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

INDICAȚIE*: în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior conținând un inhibitor de proteazom și lenalidomidă și care au fost refractari la lenalidomidă, sau care au primit cel puțin două terapii anterioare care au inclus lenalidomidă și un inhibitor proteazom și care au înregistrat progresia bolii în timpul sau după ultimul tratament*

Data depunerii dosarului	**21.07.2021**
Numărul dosarului	**13216**

Actualizare protocol terapeutic

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: 21.06.2021

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

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentraţia, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Soluție injectabilă cu administrare subcutanata
Concentraţia	120 mg/ml
Calea de administrare	Injecție subcutanată
Mărimea ambalajului	1 flacon din sticlă x 15 ml sol. inj. (1 an)

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165/2020, modificat si completat :

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	**25.229,66 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	**25.229,66 lei**

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Darzalex[1]

Indicaţie terapeutică	Doza	Durata medie a tratamentului
Darzalex este indicat în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior conținând un inhibitor de proteazom și lenalidomidă și care au fost refractari la lenalidomidă, sau care au primit cel puțin două terapii anterioare care au inclus lenalidomidă și un inhibitor proteazom și care au înregistrat progresia bolii în timpul sau după ultimul tratament.	Doza recomandată este de 1800 mg soluție injectabilă administrată subcutanat pe durata a aprox. 3-5 minute, în conformitate cu schema prevazută în tabelul nr. 1	NA

Tabelul 1: Schemă de administrare a DARZALEX în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (Rd), pomalidomidă și dexametazonă (Pd) (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)
Începând cu 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.
Dexametazona trebuie administrată în doză de 40 mg/săptămână (sau în doză redusă, de 20 mg/săptămână, pentru pacienții cu vârsta > 75 ani).

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală
Nu au fost efectuate studii specifice cu daratumumab la pacienți cu insuficiență renală. Pe baza analizelor farmacocinetice (FC) populaționale nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.
Insuficiență hepatică
Nu au fost efectuate studii specifice cu daratumumab la pacienți cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.
Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei.
Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea DARZALEX la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.
Greutate corporală (>120 kg)
Un număr limitat de pacienți cu o greutate corporală mai mare de 120 kg au fost studiați utilizând DARZALEX soluție injectabilă subcutanată în doză fixă (1800 mg) și nu a fost stabilită eficacitatea la acest grup de pacienți. La momentul actual nu poate fi recomandată niciun fel de ajustare a dozei în funcție de greutatea corporală.

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, cu modificarile si completarile ulterioare*, 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 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 115, notat cu semnul „**[1]”, pentru care tratamentul se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii şi pot fi administrate şi în regim de spitalizare de zi.

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

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 151, cod (L01XC24): DCI DARATUMUMABUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

- Mielomul Multiplu (MM)

II. 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 lenalidomidă şi dexametazonă** pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou diagnosticat şi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.*

*- **În asociere cu bortezomib, talidomidă şi dexametazonă** pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou diagnosticat şi care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.*

*- **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.*

- 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

III. TRATAMENT

Tratamentul cu daratumumab, concentrat soluţie perfuzabilă, trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătăţii, într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă..

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.

Daratumumab, soluţie injectabilă subcutanată nu este destinat administrării intravenoase şi trebuie administrat numai prin injecţie subcutanată, folosind dozele specificate şi trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătăţii, iar prima doză trebuie administrată într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă.

Este important să se verifice eticheta flacoanelor pentru a vă asigura că pacientului i se administrează forma farmaceutică (intravenoasă sau subcutanată) şi doza adecvată, conform prescripţiei.

Pentru pacienţii cărora în prezent li se administrează daratumumab intravenos, soluţia injectabilă subcutanată poate fi utilizat ca tratament alternativ la forma farmaceutică daratumumab intravenos, începând cu următoarea doză planificată

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

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.

