

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DARATUMUMAB

INDICAȚE: Mielom multiplu

Data depunerii dosarului

03.03.2020

Numărul dosarului:

3633

Recomandare:

- 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 bortezomib, talidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.

1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Daratumumab
- 1.2. DC: Darzalex 20 mg/ml
- 1.3. Cod ATC: L01XC24
- 1.4. Data eliberării APP: 21.05.2016
- 1.5. Deținătorul de APP: Janssen-Cilag International NV, Belgia
- 1.6. Tip DCI: orfan
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	20 mg/ml
Calea de administrare	intravenoasa
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din sticlă x 5 ml conc. Pt. sol. Perf. (100mg) Cutie cu 1 flac. din sticlă x 20 ml conc. Pt. sol. Perf. (400mg)

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

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Darzalex 20 mg/ml, 1 flacon din sticla x 5 ml conc. Pt. sol. Perf. (100 mg)	2.094,37 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Darzalex 20 mg/ml, 1 flacon din sticla x 5 ml conc. Pt. sol. Perf. (100 mg)	2.094,37 Lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Darzalex 20 mg/ml, 1 flacon din sticla x 20 ml conc. Pt. sol. Perf. (400 mg)	8164,94 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Darzalex 20 mg/ml, 1 flacon din sticla x 20 ml conc. Pt. sol. Perf. (400 mg)	8164,94 Lei

- 1.9. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP-ului Imbruvica 140 mg, 280 mg, 420 mg, 560 mg comprimate filmate:

Indicația 1:

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
DARZALEX este indicat în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom	Schema de administrare în asociere cu lenalidomida (regim de tratament cu ciclu	Tratamentul se desfășoară după

multiplu nou diagnosticat și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.	de 4 săptămâni) și în monoterapie: Doza recomandată de DARZALEX este de 16 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, în conformitate cu următoarea schemă de administrare din Tabelul 1.	programul de dozare detaliat în Tabelul 1.
---	---	--

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

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

^a Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9

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

Indicația 2:

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
DARZALEX este indicat 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.	Schema de administrare în asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă (regimuri de tratament cu cicluri de 4 săptămâni) pentru tratamentul pacienților nou diagnosticati și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS): Doza recomandată este DARZALEX 16 mg/kg greutate corporală administrată ca perfuzie intravenoasă, conform următoarei scheme de administrare din Tabelul 2.	Tratamentul se desfășoară după programul de dozare detaliat în Tabelul 2.

Tabelul 2:

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

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

1.10. Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 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*, republicată în Monitorul Oficial Nr. 479 din 5 iunie 2020 medicamentul cu DCI Daratumumab este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECTIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații inclusi în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P3: *Programul național de oncologie*, poziția 116.

Condițiile de rambursare a medicamentului Daratumumab ca terapie pentru indicațiile enumerate la punctul 1.9, prevăzute în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocolelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în *Lista 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*, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare (Ordin care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. nr. 866/649/2020 publicat în M.Of. nr. 446 bis/27.05.2020), sunt:

„ DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielom Multiplu (MM)

CRITERII DE INCLUDERE

- **În monoterapie**, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant sau refractor, 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 bortezomib, melfalan și prednison** pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.

- Indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate.

CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienți

- sarcina și alăptarea.
- infecția activă VHB necontrolată adecvat

TRATAMENT

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

Înaintea inițierii tratamentului cu Daratumumab se vor face testări pentru depistarea infecției cu VHB.

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

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.

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.

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

B. **Schema de administrare:**

I. Mielom multiplu recent diagnosticat

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

Săptămâni	Schema
Săptămânilor 1 - 6	săptămânal (6 doze în total)
Săptămânilor 7 - 54 ^a)	la interval de trei săptămâni (16 doze în total)
Din săptămâna 55 până la progresia bolii ^b)	la interval de patru săptămâni

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

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

II. Mielom multiplu recidivant/refractor

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

Săptămâni	Schema
Săptămânilor 1 - 8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânilor 9 - 24 ^a)	la interval de două săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii ^b)	la interval de patru săptămâni

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

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

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

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

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

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

III. Rate de perfuzare

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

^b) Se va utiliza un volum după diluare de 500 ml numai în lipsa oricărora RLP ≥ 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 oricărora RLP ≥ Grad 1 la o rată de perfuzare finală ≥ 100 ml/h a primelor două perfuzii. Altfel, se vor urma instrucțiunile

pentru a doua perfuzie.

IV. Premedicație și medicație adjuvantă:

a. Medicație administrată înaintea perfuziei.

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

Corticosteroid (cu acțiune prelungită sau intermediară)

- **Monoterapie:**

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

- **Tratament asociat:**

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

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

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

b. Medicație administrată după perfuzie.

Medicația administrată după perfuzie are rolul de a reduce riscul reacțiilor întârziate legate de perfuzie și se administrează astfel:

- **Monoterapie:**

În prima și a doua zi după toate perfuziile, 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 (≤ 20 mg) sau echivalent, în prima zi după perfuzia cu daratumumab.

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

• **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, în cazul în care pacientul nu prezintă RLP majore, aceste medicamente inhalatorii post-perfuzie se pot întrerupe, la latitudinea medicului.

c. Profilaxia reactivării virusului herpes zoster

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

V. Modificarea dozelor.

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

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

VI. Omiterea unei (unor) doze.

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

ATENȚIONĂRI și PRECAUTII.

A. Reacțiile legate de perfuzie (RLP)

- 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:

• **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.

• **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.

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

B. Neutropenia/Trombocitopenia:

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

D. Interferența cu determinarea Răspunsului Complet:

Daratumumab este un anticorp monoclonal IgG1κappa 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.

E. 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.

F. 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.

G. 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.

REACTII 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; grija; vărsături
- **Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv:** spasme musculare
- **Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:** fatigabilitate; pirexie; edem periferic
- **Reacții legate de perfuzie**

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internațional 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 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 oricărora plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și $\leq 5\%$ 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 $< 100 \text{ mg}/24 \text{ ore}$
PR	Reducere \geq a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq 90\%$ sau până la

<p>< 200 mg în 24 ore.</p> <p>Dacă protein M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere $\geq 50\%$ a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M.</p> <p>Dacă protein M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere $\geq 50\%$ a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost $\geq 30\%$.</p> <p>Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere $\geq 50\%$ a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente.</p>
--

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.

PRESRIPTORI:

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

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT

2.1. Creare adresabilitate pacienți:

- se crește adresabilitatea pacienților cu mielom multiplu nou diagnosticat și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem, prin adăugarea unei asocieri noi: în asociere cu lenalidomida și dexametazonă;
- se crește adresabilitatea pacienților cu mielom multiplu nou diagnosticat și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem, prin adăugarea unei asocieri noi: daratumumab în asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă;
- Într-un studiu randomizat, de fază 3, care s-a desfășurat în 176 de locații din 14 țări din America de Nord, Europa, Orientul Mijlociu și regiunea Asia-Pacific și care a înrolat pacienții în perioada martie 2015 - ianuarie 2017 a demonstrat faptul că la **paciенtii cu mielom multiplu recent diagnosticați, care erau neeligibili pentru transplantul autolog de celule stem**, riscul de progresie sau deces al bolii a fost semnificativ mai mic în rândul celor care au primit daratumumab plus lenalidomidă și dexametazonă decât în rândul celor care au primit dubla asociere lenalidomidă și dexametazonă. La o monitorizare mediană de 28,0 luni, progresia bolii sau decesul au avut loc la 240 de pacienți (97 din 368 pacienți [26,4%] din grupul daratumumab și 143 din 369 pacienți [38,8%] din grupul de control). Procentul estimat de pacienți în viață fără progresie a bolii la 30 de luni a fost de 70,6% (interval de încredere 95% [CI], 65,0 - 75,4) în grupul daratumumab și 55,6% (IC 95%, 49,5 - 61,3) în grupul de control (raport de pericol pentru evoluția sau decesul bolii, 0,56; IC 95%, 0,43 până la 0,73; P <0,001). Procentul de pacienți cu un

răspuns complet sau mai bun a fost de 47,6% în grupul daratumumab și 24,9% în grupul de control ($P <0,001$). Cele mai frecvente evenimente adverse de gradul 3 sau 4 au fost neutropenie (50,0% în grupul daratumumab față de 35,3% în grupul martor), anemie (11,8% față de 19,7%), limfopenie (15,1% vs. 10,7%) și pneumonie (13,7% vs. 7,9%).

- Studiul interventional CASSIOPEIA de faza 3, randomizat, în care au fost înrolați **pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticați eligibili pentru transplant**, s-a desfășurat în 111 locații din Europa și a concluzionat faptul că asocierea medicamentelor daratumumab plus bortezomib (VELCADE), talidomidă și dexametazonă (VTD) înainte și după transplantul autolog de celule stem a îmbunătățit rata de răspuns și supraviețuirea fără progresie, cu siguranță acceptabilă. CASSIOPEIA este primul studiu care arată beneficiile clinice ale daratumumab, plus asocierea bortezomib, talidomidă și dexametazonă (VTD) la pacienții cu mielom multiplu recent diagnosticati eligibili pentru transplant. Scopul acestui studiu a fost de a evalua dacă adăugarea de daratumumab la bortezomib, talidomidă și dexametazonă va crește rata de răspuns după terapia de consolidare și va crește supraviețuirea fără progresie după terapia de întreținere cu daratumumab la participanții cu mielom multiplu anterior nefiltrat eligibili la transplant. În cadrul studiului pacienții au fost repartizați aleatoriu (1: 1) pentru a primi patru cure de inducție pre-transplant și două cicluri de consolidare post-transplant de bortezomib, talidomidă și dexametazonă (grup VTD) sau în combinație cu daratumumab (grupul D-VTD). Obiectivul primar al primei părți a fost un răspuns complet strict evaluat la 100 de zile după transplant. Partea a 2-a a studiului (întreținere) este în desfășurare. La analiza rezultatelor în ziua 100 posttransplant, 157 (29%) din 543 de pacienți din grupul D-VTD și 110 (20%) din 542 de pacienți din grupul VTD din populația intenționată de tratat au obținut un răspuns complet (proporții de cote 1 · 60, 95% CI 1 · 21–2 · 12, $p = 0 \cdot 0010$). 211 (39%) pacienți din grupul D-VTD față de 141 (26%) din grupul VTD au obținut un răspuns complet sau mai bun, iar 346 (64%) din 543 față de 236 (44%) din 542 au obținut boală reziduală minimă. Supraviețuirea mediană fără progresie de la prima randomizare nu a fost atinsă în niciun grup (raportul de risc 0 · 47, 95% CI 0 · 33–0 · 67, $p <0 \cdot 0001$). Au fost observate 46 de decese în studiu (14 vs 32, 0 · 43, 95% CI 0 · 23–0 · 80). Cele mai frecvente evenimente adverse de gradul 3 sau 4 au fost neutropenie (28% față de 15%), limfopenie (17% vs 10%) și stomatită (13% față de 16%).

2.2. *Nivel de compensare similar:* În prezent, medicamentul cu DCI Daratumumab este compensat în regim 100%, menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații inclusi în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P3: Programul național de oncologie, poziția 116.

2.3. *Compensarea în statele membre ale Uniunii Europene:* Medicamentul cu DCI Daratumumab este rambursat în **20** de state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, conform informațiilor furnizate de către



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

aplicant. Aceste state sunt reprezentate de: Austria, Belgia, Cehia, Cipru, Croația, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovenia, Spania și Suedia.

Referințe:

1. **Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, Basu S, Nahim H și colab.** Daratumumab plus Lenalidomidă și Dexametazonă pentru mielom nefiltrat, *N Engl J Med.* 2019 30 mai; 380 (22): 2104-2115. doi: 10.1056 / NEJMoa1817249;
2. **Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L și colab.** Bortezomib, talidomidă și dexametazonă cu sau fără daratumumab înainte și după transplantul autolog de celule stem pentru mielom multiplu nou diagnosticat (CASSIOPEIA): studiu randomizat, deschis, în fază 3, *Lancet.* 2019 Jul 6;394(10192):29-38. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31240-1. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31171419 *Clinical Trial.*

Raport finalizat la data de: 18.08.2020

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu