



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: DARATUMUMABUM

INDICAȚIE: în asociere cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat

Data depunerii dosarului 15.05.2025

Nr. dosarului 32990

Adăugarea unui nou segment populațional





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Daratumumabum
1.2. DC: Darzalex 1800 mg soluție injectabilă
1.3. Cod ATC: L01FC01
1.4. Data primei autorizări: 20 mai 2016
1.5. Deținătorul de APP: Janssen-Cilag International NV, Belgie
1.6. Tip DCI: cunoscut
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrații	1800 mg
Calea de administrare	injecție subcutanată
Mărimea ambalajului	1 flacon din sticlă x 15 ml sol. inj.

- 1.8. Preț conform Ordinului Nr. 5.994 din 16 decembrie 2024, cu modificările și completările ulterioare

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	23.188,04 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	23.188,04 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Darzalex

DARZALEX este indicat: în asociere cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat.

Schema de administrare în asociere cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă (regimuri de tratament cu cicluri de 3 săptămâni) pentru tratamentul pacienților nou diagnosticați și care nu sunt eligibili pentru TACS

Doza recomandată este de 1800 mg de Darzalex soluție injectabilă, administrată subcutanat pe durata a aprox. 3-5 minute, în conformitate cu următoarea schemă de administrare din tabelul următor.

Tabel: Schema de administrare a DARZALEX în asociere cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă ([VRd]; regim de administrare cu ciclu de 3 săptămâni)

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-6	săptămânal (6 doze în total)
Săptămânile 7-24 ^a	la interval de trei săptămâni (6 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 7.

^b Prima doză din schema de administrare la interval de 4 săptămâni se administrează în săptămâna 25.

Dexametazona trebuie administrată în doză de 20 mg în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 din fiecare ciclu de 21 de zile din cadrul ciclurilor 1-8. Pentru pacienții cu vârsta >75 de ani sau subponderali (IMC <18,5), dexametazona poate fi administrată în doză de 20 mg în zilele 1, 4, 8 și 11.

Pentru doză și schema medicamentelor administrate în asociere cu DARZALEX soluție injectabilă subcutanată.

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 și adolescenți: Siguranța și 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.

Alte informații din RCP Darzalex

Darzalex soluție injectabilă subcutanată conține hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20). rHuPH20 are rol local și tranzitoriu de degradare a hialuronanului [(HA), un glicoaminoglican produs în mod natural de corp] în matricea celulară a spațiului subcutanat prin întreruperea legăturii între două zaharuri (N-acetilglucozamină și acidul glucuronic) care includ HA. rHuPH20 are un timp de înjumătățire în piele mai mic de 30 de minute. Nivelurile de hialuronan din țesutul subcutanat revin la normal în 24-48 de ore ca urmare a biosintezei rapide a hialuronanului.

Mecanism de acțiune

Daratumumab este un anticorp monoclonal (AcM) uman IgG1k care se leagă de proteina CD38 exprimată pe suprafața celulelor într-o varietate de malignități hematologice, inclusiv celulele plasmactice 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.

S-a demonstrat că daratumumab inhibă puternic in vivo creșterea celulelor tumorale cu expresie de CD38. Pe baza studiilor in vitro, daratumumab poate utiliza mai multe funcții efectoare, ducând la moartea celulelor tumorale mediată imun.

Aceste studii sugerează că în tumorile maligne cu expresie de CD38, daratumumab poate induce liza celulelor tumorale prin citotoxicitate dependentă de complement, citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorpi, și fagocitoză celulară dependentă de anticorpi în tumorile cu expresie de CD38.

Un subset al celulelor supresoare derivate din mieloid (CD38+ MDSCs), celulele T reglatoare (CD38+Tregs) și celulele B (CD38+Bregs) sunt reduse de liza celulei mediată de daratumumab.

Se cunoaște de asemenea că limfocitele T (CD3+, CD4+ și CD8+) exprimă CD38 în funcție de stadiul de dezvoltare și de gradul activării.

În contextul tratamentului cu daratumumab au fost observate creșteri semnificative ale numărului absolut de limfocite T CD4+ și CD8+ și ale procentajului de limfocite în sângele integral periferic și în măduva osoasă.

În plus, secvențierea ADN-ului receptorului limfocitului T a confirmat creșterea clonalității limfocitului T în condițiile tratamentului cu daratumumab, indicând efecte imunomodulatoare care pot contribui la răspunsul clinic. Daratumumab a indus apoptoza in vitro, după reticularea mediată de Fc.

În plus, daratumumab a modulat activitate enzimatică a CD38, inhibând activitatea ciclazei și stimulând activitatea hidrolazei. Semnificația acestor efecte in vitro în context clinic, precum și implicațiile asupra creșterii tumorale, nu sunt bine înțelese.

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă, ketamină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. din RCP.

Statutul medicamentului Darzalex: Medicamentul Darzalex are desemnare de medicament orfan până la data de 24 Mai 2026, conform informațiilor furnizate pe site-ul Community Register.

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania Johnson & Johnson România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Daratumumabum și DC Darzalex 1800 mg soluție injectabilă și indicația terapeutică: „în asociere cu bortezumib, lenalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat” prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului 1 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare - „Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate” respectiv adăugarea unui nou segment populațional.

PRECIZARE SETS PRIVIND SEGMENTUL POPULAȚIONAL DE PACIENTI SOLICITAT DE CĂTRE REPREZENTANTUL DAPP ÎN CADRUL DOSARULUI CU NR. 32990/2025

Reprezentantul DAPP din România a solicitat prin depunerea dosarului 32990/2025 adăugarea unui segment de pacienți la populația de pacienți pentru care a fost emisă Decizia Președintelui ANMDMR cu nr. 539 din data de 23.04.2025. În Decizia amintită este menționată indicația: „în asociere cu bortezumib, lenalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem,,.

În acest context, precizăm că în data de 4.4.2025 a fost aprobată de către Comisia Europeană modificarea autorizației de comercializare acordate prin Decizia C(2017)2958 pentru „Darzalex - Daratumumab”, medicament orfan de uz uman. Prin noua Decizie a Comisiei Europene s-a aprobat modificarea noii linii de tratament și respectiv adăugarea unui segment populațional nou pentru Darzalex în tratamentul mielomului multiplu. Noul segment populațional a fost reprezentat de pacienți adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care nu sunt eligibili pentru TACS. Ca urmare, indicația inițial aprobată pentru daratumumab „în asociere cu bortezumib, lenalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem,, s-a transformat în: „Darzalex în asociere cu bortezumib, lenalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat,, astfel încât indicația actualizată include atât pacienții eligibili pentru transplant autolog de celule stem cât și pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.



2. STATUT DE COMPENSARE ACTUAL AL MEDICAMENTULUI CU DCI DARATUMUMABUM

Conform Hotărârii de Guvern nr. 720/2008 actualizate pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizată, **medicamentul cu DCI Daratumumabum este listat în P3: Programul național de oncologie, la SECȚIUNEA C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, din cadrul Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,. La data întocmirii acestui raport, medicamentul Daratumumabum are alocat simbolurile „**1”.**

Protocolul terapeutic aferent DCI Daratumumabum listat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat și aflat în vigoare la data întocmirii acestui raport, este următorul:

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

I. INDICAȚII:

- Mielomul Multiplu (MM)
- Amiloidoza cu lanțuri ușoare (AL)

II. CRITERII DE INCLUDERE

Mielom Multiplu (MM)

- 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.
- În asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- 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 - doar Daratumumabum s.c.
- În asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- În asociere cu bortezomib, melfalan și prednison pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- În combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate

Amiloidoza cu lanțuri ușoare

- În asociere cu ciclofosfamidă, bortezomib și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu amiloidoză sistemică cu lanțuri ușoare (AL) nou diagnosticată - doar DARATUMUMABUM s.c..

CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienți
- sarcina și alăptarea.
- infecția activă VHB necontrolată adecvat
- vârsta sub 18 ani
- Pacienți cu afecțiuni ereditare de intoleranță la fructoză

II. TRATAMENT

Tratamentul cu daratumumab, concentrat soluție perfuzabilă, trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătății, 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%) soluție injectabilă. Soluția perfuzabilă se pregătește respectând tehnica aseptică, conform instrucțiunilor din RCP-ul produsului.

Daratumumab, soluție injectabilă subcutanată nu este destinat administrării intravenoase și trebuie administrat numai prin injecție subcutanată, folosind dozele specificate și trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătății, 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) și doza adecvată, conform prescripției.

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

Înainte de inițierea tratamentului cu Daratumumab se vor face testări pentru depistarea infecției cu VHB. La pacienții care dezvoltă reactivarea VHB, tratamentul cu daratumumab trebuie oprit și trebuie solicitat consultul unui medic gastroenterolog/infecționist specializat în tratamentul infecției cu VHB.

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

Doza recomandată este de:

- 16 mg/kg greutate corporală pentru concentrate soluție perfuzabilă
- 1800 mg pentru soluție injectabilă cu administrare subcutanată

Schema de administrare:

Mielom multiplu

1. Mielom multiplu recent diagnosticat

A. Daratumumab în asociere cu bortezomib, melfalan și prednison (regim de tratament cu cicluri de câte 6 săptămâni) pentru pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule (TACS)

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.

Bortezomib se administrează de două ori pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 și 5 pentru primul ciclu de 6 săptămâni, după care se administrează o dată pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 și 5 în următoarele opt cicluri de 6 săptămâni

Melfalan 9 mg/m² și prednison 60 mg/m² se administrează pe cale orală în zilele 1 - 4 ale celor nouă cicluri de 6 săptămâni (Ciclurile 1 - 9).

B. Daratumumab în asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă (regimuri de tratament cu cicluri de 4 săptămâni) pentru tratamentul pacienților nou diagnosticați și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)

Etapă de tratament	Săptămâni	Schemă
Inducție	Săptămânile 1 - 8 Săptămânile 9 - 16 ^{a)}	săptămânal (8 doze în total) 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.

Bortezomib se administrează prin injecție subcutanată sau perfuzie intravenoasă în doză de 1,3 mg/m² de arie a suprafeței corporale, de două ori pe săptămână timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile de tratament de inducție repetate cu durată de 28 de zile (4 săptămâni) (ciclurile 1 - 4) și două cicluri de consolidare (ciclurile 5 și 6) în urma TACS după ciclul 4.

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

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

C. Daratumumab în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni) pentru pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1 - 8 Săptămânile 9 - 24 ^{a)}	săptămânal (8 doze în total) la interval de două săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 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 injecție intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienții 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 injecție intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienții cu vârsta > 75 de ani sau cu indicele de masă corporală (IMC) < 18,5)

B. Daratumumab în asociere cu pomalidomida și dexametazonă (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni)

Doza recomandată de daratumumabum este de 1800 mg soluție injectabilă, administrată subcutanat pe durata a aprox. 3 - 5 minute, în conformitate cu următoarea schemă de administrare din tabelul de mai jos

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.

Pomalidomida (4 mg o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1-21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile [4 săptămâni]) se administrează împreună cu o doză mică de dexametazonă, administrată pe cale orală sau intravenos, de 40 mg/săptămână (sau o doză redusă de 20 mg/săptămână pentru pacienții cu vârsta >75 ani).

În zilele de administrare a daratumumabum în formă subcutanată, se administrează 20 mg din doza de dexametazonă ca un medicament înainte administrării, iar restul dozei se administrează în prima zi după administrare. La pacienții tratați cu o doză redusă de dexametazonă, întreaga doză de 20 mg se administrează ca medicament înainte administrării daratumumabum în formă subcutanată

C. 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 două 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 injecție subcutanată sau perfuzie i.v., în doză de 1,3 mg/m² de suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile de tratament repetate cu durata de 21 de zile (3 săptămâni), timp de 8 cicluri de tratament în total.

Dexametazonă se administrează pe cale orală în doză de 20 mg, în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 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 pacienții cu vârsta >75 de ani, cu IMC <18,5, cu diabet zaharat insuficient controlat sau cu intoleranță anterioară la administrarea de steroizi

3. Mod administrare

Rate de perfuzare daratumumab soluție perfuzabilă

După diluare, perfuzia cu daratumumab trebuie administrată intravenos la rata de perfuzare inițială prezentată în tabelul de mai jos. Creșterea progresivă a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absența oricăror reacții legate de perfuzie.

	Volum după diluare	Rata de perfuzare inițială (prima oră)	Creșteri ale ratei de perfuzare ^{a)}	Rata maximă de perfuzare
PERFUZIA DIN SĂPTĂMÂNA 1				
Opțiunea 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
Opțiunea 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	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră

^{a)} Creșterea incrementală a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absența oricăror reacții legate de perfuzie (RLP).



b) Se va utiliza un volum după diluare de 500 ml numai în lipsa oricăror RLP $\geq$ Grad 1 în primele 3 ore de la prima perfuzie. Altfel, se va utiliza în continuare un volum după diluare de 1000 ml și se vor urma instrucțiunile pentru prima perfuzie.

c) Se va utiliza o rată inițială modificată pentru perfuziile ulterioare (adică începând cu a treia perfuzie) numai în lipsa oricăror RLP $\geq$ Grad 1 la o rată de perfuzare finală $\geq$ 100 ml/h a primelor două perfuzii.

Altfel, se vor urma instrucțiunile pentru a doua perfuzie

Administrație daratumumab soluție injectabilă subcutanată

- Injectați 15 ml daratumumab soluție injectabilă subcutanată în țesutul subcutanat al abdomenului, la o distanță de aprox. 7,5 cm la dreapta sau stânga ombilicului, timp de aproximativ 3 - 5 minute. Nu injectați daratumumab soluție injectabilă subcutanată în alte părți ale corpului, deoarece nu există date disponibile în acest scop.

- Locurile de administrație trebuie alternate de la o injecție la alta

- Daratumumab soluție injectabilă subcutanată nu trebuie niciodată administrată în zone în care pielea este roșie, tumefiată, dureroasă, întărită sau în zone cu țesut cicatrizat

- Pe durata tratamentului cu daratumumab soluție injectabilă subcutanată, nu administrați altă medicație subcutanată în același loc în care a fost administrat daratumumab.

4. Premedicație și medicație adjuvantă:

a. Medicație administrată înainte de perfuzie sau injecției subcutanate.

Pentru a reduce riscul reacțiilor legate de perfuzie (RLP) se administrează tuturor pacienților cu 1-3 ore înainte de fiecare perfuzie sau injecție de daratumumab:

Corticosteroid (cu acțiune prelungită sau intermediară)

- Monoterapie:

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

- Tratament asociat:

• Dexametazonă 20 mg, administrată înainte de fiecare perfuzie sau injecție cu daratumumab.

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

• Când dexametazona este corticosteroidul specific tratamentului de fond doza de tratament cu dexametazonă va avea rol de premedicație în zilele în care se administrează perfuzia sau injecția cu daratumumab

• În zilele de administrație subcutanată cu daratumumab când pacienții iau dexametazonă (sau un produs echivalent) ca premedicație, nu trebuie administrați alți corticosteroizi specifici tratamentului de fond (de exemplu, prednison)

• Antipiretice (paracetamol administrat oral între 650 și 1000 mg).

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

b. Medicație administrată după perfuzie sau injecție subcutanată.

Medicația administrată după perfuzie sau injecție are rolul de a reduce riscul reacțiilor întârziate legate de perfuzie (RLP) și se administrează astfel:

- Monoterapie:

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

- Tratament asociat:

• Se poate administra pe cale orală o doză mică de metilprednisolon ($\leq$ 20 mg) sau echivalent, în prima zi după perfuzia sau injecția cu daratumumab

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

• Dacă pacientul nu suferă RLP majore după primele trei injecții subcutanate, administrarea corticosteroizilor post-injecție (excluzând corticosteroizii specifici tratamentului de fond) poate fi întreruptă la pacienții cu antecedente de boală pulmonară obstructivă cronică, trebuie luată în considerare utilizarea unor medicații post-perfuzie, inclusiv bronhodilatatoare cu durată scurtă și lungă de acțiune, precum și corticosteroizi inhalatori.

După primele patru perfuzii sau injecții, 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 administrație trebuie modificată în consecință, menținându-se intervalul de tratament.

IV. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII.

A. Reacțiile legate de perfuzie (RLP)

a) concentrat pentru soluție perfuzabilă

- raportate la aproximativ jumătate din toți pacienții tratați cu daratumumab; majoritatea RLP au apărut la prima perfuzie; unele sunt severe: bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială, edem laringian și edem pulmonar.
- pacienții trebuie monitorizați pe întreaga durată a perfuziei și în perioada postperfuzie.
- abordarea terapeutică a reacțiilor legate de perfuzie:
 - înaintea perfuziei cu daratumumab se va administra medicație pentru reducerea riscului de RLP.
 - în cazul apariției RLP de orice grad, perfuzia cu daratumumab se va întrerupe imediat și 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 (ușoare până la moderate): După ce simptomele reacției 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, creșterea 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 reacției dispar, se poate avea în vedere reluarea perfuziei la maximum jumătate din rata la care a avut loc reacția. Dacă pacientul nu prezintă simptome suplimentare, creșterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate. Procedura de mai sus se va repeta în cazul reapariției simptomelor de Grad 3. Administrarea daratumumab se va întrerupe permanent la a treia apariție a unei reacții legate de perfuzie de Grad 3 sau mai mare.

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

b) soluție injectabilă subcutanată

- Majoritatea RLP s-au produs după prima injecție și au fost de gradul 1 - 2. RLP la injecții ulterioare s-au constatat la mai puțin de 1% dintre pacienți
- Perioada mediană până la producerea RLP după administrarea injecției cu daratumumab a fost de 3,7 ore (interval cuprins între 0,15 și 83 ore).
- Semnele și simptomele de RLP pot include simptome respiratorii, precum congestie nazală, tuse, iritație faringiană, rinită alergică, respirație șuierată și pirexie, disconfort toracic, prurit, frisoane, vărsături, greață și hipotensiune arterială. Au apărut și unele reacții severe, inclusiv bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială și tahicardie
- Înaintea tratamentului, pacienților trebuie să li se administreze antihistaminice, antipiretice și corticosteroizi și să li se ofere monitorizare și consiliere privind RLP, în special în timpul și după prima și a doua injecție
- Dacă apare o reacție anafilactică sau cu potențial letal (Gradul 4), trebuie inițiată imediat procedura adecvată de resuscitare de urgență. Tratamentul cu daratumumab trebuie întrerupt imediat și definitiv
- Pentru a reduce riscul de RLP întârziate, tuturor pacienților trebuie să li se administreze corticosteroizi pe cale orală după injecția 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 infecție.

C. Interferența 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 și a Rh-ului.

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

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

Dacă este necesară o transfuzie în regim de urgență, se pot administra RBC compatibile ABO/RhD, fără test pentru detectarea compatibilității încrucișate.

C. Interferența cu determinarea Răspunsului Complet:

Daratumumab este un anticorp monoclonal IgG1 kappa care poate fi detectat atât prin testul de electroforeză a proteinelor serice, cât și prin testul de imunofixare folosit pentru monitorizarea clinică a proteinei-M endogenă. Această interferență poate impacta determinarea unui răspuns complet sau progresiei bolii la pacienții cu mielom cu proteină IgG kappa.

D. Femeile cu potențial fertil/Contracepția

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

E. Sarcina.

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

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

F. Alăptarea.

Nu se cunoaște efectul daratumumab asupra nou-născuților/sugarilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe tratamentul cu daratumumab ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului pentru mamă.

REAȚII ADVERSE

- Infecții: pneumonie; infecții ale căilor respiratorii superioare; gripă
- Tulburări hematologice și limfatice: neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie
- Tulburări ale sistemului nervos: neuropatie senzorială periferică; cefalee
- Tulburări cardiace: fibrilație atrială
- Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: tuse; dispnee
- Tulburări gastro-intestinale: diaree; greață; vărsături
- Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv: spasme musculare
- Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: oboseală; piroxie; edem periferic
- Reacții legate de perfuzie

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.
- **Contraindicații conform RCP ciclofosfamidă:**
- hipersensibilitate la ciclofosfamidă, la oricare dintre metaboliții săi sau la oricare dintre excipienții enumerați
- infecții acute
- aplazie medulară sau depresie medulară anterioară tratamentului
- infecție a tractului urinar
- toxicitate urotelială acută din cauza chimioterapiei citotoxice sau din cauza radioterapiei
- obstrucție a debitului urinar
- sarcină
- alăptare
- persoane asiatice cu genotip ALDH2 mutant, deoarece la acești pacienți nu a fost stabilit un raport pozitiv între beneficiu și risc
- **Contraindicații legate de administrarea tratamentului cu bortezomib:**
- Hipersensibilitate la substanța activă, bor sau la oricare dintre excipienții enumerați.
- Infiltrat pulmonar acut difuz și pericardită.

V. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Mielom Multiplu

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

Subcategorii de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10-5
CR imunofenotipic	CR strict plus Absența PC cu aberații 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 definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și Dispariția oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și ≤ 5% PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere ≥ a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥ 90% sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă protein M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere ≥ 50% a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă stadiul proteinei M. Dacă protein M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere ≥ 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost ≥ 30%. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere ≥ 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente.

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare libere.

VI. PRESCRIPTORI:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau după caz, specialiști în oncologie medicală cu avizul medicului hematolog.

3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, *adăugarea este definită ca „inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou,*

modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale,,.

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redactate în Tabelul nr. 1 din OMS 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”
2. „În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

3.1. Crearea adresabilității pentru pacienții cu adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat

Aspecte privind fiziopatologia mielomului multiplu

Mielomul multiplu (MM) reprezintă o afecțiune malignă a celulelor plasmatică, caracterizată prin proliferarea necontrolată și progresivă de clone plasmocitare. Clona plasmocitară produce o imunoglobulină monoclonală, evidențiată prin intermediul electroforezei proteinelor serice care identifică componentul monoclonal. Proteina M (proteină monoclonală anormală) reprezintă un „marker tumoral” serologic util în diagnostic și monitorizare. Proteina M este produsă din lanțuri grele IgG și IgA și lanțuri ușoare κ și λ. Aceste lanțuri ușoare sunt cunoscute ca proteine Bence Jones.

Proliferarea celulelor plasmatică clonale maligne determină înlocuirea ulterioară a precursorilor hematopoietici normali ai măduvei osoase și supraproducția de proteine monoclonale.

Mielomul multiplu, afecțiune rară, este caracterizat prin leziuni osteolitice, de obicei la nivelul pelvisului, coloanei vertebrale, coastelor și craniului. Leziunile sunt cauzate de plasmocitoame în expansiune sau de citokine secretate de celulele mielomului care activează osteoclastele și suprimă osteoblastele. Pierderea osoasă crescută poate duce, de asemenea, la hipercalcemie. Plasmocitoamele extraosoase solitare sunt neobișnuite, dar pot apărea în orice țesut. La mulți pacienți, insuficiența renală este prezentă la momentul diagnosticului sau se dezvoltă în cursul afecțiunii și este cauzată de depunerea de lanțuri ușoare în tubulilor distali sau de hipercalcemie. Pacienții dezvoltă adesea anemie din cauza bolilor renale sau a supresiei eritropoiezei de către celulele canceroase. Aceste semne și simptome sunt denumite în mod obișnuit prin acronimul mnemonic CRAB: calcemie, afecțiuni renale, anemie și leziuni osoase.

Epidemiologie

Mielomul multiplu este estimat a reprezenta 1,0% până la 1,8% din toate cazurile noi de cancer la nivel mondial și aproximativ 10% din malignitățile hematologice.

Vârsta mediană la momentul diagnosticării mielomului multiplu este de aproximativ 70 de ani.

Incidența mielomului multiplu este crescută la pacienții care prezintă antecedente de gamapatie monoclonală cu semnificație necunoscută.

În anul 2020, un număr de 176.404 pacienți au fost diagnosticați cu mielom multiplu la nivel global, cu o rată brută de incidență de 2,3 cazuri la 100.000 de persoane și o rată de incidență standardizată în funcție de vârstă a populației mondiale de 1,8 cazuri la 100.000 de persoane.

În țările din Uniunea Europeană, rata brută de incidență a MM în anul 2022 a fost de 7,9 cazuri la 100.000 de persoane, iar rata de incidență standardizată în funcție de vârstă a populației europene a fost de 7,3 cazuri la 100.000 de persoane.

În anul 2022, numărul estimat de cazuri noi pentru întreaga Uniunea Europeană a fost de 35.333 de cazuri. În general, Europa de Vest a avut cele mai mari rate de incidență a mielomului multiplu. Ratele brute de incidență au variat de la 3,0 la 100.000 de persoane în Bulgaria la 11,3 la 100.000 de persoane în Danemarca (Sistemul European de Informații despre Cancer 2023).

În România nu există o situație exactă despre incidența și mortalitatea în bolile hematologice. Însă pentru mielomul multiplu, Societatea Română de Hematologie a demarat un registru național, începând cu anul 2019, unde au fost incluse 500 de cazuri din 7 centre universitare (Institutul Clinic Fundeni, Spitalul Universitar Colțea, SUUV, IRO Iași, IO Cluj, Spitalul Universitar Cluj, Spitalul Clinic Județean Craiova, Spitalul Județean Sibiu, Spitalul Clinic Județean Timiș). **Datele furnizate de GLOBOCAN pentru anul 2022 raportează pentru România un număr de 725 de cazuri noi/an.**

Diagnosticarea mielomului multiplu, o provocare în România

Mielomul multiplu prezintă manifestări nespecifice, precum durerile osoase, fatigabilitatea, anemie cronică.

Dintre manifestările mielomului multiplu amintim:

- **boala osoasă** – întâlnită la 90% dintre pacienți: dureri osoase, fracturi pe os patologic, osteoliză (rar osteoscleroză), plasmocitoame
- **anemie** - întâlnită la 70% dintre pacienți: paloare, fatigabilitate
- **afectare renală** ($\text{Cr} > 2 \text{ mg/dl}$) - întâlnită la 20% dintre pacienți la diagnostic: afectare tubulară (nefropatia mielomatoasă cu depozite de cilindri formați în principal din lanțuri monoclonale ușoare precipitate – proteină Bence Jones). Dintre factorii favorizanți pentru insuficiență renală amintim: hipercalcemia, deshidratarea, hiperuricemia, utilizarea medicamentelor nefrotice sau a substanței de contrast în radiologie. Dintre factorii predictorii pentru recuperarea insuficienței renale, amintim: $\text{Cr ser.} < 4 \text{ mg/dl}$, $\text{Calcemia} < 11.5 \text{ mg/dl}$, $\text{Proteinurie} < 1 \text{ g/24 ore}$, rehidratarea adecvată.
- **hipercalcemie** ($\geq 11 \text{ mg/dl}$) - întâlnită la 10-15% dintre pacienți: astenie fizică, fatigabilitate, polidipsie, poliurie, litiază renală, constipație, anorexie, greață, vomă, confuzie, stupoare sau comă. Lipsa recunoașterii acestei complicații poate duce la afectare renală cronică sau chiar deces.

• *afectarea neurologică* - întâlnită la 10-20% dintre pacienți: compresia medulară, compresia rădăcinii nervilor, neuropatia periferică, plasmocitomul intracranian și determinarea la nivelul leptomeningelui.

- *infecții bacteriene recurente și persistente*
- *hipervâscozitate: sângerare* (mai ales oro-nazal), purpură, scăderea acuității vizuale, retinopatie, simptome neurologice, dispnee, dispnee cu insuficiență cardiacă congestivă.

Dintre investigațiile necesare la diagnostic precizăm:

- hemogramă cu frotiu de sânge periferic
- creatinină serică (clearance la creatinina), uree, ionogramă
- calcemie, albumină serică
- LDH, beta 2 microglobulină
- vâscozitate serică (dacă CM > 4 g/dl sau există simptome de hipervâscozitate)
- electroforeza proteinelor serice și cuantificarea componentului monoclonal,
- imunofixare proteine serice
- dozarea imunoglobulinelor serice, dozarea lanțurilor ușoare libere serice
- proteinurie/24h, electroforeza proteinelor urinare, imunofixarea proteine urinare
- evaluarea leziunilor osteolitice: CT all body low dose (noul standard)/ Rx schelet/ IRM
- puncție medulară și biopsie osteo-medulară
- ex citogenetic/FISH [del 13, del 17p13, t(4;14), t(11;14), t(14;16), anomalii cr 1]
- imunofenotiparea (puncție medulară)
- RMN vertebral - în cazul durerilor osoase persistente sau în cazul semnelor de compresiune medulară
- biopsie tisulară (formațiuni tumorale) - diagnostic plasmocitom osos sau extramedular.

În România, majoritatea pacienților cu mielom multiplu se prezintă la medicul hematolog în stadii avansate din cauza diagnosticării tardive.

Această întârziere este cauzată, în principal, de lipsa includerii electroforezei proteinelor serice în lista analizelor anuale de screening la 3 ani recomandate de către medicii de familie pacienților. Această analiză nu este decontată de către CNAS pe lista analizelor gratuite anuale.

De asemenea, pentru diagnosticul mielomului multiplu, în prezent, în multe spitale din România nu poate fi efectuată gratuit electroforeza proteinelor serice cu dozări de imunoglobuline (Ig A, Ig G, Ig M) și dozări ale lanțurilor ușoare libere (free kappa și free lambda) și a imunofixării proteinelor serice, care sunt obligatorii pentru diagnosticul corect și stabilirea răspunsului la tratament.

În România la Institutul Clinic Fundeni se efectuează testul FISH (din măduvă) pentru pacienții cu mielom multiplu. Această analiză este recomandată standard în toate ghidurile pentru pacienți deoarece precizează factorii de risc citogenetic (cu prognostic negativ sau bun), în funcție de care se alege conduita terapeutică viitoare.

În multe spitale de stat din România nu este posibilă efectuarea examinării "CT whole body low dose", investigație standard recomandată de toate ghidurile internaționale și naționale, medicii fiind nevoiți să efectueze doar teste radiologice tip radiografie simplă, examinare care poate pierde 50% din leziuni.

Opțiunile de tratament pentru mielomul multiplu

În ansamblu, tratamentul mielomului multiplu este reprezentat de radioterapie, chimioterapie, transplant medular, intervenții ortopedice și tratarea infecțiilor.

Diferite clase de medicamente sunt aprobate pentru tratarea mielomului multiplu ce de exemplu, agenți alchilanți, steroizi, inhibitori de proteazom, agenți imunomodulatori și anticorpi monoclonali.

Opțiunile de tratament pentru mielomul multiplu variază în funcție de vârstă, stare generală, comorbiditate, agresivitatea bolii și factorii prognostici asociați. Pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat sunt de obicei clasificați în 2 subpopulații:

- eligibili pentru transplant sau
- ineligibili pentru transplant.

Eligibilitatea este de obicei definită de vârstă și de potrivirea pentru tratamentul intensiv. Pacienții vor primi de obicei un regim de inducție urmat de transplant și ulterior terapie de consolidare și tratament de întreținere.

Pentru pacienții care nu sunt considerați eligibili pentru transplant, tratamentul pe termen lung cu asocieri de agenți multipli, precum sunt agenții alchilanți, steroizii, inhibitorii de proteazom (de exemplu, bortezomib) și imunomodulatorii (de exemplu, lenalidomidă) este considerat în prezent standard de îngrijire.

Introducerea de noi clase de medicamente în managementul mielomului multiplu, precum inhibitorii de proteazom și imunomodulatorii, a schimbat gestionarea tratamentului de primă linie atât la candidații pentru transplant, cât și la cei fără transplant. Studiile au indicat faptul că asocierile multiple de medicamente sunt superioare monoterapiilor. Îmbunătățirea răspunsului la terapie, este corelat cu creșterea supraviețuirii fără progresia bolii și a supraviețuirii globale.

În contextul în care durata de supraviețuire a pacienților cu mielom multiplu este limitată (rată estimată de supraviețuire de cinci ani de 52% pentru pacienții nou diagnosticați), iar opțiunile de tratament pentru pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat dar ineligibili pentru transplant sunt insuficiente, necesitatea de alternative terapeutice reprezintă provocări majore pentru managementul mielomului multiplu.

Tratamentul asociat daratumumab, bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă la pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat pentru care nu se are în vedere transplantul anterior de celule stem (TACS) ca tratament inițial sau care nu sunt eligibili pentru transplant anterior de celule stem a fost evaluat în cadrul studiului CEPHEUS.

Studiul clinic CEPHEUS (54767414MMY3019), cunoscut ca studiul MMY3019 este un studiu de fază III care s-a desfășurat în regim deschis, randomizat, controlat activ, care a comparat tratamentul cu Darzalex formă farmaceutică subcutanată (1800 mg) în asociere cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă (D-VRd) cu tratamentul cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă (VRd) la pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat pentru care nu s-a avut în vedere TACS ca tratament inițial sau care nu au fost eligibili pentru TACS.

A fost permisă administrarea de urgență a unei cure scurte de corticosteroizi (echivalentul unei doze de dexametazonă de 40 mg/zi, timp de maximum 4 zile) înainte de tratament.

Pacienții au primit Darzalex formă farmaceutică subcutanată (1800 mg), care a fost administrat subcutanat o dată pe săptămână (în zilele 1, 8 și 15) în ciclurile 1 și 2, urmat de o dată la trei săptămâni în ciclurile 3 - 8 și o dată la patru săptămâni în ciclul 9 și următoarele, până la progresia documentată a bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Bortezomib a fost administrat prin injecție subcutanată, în doză de 1,3 mg/m² suprafață corporală, de două ori pe săptămână (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile repetate, 1-8, cu durată de 21 de zile (3 săptămâni).

Lenalidomida a fost administrată pe cale orală, în doză de 25 mg, zilnic, în zilele 1-14 în timpul ciclurilor 1-8 și în zilele 1-21 în timpul ciclului 9 și următoarele.

Dexametazona a fost administrată pe cale orală, în doză de 20 mg, în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 din fiecare ciclu 1-8 cu durată de 21 de zile (3 săptămâni) și în zilele 1, 8, 15 și 22 din fiecare ciclu cu durată de 28 de zile (4 săptămâni), adică ciclul 9 și următoarele.

În zilele de administrare injectabilă a Darzalex formă farmaceutică subcutanată (1800 mg), doza de dexametazonă a fost administrată oral sau intravenos, ca premedicație. Ajustările dozelor de bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă au fost efectuate în conformitate cu informațiile de prescriere ale producătorului.

Caracteristicile demografice inițiale și caracteristicile bolii au fost similare între cele două grupuri de tratament. Vârsta mediană a fost de 70 de ani (interval: 31 - 80 de ani). Cincizeci la sută au fost de sex masculin, 39% au avut un scor de performanță ECOG de 0, 51% au avut un scor de performanță ECOG de 1 și 9% au avut un scor de performanță ECOG de 2. Optsprezece la sută au avut vârsta mai mică de 70 de ani și nu au fost eligibili pentru transplant și 27% au avut vârsta mai mică de 70 de ani, iar în cazul lor transplantul a fost temporizat.

În plus, 34% erau în stadiul I ISS, 38% în stadiul II ISS, 28% în stadiul III ISS, 75% prezentau risc citogenetic standard, 13% prezentau un risc citogenetic ridicat (del17p, t[4;14], t[14;16]), iar 11% prezentau un risc citogenetic nedeterminat.

Cu o valoare mediană a monitorizării de 22,3 luni, analiza primară a BMR în studiul MMY3019 a demonstrat o îmbunătățire a ratei globale de negativare a BMR (valoare prag evaluată prin NGS [tehnică de secvențiere de nouă generație] de sau sub 10-5) pentru pacienții care au obținut CR sau mai bun în brațul de tratament cu D-VRd comparativ de brațul cu tratament cu VRd.

Ratele globale de negativare ale BMR au fost de 53,3% (ÎI 95%: 46,1, 60,4) în brațul de tratament cu D-VRd și de 35,4% (ÎI 95%: 28,7, 42,4) în brațul de tratament cu VRd (raportul probabilităților [D-VRd versus VRd] 2,07 cu ÎI 95%: 1,38, 3,10; p=0,0004).

La momentul analizei primare a BMR, s-a observat o îmbunătățire a ratei globale de CR sau mai bun în brațul de tratament cu D-VRd comparativ cu brațul de tratament cu VRd.

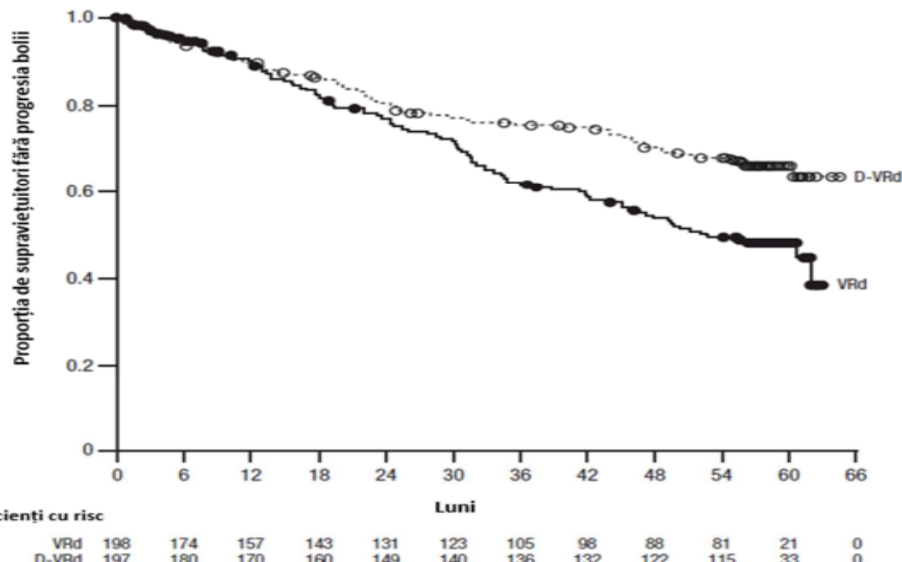
Ratele globale de CR sau mai bun au fost de 76,6% (ÎI 95%: 70,1, 82,4) în brațul de tratament cu D-VRd și de 59,1% (ÎI 95%: 51,9, 66,0) în brațul de tratament cu VRd (raportul probabilităților [D-VRd versus VRd] 2,31; ÎI 95%: 1,48, 3,60; p=0,0002).

Cu o valoare mediană a monitorizării de 39 de luni, o analiză interimară a SFP în studiul MMY3019 a demonstrat o îmbunătățire a SFP în brațul de tratament cu D-VRd comparativ cu brațul de tratament cu VRd. Valoarea mediană a SFP nu a fost atinsă în niciunul dintre brațe.

Cu mai multe date privind SFP în cadrul analizei finale a SFP, efectul tratamentului asupra SFP s-a îmbunătățit cu un raport al probabilităților de 0,57 (ÎI 95%: 0,41, 0,79).

Valoarea mediană a SFP nu a fost atinsă în brațul de tratament cu D-VRd și a fost de 52,6 luni în brațul de tratament cu VRd.

Figura nr. 1: Curba Kaplan-Meier pentru SFP în cadrul analizei finale în studiul MMY3019



La momentul analizei interimare a SFP, s-a observat o îmbunătățire a ratei de negativare a BMR la 1 an (valoare prag evaluată prin NGS de sau sub 10-5) pentru pacienții care au obținut CR sau mai bun în brațul de tratament cu D-VRd comparativ cu brațul de tratament cu VRd.

Ratele susținute de negativare ale BMR au fost de 42,6% (Î 95%: 35,6, 49,9) în brațul de tratament cu D-VRd și 25,3% (Î 95%: 19,4, 31,9) în brațul de tratament cu VRd (raportul probabilităților [D-VRd versus VRd] 2,18 cu Î 95%: 1,42, 3,34; p=0,0003).

Rezultatele suplimentare privind eficacitatea din studiul MMY3019 sunt prezentate mai jos, în tabelul următor.

Tabelul nr. 1: Rezultatele de eficacitate din analiza finală a SFP a studiului MMY3019^a

	D-VRd (n=197)	VRd (n=198)
Rată globală de negativare a BMR^b	120 (60,9%)	78 (39,4%)
Raportul probabilităților (Î 95%) ^c	2,37 (1,58, 3,55)	
Rată susținută de negativare a BMR^d	96 (48,7%)	52 (26,3%)
Raportul probabilităților (Î 95%) ^c	2,63 (1,73, 4,00)	
CR global sau mai bun (sCR+CR)	160 (81,2%)	122 (61,6%)
Raportul probabilităților (Î 95%) ^c	2,73 (1,71, 4,34)	
Răspuns global (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)^a	191 (97,0%)	184 (92,9%)
Răspuns complet riguros (sCR)	128 (65,0%)	88 (44,4%)
Răspuns complet (CR)	32 (16,2%)	34 (17,2%)
Răspuns parțial foarte bun (VGPR)	23 (11,7%)	50 (25,3%)
Răspuns parțial (PR)	8 (4,1%)	12 (6,1%)

D-VRd=daratumumab-bortezomib-lenalidomidă-dexametazonă; VRd=bortezomib-lenalidomidă-dexametazonă; BMR=boală minimă reziduală; Î=interval de încredere a Pe baza populației în intenție de tratament, valoarea mediană a monitorizării a fost de 59 de luni b Pacienții au obținut atât rată negativă a BMR (valoare prag de sau sub 10-5), cât și CR sau mai bun c Se utilizează estimarea Mantel-Haenszel privind riscul relativ estimat frecvent pentru tabelele de stratificare. Factorii de stratificare sunt: stadiul ISS (I, II, III), vârsta/eligibilitatea pentru transplant (1 indică un avantaj pentru tratamentul cu D-VRd. d Rata susținută de negativare a BMR este definită ca BMR negativă confirmată la cel puțin 1 an distanță, fără BMR pozitivă între timp.



3.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Daratumumabum și DC Darzalex 1800 mg soluție injectabilă este compensat pentru indicația de la punctul 1.9 în 4 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Luxemburg și Germania.

4. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu **DCI Daratumumabum** având indicația aprobată centralizat: „în asociere cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat” **întreține criteriile de adăugare a unui nou segment populațional** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Daratumumabum** astfel încât să fie compensat medicamentul pentru indicația: „**în asociere cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat**”.

Raport finalizat în 2 iulie 2025

Referințe bibliografice:

1. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
2. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
4. O.M.S. nr. 5.994/2024
5. Rezumatul caracteristicilor produsului Darzalex
6. EPAR Darzalex
7. Legea nr. 293/2022 actualizată
8. PROTOCOL DE DIAGNOSTIC, TRATAMENT ȘI MONITORIZARE PENTRU MIELOMUL MULTIPLU elaborat de: Sorina Bădelița, Daniel Coriu, 2020

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Medic Sp. Mihaela Lavinia Popescu