***Doza recomandată** este de:*

a. 16 mg/kg greutate corporală pentru concentrate soluţie perfuzabilă

b. 1800 mg pentru soluţie injectabilă cu administrare subcutanată

Schema de administrare:

1. Mielom multiplu recent diagnosticat

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

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:*

Etapa de tratament	Săptămâni	Schemă
Inducţie	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 şi 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		

Bortezomib se administrează prin injecţie subcutanată sau perfuzie intravenoasă în doză de 1,3 mg/m^2 de arie a suprafeţei corporale, de două ori pe săptămână timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 şi 11) din ciclurile de tratament de inducţie repetate cu durata de 28 de zile (4 săptămâni) (ciclurile 1 - 4) şi două cicluri de consolidare (ciclurile 5 şi 6) în urma TACS după ciclul 4.

Talidomida se administrează oral în doze de 100 mg pe zi în şase cicluri cu bortezomib.

Dexametazona (orală sau intravenoasă) se administrează în doze de 40 mg în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 şi 23 din ciclurile 1 şi 2 şi în doze de 40 mg în zilele 1 - 2 şi de 20 mg în următoarele zile de administrare (zilele 8, 9, 15, 16) din ciclurile 3 - 4. Dexametazona 20 mg se administrează în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16 din ciclurile 5 şi 6

C. Daratumumab în asociere cu lenalidomida şi dexametazonă *(regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni) pentru pacienţi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem*

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	

Lenalidomida 25 mg o dată pe zi pe cale orală în zilele 1 - 21 ale ciclului repetat de 28 de zile (4 săptămâni)

Dexametazonă 40 mg/săptămână sub formă de doză redusă pe cale orală sau injecţie intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienţii cu vârsta > 75 de ani sau cu indicele de masă corporală (IMC) <18,5)

2. Mielom multiplu recidivant/refractor

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.	

Lenalidomida 25 mg o dată pe zi pe cale orală în zilele 1 - 21 ale ciclului repetat de 28 de zile (4 săptămâni)

Dexametazonă 40 mg/săptămână sub formă de doză redusă pe cale orală sau injecţie intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienţii cu vârsta > 75 de ani sau cu indicele de masă corporală (IMC) < 18,5)

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

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.

Bortezomib se administrează prin injecţie subcutanată sau perfuzie i.v., în doză de 1,3 mg/m^2 de suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 şi 11) din ciclurile de tratament repetate cu durata de 21 de zile (3 săptămâni), timp de 8 cicluri de tratament în total.

Dexametazona se administrează pe cale orală în doză de 20 mg, în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 şi 12 ale fiecăruia dintre cele 8 cicluri de bortezomib (80 mg pe săptămână în două din cele trei săptămâni ale ciclului de bortezomib) sau în doză redusă, de 20 mg/săptămână pentru pacienţii cu vârsta > 75 de ani, cu IMC <18,5, cu diabet zaharat insuficient controlat sau cu intoleranţă anterioară la administrarea de steroizi

3. Mod administrare

Rate de perfuzare daratumumab soluţie perfuzabilă

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.

Administrare daratumumab soluţie injectabilă subcutanată

- Injectaţi 15 ml daratumumab soluţie injectabilă subcutanată în ţesutul subcutanat al abdomenului, la o distanţă de aprox. 7,5 cm la dreapta sau stânga ombilicului, timp de aproximativ 3 - 5 minute. Nu injectaţi daratumumab soluţie injectabilă subcutanată în alte părţi ale corpului, deoarece nu există date disponibile în acest scop.

- Locurile de administrare trebuie alternate de la o injecţie la alta

- daratumumab soluţie injectabilă subcutanată nu trebuie niciodată administrată în zone în care pielea este roşie, tumefiată, dureroasă, întărită sau în zone cu ţesut cicatrizat

- Pe durata tratamentului cu daratumumab soluţie injectabilă subcutanată, nu administraţi altă medicaţie subcutanat în acelaşi loc în care a fost administrat DARZALEX.

4. Premedicaţie şi medicaţie adjuvantă:

a. Medicaţie administrată înaintea perfuziei sau injecţiei subcutanate.

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

*• **Corticosteroid** (cu acţiune prelungită sau intermediară)*

*- **Monoterapie**:*

o Metilprednisolon 100 mg sau doza echivalentă, administrat intravenos. După a doua perfuzie sau injecţie, doza de corticosteroid poate fi redusă la metilprednisolon 60 mg administrat oral sau intravenos.

*- **Tratament asociat**:*

o Dexametazonă 20 mg, administrată înainte de fiecare perfuzie sau injecţie cu daratumumab.

o Dexametazona se administrează intravenos înainte de prima perfuzie cu daratumumab; administrarea orală poate fi avută în vedere înainte de perfuziile ulterioare.

o Când dexametazona este corticosteroidul specific tratamentului de fond doza de tratament cu dexametazonă va avea rol de premedicaţie în zilele în care se administrează perfuzia sau injecţia cu daratumumab

o În zilele de administrare subcutanată cu daratumumab când pacienţii iau dexametazonă (sau un produs echivalent) ca premedicaţie, nu trebuie administraţi alţi corticosteroizi specifici tratamentului de fond (de exemplu, prednison)

*- **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 sau injecţie subcutanată.

Medicaţia administrată după perfuzie sau injecţie are rolul de a reduce riscul reacţiilor întârziate legate de perfuzie (RLP)şi se administrează astfel:

• Monoterapie:

În prima şi a doua zi după toate perfuziile sau injecţiile, 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 sau injecţia cu daratumumab

Totuşi, dacă în prima zi după perfuzia sau injecţia 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

*Dacă pacientul nu suferă RLP majore după **primele trei injecţii subcutanate**, administrarea corticosteroizilor post-injecţie (excluzând corticosteroizii specifici tratamentului de fond) poate fi întreruptă*

• 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 sau injecţii, 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.

5. 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.

6. 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.

IV. ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII.

A. Reacţiile legate de perfuzie (RLP)

a) concentrat pentru soluţie perfuzabilă

• 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:

*o **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.*

*o **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.*

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

b) soluţie injectabilă subcutanată

• Majoritatea RLP s-au produs după prima injecţie şi au fost de gradul 1 - 2. RLP la injecţii ulterioare sau constatat la mai puţin de 1% dintre pacienţi

• Perioada mediană până la producerea RLP după administrarea injecţiei cu daratumumab a fost de 3,7 ore (interval cuprins între 0,15 şi 83 ore).

• Semnele şi simptomele de RLP pot include simptome respiratorii, precum congestie nazală, tuse, iritaţie faringiană, rinită alergică, respiraţie şuierată şi pirexie, disconfort toracic, prurit, frisoane, vărsături, greaţă şi hipotensiune arterială. Au apărut şi unele reacţii severe, inclusiv bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială şi tahicardie

• Înaintea tratamentului, pacienţilor trebuie să li se administreze antihistaminice, antipiretice şi corticosteroizi şi să li se ofere monitorizare şi consiliere privind RLP, în special în timpul şi după prima şi a doua injecţie

• Dacă apare o reacţie anafilactică sau cu potenţial letal (Gradul 4), trebuie iniţiată imediat procedura adecvată de resuscitare de urgenţă. Tratamentul cu daratumumab trebuie întrerupt imediat şi definitiv

- Pentru a reduce riscul de RLP întârziate, tuturor pacienţilor trebuie să li se administreze corticosteroizi pe cale orală după injecţia cu daratumumab

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 IgG1kappa 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***

V. 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 proteină M plus
	Proteina 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 proteina 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 proteina 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.	

VI. 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. GENERALITĂȚI PRIVIND MIELOMUL MULTIPLU

Mielomul multiplu este o malignitate hematologică caracterizată prin prezența celulelor plasmatice clonale anormale în măduva osoasă, cu potențial de creștere necontrolată care provoacă leziuni osoase distructive, leziuni renale, anemie și hipercalcemie. Mielomul multiplu reprezintă 1%-1,8% din toate tipurile de cancer și este a doua cea mai frecventă afecțiune hematologică malignă, cu o incidență estimată în Europa de 4,5-6,0/100 000/an. În ciuda îmbunătățirii semnificative a supraviețuirii pacienților în ultimii 20 de ani, doar 10%-15% dintre pacienți ating sau depășesc supraviețuirea așteptată în comparație cu populația generală potrivită[(2)].

Dintre pacientii cu mielom multiplu, aproximativ 73% au anemie, 79% au boala osoasă osteolitică, iar 19% au leziune renală acută în momentul prezentării.

Evaluarea pacienților cu posibil mielom multiplu include măsurarea hemoglobinei, creatininei serice, calciului seric și nivelurilor serice ale lanțului ușor liber; electroforeza proteinelor serice cu imunofixare; Electroforeza proteinelor urinei de 24 de ore; și imagistica scheletică a întregului corp cu tomografie computerizată, tomografie cu emisie de pozitroni sau imagistica prin rezonanță magnetică.

În 2017, ESMO a publicat orientări de practică clinică pentru diagnosticul, stadializarea și definițiile bolii progresive, recăderii și refractaritatea la terapie.

Diagnosticul MM ar trebui să se bazeze pe următoarele teste [3, 4]

• Detectarea si evaluarea componentei monoclonale (M) prin electroforeza proteinelor serice si/sau urinare (concentrat de colectare a urinei 24h); cuantificarea nefelometrică a imunoglobulinelor IgG, IgA și IgM; caracterizarea lanțurilor grele și ușoare prin imunofixare; și măsurarea lanțului ușor fără ser (FLC).

• Evaluarea infiltrației plasmocitelor din măduva osoasă (BM): aspirația BM și/sau biopsiile sunt opțiunile standard pentru a evalua numărul și caracteristicile celulelor plasmatice din BM. Mai mult, proba de BM ar trebui utilizată pentru studii de hibridizare in situ citogenetică/flurorescentă (FISH) asupra celulelor plasmatice recunoscute imunologic sau sortate și are, de asemenea, potențialul pentru investigații imunofenotipice și moleculare.

• Evaluarea leziunilor litice osoase: tomografia computerizată cu doză mică pentru întregul corp (WBLD-CT) este noul standard pentru diagnosticul bolii litice. Radiografia convențională poate fi utilizată și dacă WBLD-CT nu este disponibilă. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) oferă detalii mai mari și este recomandată ori de câte ori se suspectează compresia măduvei spinării. Fie RMN-ul întregului corp, fie RMN-ul coloanei vertebrale și al pelvisului poate fi utilizat, în funcție de disponibilitatea acestora, pentru a evalua infiltrarea plasmocitelor BM, în special prezența leziunilor focale osoase. Tomografia cu emisie de pozitroni cu 18F-fluorodeoxiglucoză cu CT (PET-CT) se poate face pentru evaluarea leziunilor osoase, în funcție de disponibilitate și resurse.

• Numărul complet de celule sanguine, cu creatinina serică diferențială, clearance-ul creatininei și nivelul de calciu.

Aceste teste pot permite diagnosticul diferențial între MM, SMM și MGUS.

Criteriile de diagnosticare a MM au fost actualizate în 2014 de către International Myeloma Working Group (IMWG) [2]. Diagnosticul necesită ≥ 10% celule plasmatice clonale BM sau plasmocitom osos sau extramedular dovedit prin biopsie și oricare dintre următoarele evenimente definitorii de mielom

Tabelul 1: Criterii de diagnostic pentru tulburările plasmatice

Tulburarea celulelor	Definiție

plasmatice	
Mielom multiplu latent	Ambele criterii trebuie îndeplinite: •Proteina M serica (IgG sau IgA) ≥ 30 g/L sau proteina M urinara ≥ 500 mg pe 24 de ore si/sau celule plasmatice BM clonale 10%–60% •Absența evenimentelor definitorii de mielom sau a amiloidozei
Mielom multiplu	Celule plasmatice clonale BM ≥ 10% sau plasmocitom osos sau extramedular dovedit prin biopsie și unul sau mai multe dintre următoarele evenimente definitorii de mielom: • Dovezi de afectare a organelor terminale care pot fi atribuite tulburării proliferative ale celulelor plasmatice de bază, în special: - Hipercalcemie: calciu seric > 0,25 mmol/L (> 1 mg/dL) mai mare decât limita superioară a normalului sau > 2,75 mmol/L (> 11 mg/dL) - Insuficiență renală: CrCl < 40 ml/min sau creatinina serică > 177 µmol/L (> 2 mg/dL) - Anemie: valoarea hemoglobinei > 20 g/L sub limita inferioară a normalului sau o valoare a hemoglobinei < 100 g/L - Leziuni osoase: una sau mai multe leziuni osteolitice pe radiografie scheletică, CT sau PET-CT •Oricare unul sau mai mulți dintre următorii biomarkeri ai malignității: - ≥ 60% plasmocite clonale BM - Raportul lanțului ușor fără ser implicat/neimplicat ≥ 100 - > 1 leziune focală la studiile RMN (fiecare leziune focală trebuie să aibă o dimensiune ≥ 5 mm)

BM, măduvă osoasă; CrCl, clearance-ul creatininei; CT, tomografie computerizată; proteină M, proteină monoclonală; RMN, imagistica prin rezonanță magnetică; PET-CT, tomografie cu emisie de pozitroni-tomografie computerizată.

• Dovezi de afectare a organelor terminale (așa-numitele criterii CRAB: hipercalcemie, insuficiență renală, anemie sau leziuni osoase) care se simte a fi legate de tulburarea de bază a celulelor plasmatice. De notat, insuficiența renală poate fi definită nu numai prin creatinina > 2 mg/dL, ci și prin clearance-ul creatininei < 40 ml/min [măsurat prin ecuații validate, cum ar fi Modificarea dietei în bolile renale (MDRD) sau Colaborarea epidemiologică a bolii renale cronice. (CKD-EPI)] [(4)]. Mai mult, leziunile litice pot fi definite și prin CT și nu numai prin radiografie convențională.

• Orice biomarker de malignitate:

- ≥ 60% plasmocite clonale BM

- Raportul FLC seric implicat/neimplicat ≥ 100

- > 1 leziune focală la studiile RMN (fiecare leziune focală trebuie să aibă o dimensiune ≥ 5 mm).

Sistemul internațional de stadializare revizuit combină datele de la biomarkerii serici β2 microglobulină, albumină și lactat dehidrogenază împreună cu caracteristicile genomice ale celulelor plasmatice maligne găsite pe hibridizarea fluorescentă in situ-t(4;14), del(17p) și t(14). ; 16) - pentru a evalua supraviețuirea estimată fără progresie și supraviețuirea globală. La diagnostic, 28% dintre pacienți sunt clasificați ca având mielom multiplu în stadiul I de Stadializare Internațională revizuită, iar acești pacienți au o supraviețuire mediană la 5 ani de 82%. Printre toți pacienții cu mielom multiplu, terapia standard de primă linie (de inducție) constă dintr-o combinație de un inhibitor de proteazom injectabil (de exemplu, bortezomib), un agent imunomodulator oral (de exemplu, lenalidomidă) și dexametazonă și este asociată cu progresia mediană fără progresie. supraviețuire de 41 de luni, comparativ cu rapoartele istorice de 8,5 luni fără terapie. Această terapie de inducție combinată cu transplantul de celule stem hematopoietice autologe urmat de lenalidomidă de întreținere este standardul de îngrijire pentru pacienții eligibili. 28% dintre pacienți sunt clasificați ca având mielom multiplu în stadiul I de stadializare internațională revizuită, iar acești pacienți au o supraviețuire mediană la 5 ani de 82%. Printre toți pacienții cu mielom multiplu, terapia standard de primă linie (de inducție) constă dintr-o combinație de un inhibitor de proteazom injectabil (de exemplu, bortezomib), un agent imunomodulator oral (de exemplu, lenalidomidă) și dexametazonă și este asociată cu progresia mediană fără progresie. supraviețuire de 41 de luni, comparativ cu rapoartele istorice de 8,5 luni fără terapie. Această terapie de inducție combinată cu transplantul de celule stem hematopoietice autologe urmat de lenalidomidă de întreținere este standardul de îngrijire pentru pacienții eligibili. 28% dintre pacienți sunt clasificați ca având mielom multiplu în stadiul I de stadializare internațională revizuită, iar acești pacienți au o supraviețuire mediană la 5 ani de 82%. Printre toți pacienții cu mielom multiplu, terapia standard de primă linie (de inducție) constă dintr-o combinație de un inhibitor de proteazom injectabil (de exemplu, bortezomib), un agent imunomodulator oral (de exemplu, lenalidomidă) și dexametazonă și este asociată cu progresia mediană fără progresie. supraviețuire de 41 de luni, comparativ cu rapoartele istorice de 8,5 luni fără terapie. Această terapie de inducție combinată cu transplantul de celule stem hematopoietice autologe urmat de lenalidomidă de întreținere este standardul de îngrijire pentru pacienții eligibili. Terapia standard de primă linie (de inducție) constă dintr-o combinație de un inhibitor de proteazom injectabil (de exemplu, bortezomib), un agent imunomodulator oral (de exemplu, lenalidomidă) și dexametazonă și este asociată cu supraviețuirea

mediană fără progresie de 41 de luni, comparativ cu rapoarte istorice de 8,5 luni fără terapie. Această terapie de inducție combinată cu transplantul de celule stem hematopoietice autologe urmat de lenalidomidă de întreținere este standardul de îngrijire pentru pacienții eligibili. Terapia standard de primă linie (de inducție) constă dintr-o combinație de un inhibitor de proteazom injectabil (de exemplu, bortezomib), un agent imunomodulator oral (de exemplu, lenalidomidă) și dexametazonă și este asociată cu supraviețuirea mediană fără progresie de 41 de luni, comparativ cu rapoarte istorice de 8,5 luni fără terapie. Această terapie de inducție combinată cu transplantul de celule stem hematopoietice autologe urmat de lenalidomidă de întreținere este standardul de îngrijire pentru pacienții eligibili[2].

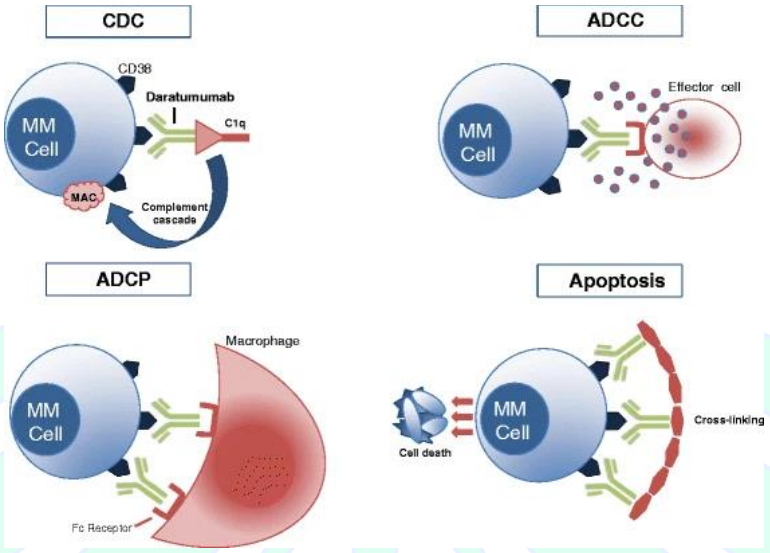
3. Creare adresabilitate pacienți

❖ în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior conținând un inhibitor de proteazom și lenalidomidă și care au fost refractari la lenalidomidă, sau care au primit cel puțin două terapii anterioare care au inclus lenalidomidă și un inhibitor proteazom și care au înregistrat progresia bolii în timpul sau după ultimul tratament

Daratumumabul este un anticorp monoclonal (AcM) uman IgG1κ care se leagă de proteina CD38 exprimată pe suprafața celulelor într-o varietate de malignități hematologice, inclusiv celulele plasmatice clonale ale mielomului multiplu și ale amiloidozei AL, precum și în alte tipuri de celule și țesuturi. Proteina CD38 are mai multe funcții, cum este adeziunea mediată de receptor, activitate de semnalizare și enzimatică.

Daratumumab exercită activitate anti-mielom prin diferite mecanisme de acțiune, cum ar fi citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (ADCC), fagocitoza celulară dependentă de anticorpi (ADCP), citotoxicitatea dependentă de complement (CDC), apoptoza directă și imunomodularea[5].

Fig 1. Mecanismele de acțiune a daratumumabului



Stânga sus: daratumumab leagă CD38, iar fragmentul său Fc este legat de C1q, inițiind cascada complementului și rezultând un MAC care duce la liza și moartea celulelor.

Dreapta sus: daratumumab leagă CD38, iar fragmentul său Fc este apoi legat de o celulă efectoră purtătoare de FcR, cum ar fi o celulă natural killer, ceea ce duce la activarea proceselor citotoxice.

Stânga jos : daratumumab leagă CD38, iar fragmentul său Fc este apoi legat de un macrofag purtător de FcR, inducând fagocitoza.

Dreapta jos : reticularea mediată de FcR a daratumumab induce apoptoza celulară directă. Celulă MM celulă de mielom multiplu, citotoxicitate dependentă de complement CDC, MACcomplex de atac membranar, citotoxicitate mediată de celule dependentă de anticorpi ADCC, fagocitoză celulară dependentă de anticorpi ADCP.

CD38 este o glicoproteină transmembranară de tip II de 46 kDa care este exprimată pe celulele limfoide și mieloide și pe țesuturile non-hematopoietice. În special, CD38 este foarte exprimat pe celulele MM. S-a descoperit că CD38 are funcții multiple, inclusiv activitate ectoenzimatică, precum și reglarea mediată de receptor a adeziunii celulare și transducția semnalului. Activitatea enzimatică a CD38 implică conversia nicotinamidei adenin dinucleotid (NAD+) și nicotinamidă adenin dinucleotide fosfat (NADP+) în adenozin difosfat ribosil ciclic (cADPR), ADPR și acid nicotinic adenin dinucleotidă fosfat (NAADP), necesare pentru reglarea substraturilor intracelulare (NAADP). Funcția celulară a CD38 și expresia sa puternică pe celulele MM a făcut din CD38 o țintă terapeutică ideală pentru tratamentul MM [(6)].

Adăugarea de daratumumab la regimurile bazate pe inhibitori de proteazom și medicamente imunomodulatoare a condus la o îmbunătățire consecventă a supraviețuirii fără progresie și a ratelor de răspuns în MM recidivat/refractar conform studiilor POLLUX, CASTOR, APOLLO și CANDOR[(7)].

Rezultatele studiului de fază 3 APOLLO, au arătat că tratamentul cu daratumumab în combinație cu pomalidomidă și dexametazonă (D-Pd) a redus semnificativ rata de progresie a bolii sau deces cu 37% față

de Pd în monoterapie la pacienții cu mielom multiplu recidivat/refractar (RRMM) care au primit ≥ 1 linie anterioară de terapie, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom. La o urmărire mediană de 16,9 luni, adăugarea de daratumumab la pomalidomidă/dexametazonă a demonstrat o ORR de 69% față de 46% și o PFS mediană îmbunătățită de 12,4 față de 6,9 luni (HR, 0,63; 95% CI, 0,47-0). Cele mai frecvente evenimente adverse de gradul 3 sau 4 observate în grupul cu daratumumab au inclus neutropenie, anemie și trombocitopenie[8].

Comisia Europeană a acordat statutul de medicament orfan pentru Darzalex (Daratumumab) în tratamentul mielomului celulelor plasmatice (mielomului multiplu) (EU/3/13/1153) la data de 17 iulie 2013[9].

În momentul deciziei, mielomului celulelor plasmatice afecta aproximativ 1,75 pacienţi din 10 000 locuitori ai ţărilor membre ale Uniunii Europene (UE), împreună cu Norvegia, Islanda şi Liechtenstein a căror populaţie cumulată număra 512 200 000 locuitori (Eurostat 2013), estimând astfel 90 000 de pacienţi. Acest număr era sub plafonul de 5 pacienţi la 10 000 locuitori, unul din criteriile îndeplinite pentru acordarea statului de medicament orfan[10].

La 21 iun. 2021 Comitetul pentru produse medicamentoase orfane a revizuit desemnarea ca orfan pentru Darzalex [11].

4. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Daratumumab** și **DC Darzalex 1800 mg** întrunește criteriile de **adăugare** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

5. RECOMANDARI

Recomandăm actualizarea protocolului pentru **DCI Daratumumab** pentru indicatia *"în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior conținând un inhibitor de proteazom și lenalidomidă și care au fost refractari la lenalidomidă, sau care au primit cel puțin două terapii anterioare care au inclus lenalidomidă și un inhibitor proteazom și care au înregistrat progresia bolii în timpul sau după ultimul tratament"*.

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

Referințe:

1. **Rezumatul Caracteristicilor Produsului Darzalex** *EMA. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220106154122/anx_154122_ro.pdf* , accesat ian. 2022;
2. **Authors: M.A. Dimopoulos, P. Moreau, E. Terpos, M. V. Mateos, S. Zweegman, G. Cook, M. Delforge, R. Hájek, F. Schjesvold, M. Cavo, H. Goldschmidt, T. Facon, H. Einsele, M. Boccadoro, J. San-Miguel, P. Sonneveld & U. Mey on behalf of the EHA Guidelines Committee and ESMO Guidelines Committee,** *Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2021 – Ann Oncol (2021);*
3. **Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, Lee S, Coffey DG, Holmberg LA, Tuazon S, Gopal AK, Libby EN.** *Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review.* JAMA. 2022 Feb 1;327(5):464-477. doi: 10.1001/jama.2022.0003.PMID: 35103762;
4. **Arnall JR, Maples KT, Harvey RD, Moore DC.** *Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma: A Review of Clinical Applicability and Operational Considerations*, Ann Pharmacother. 2021 Dec 28; 10600280211058754. doi: 10.1177/10600280211058754;
5. **Offidani M, Corvatta L, Morè S, Nappi D, Martinelli G, Olivieri A, Cerchione C.,** *Daratumumab for the Management of Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Current and Emerging Treatments*, Front Oncol, 2021 Feb 17;10:624661. doi: 10.3389/fonc.2020.624661. eCollection 2020;
6. **Sanchez et al 2016**. *Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma", by Sanchez et al, J Hematol Oncol. 2016;9(1):51;*
7. **Arnall JR, Maples KT, Harvey RD, Moore DC.** *Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma: A Review of Clinical Applicability and Operational Considerations.* Ann Pharmacother. 2021 Dec 28:10600280211058754. doi: 10.1177/10600280211058754;
8. **Terpos E, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, Moreau P, Pompa A, Symeonidis A, Bila J, Oriol A, Mateos MV, Einsele H, Orfanidis I, Gries KS, Fastenau J, Liu K, He J, Kampfenkel T, Qiu Y, Amin H, Carson R, Sonneveld P.** *Health-related quality of life in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and dexamethasone subcutaneous daratumumab: patient-reported outcomes from the APOLLO trial.* Am J Hematol. 2022 Jan 28. doi: 10.1002/ajh.26480. Online ahead of print. *PMID: 35089607;*
9. **European Medicines Agency,** Commission **Implementing Decision/17.07.2013 C(2013)4727 (final)** *https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130717126317/dec_126317_ro.pdf*, accesat ian. 2022;
10. **European Medicines Agency, Committee for Orphan Medicinal Products**, *Public summary of opinion on orphan designation Daratumumab for the treatment of plasma cell myeloma* EMA/COMP/400238/2013 Rev.1; https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/13/1153-public-summary-opinion-orphan-designation-daratumumab-treatment-plasma-cell-myeloma_en.pdf, accesat ian. 2022;
11. **European Medicines Agency, Decizie de modificare a autorizației de comercializare acordate prin Decizia C(2017)2958(final)** *pentru „Darzalex - Daratumumab", medicament orfan de uz uman, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210621152068/dec_152068_ro.pdf, accesat ian. 2022;*

Raport finalizat la data de: 22.03.2022

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu