cu Darzalex 1800 mg**

Doza recomandată de DARZALEX este de 1800 mg soluție injectabilă, administrată subcutanat conform RCP. Prin urmare, pentru un pacient de 75 kg doza este de 1800 mg, un cost/doza/pacient de **25.299,66** Lei.

Conform tabelului 1, doza anuală este de 23 doze. Costurile anuale cu Darzalex 1800 mg sunt **581.890,8** lei. Conform tabelului 2, doza anuala este de 22 doze. Costurile anuale cu Darzalex 1800 mg sunt **556.591,2** lei. Conform tabelului 3, doza anuala este de 12 doze. Costurile anuale cu Darzalex 1800 mg sunt **303.595,2** lei. Conform tabelului 4, doza anuala este de 21 doze. Costurile anuale cu Darzalex 1800 mg sunt **531.291,6** lei. În toate cazurile mentionate Darzalex 1800 mg creaza un impact pozitiv de 0,67%-3,19%.

Conform OMS 861/2014 actualizat, *pentru situaţiile de adăugare pentru o altă concentraţie sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiaşi indicaţii cu concentraţia sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situaţiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentraţia sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.*

Recomandări

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Daratumumab 1800 mg soluţie injectabilă cu administrare subcutanată pentru indicaţiile enumerate.

Raport finalizat la data de: 26.10.2020

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu