



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 și care sunt
eligibili pentru transplant autolog de celule stem***

Data depunerii dosarului

19.12.2024

Numărul dosarului

40145

Actualizare protocol terapeutic





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Daratumumabum

1.2. DC: Darzalex 1800 mg

1.3. Cod ATC: L01FC01

1.4. Data eliberării APP: 03.06.2020

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

1.6. Tip DCI: cunoscută

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

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

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 5994/2024, actualizat :

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 doza de administrare conform RCP Darzalex

Indicație terapeutică	Doza	Durata medie a tratamentului
Darzalex este indicat în asociere cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.	Doza recomandată este de 1800 mg soluție injectabilă administrată subcutanat pe durata a aprox. 3-5 minute, în conformitate cu schema prevăzută în tabelul nr. 1	NA

Schema de administrare în asociere cu bortezomib, lenalidomidă 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)

Doza recomandată de DARZALEX este de 1800 mg soluție injectabilă, administrată subcutanat pe durata a aprox. 3-5 minute, în conformitate cu următoarea schemă de administrare din tabelul 1.

Tabelul 1: Schemă de administrare a DARZALEX în asociere cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă ([VRd]; regim de administrare cu ciclu de 4 săptămâni)

Tabelul 1

Etapa de tratament	Săptămâni	Schemă
Inducție	Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
	Săptămânile 9-16 ^a	la interval de două săptămâni (4 doze în total)
Oprește pentru chimioterapie în doză mare și TACS		
Consolidare	Săptămânile 17-24 ^b	la interval de două săptămâni (4 doze în total)
Întreținere	Din săptămâna 25 până la progresia bolii ^c	la interval de patru săptămâni

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

^b Săptămâna 17 corespunde cu reluarea tratamentului în urma recuperării după TACS.

^c Tratamentul cu DARZALEX poate fi întrerupt pentru pacienții care au obținut o rată negativă a BMR care este menținută timp de 12 luni și care au fost tratați cu tratament de întreținere timp de cel puțin 24 de luni.

Dexametazona trebuie administrată în doză de 40 mg în zilele 1-4 și 9-12 din fiecare ciclu de 28 de zile, în timpul inducției și al consolidării (ciclurile 1-6). Pentru doză și schema de tratament pentru medicamentele 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) populationale 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.



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, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Daratumumab este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P3: Programul național de oncologie, poziția 115, notat cu semnul „**1”, pentru care tratamentul se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

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

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielomul Multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE

- 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 de 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

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

- Pacienți cu afecțiuni ereditare de intoleranță la fructoză

III. 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.

Dexametazona (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. Dexametazona 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	săptămânal (8 doze în total) la interval de două săptămâni (8 doze în total)
Săptămânile 9 - 24 ^{a)}	la interval de patru săptămâni
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 dexametazona (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 înaintea 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 înaintea 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.

Dexametazona 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 SĂPTĂMÂNĂ 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 SĂPTĂMÂNĂ 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) 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 ≥ 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 ≥ Grad 1 la o rată de perfuzare finală ≥ 100 ml/h a primelor două perfuzii. Altfel, se vor urma instrucțiunile pentru a doua perfuzie.				

Administrare daratumumab soluție injectabilă subcutanată

- Injecții 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 administrare 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 DARATUMUMABUM.

4. Premedicație și medicație adjuvantă:

a. Medicație administrată înainte perfuziei 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:**

- o 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:**

- o Dexametazonă 20 mg, administrată înainte de fiecare perfuzie sau injecție 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 premedicație în zilele în care se administrează perfuzia sau injecția cu daratumumab

- o În zilele de administrare 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 (? 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 administrare 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 sau constatate 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.

D. Interferența cu determinarea Răspunsului Complet:

Daratumumab este un anticorp monoclonal IgG1kappa 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.

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:** fatigabilitate; pirexie; edem periferic
- **Reacții legate de perfuzie**

V. 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	CR strict plus
imunofenotipic	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 $\leq 5\%$ 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 proteină M plus
	Proteina M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere $\geq$ a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq 90\%$ sau până la < 200 mg în 24 ore.
	Dacă proteina 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.
	Dacă proteina 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 $\geq 30\%$.
	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.

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.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND MIELOMUL MULTIPLU

Mielomul multiplu este o malignitate hematologică caracterizată prin prezența celulelor plasmactice 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.

Dintre pacienții 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:

- Detectarea și evaluarea componentei monoclonale (M) prin electroforeza proteinelor serice și/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 plasmactice din BM. Mai mult, proba de BM ar trebui utilizată pentru studii de hibridizare in situ citogenetică/fluorescentă (FISH) asupra celulelor plasmactice 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) . Diagnosticul necesită $\geq 10\%$ celule plasmactice 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 plasmactice

Tulburarea celulelor plasmactice	Definiție
Mielom multiplu latent	Ambele criterii trebuie îndeplinite: • Proteina M serică (IgG sau IgA) ≥ 30 g/L sau proteina M urinară ≥ 500 mg pe 24 de ore și/sau celule plasmactice BM clonale 10%–60% • Absența evenimentelor definitorii de mielom sau a amiloidozei
Mielom multiplu	Celule plasmactice clonale BM $\geq 10\%$ 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 plasmactice 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: - $\geq 60\%$ 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 plasmatiche. De notat, insuficiența renală poate fi definită nu numai prin creatinina $> 2 \text{ mg/dL}$, ci și prin clearance-ul creatininei $< 40 \text{ ml/min}$ [măsurat prin ecuații validate, cum ar fi Modificarea dietei în bolile renale (MDRD) sau Colaborarea epidemiologică a bolii renale cronice. (CKD-EPI)] . Mai mult, leziunile litice pot fi definite și prin CT și nu numai prin radiografie convențională.

- Orice biomarker de malignitate:
 - $\geq 60\%$ plasmocite clonale BM
 - Raportul FLC seric implicat/neimplicat ≥ 100
 - > 1 leziune focală la studiile RMN (fiecare leziune focală trebuie să aibă o dimensiune $\geq 5 \text{ mm}$).

Sistemul internațional de stadializare revizuit combină datele de la biomarkerii serici $\beta 2$ microglobulină, albumină și lactat dehidrogenază împreună cu caracteristicile genomice ale celulelor plasmatiche 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.

3. CREARE ADRESABILITATE PACIENȚI

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

Daratumumabul 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 plasmatică 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.

În ciuda progreselor terapeutice recente, mielomul multiplu rămâne o boală incurabilă la pacienții care se confruntă cu multiple episoade de recidivă și remisie, cu agravarea rezultatelor clinice și a calității vieții la fiecare recidivă. Cu fiecare recidivă, devine mai dificil să se inducă răspunsuri durabile la tratament și ratele de atriție cresc cu fiecare linie ulterioară de terapie, doar 32–61% și 14–38% dintre pacienții diagnosticați li se vor administra terapie de linia a doua și, respectiv, de linia a treia.

Prin urmare, obiectivele actuale ale terapiei de primă linie sunt de a induce răspunsuri cât mai profunde și durabile pentru a întârzia progresia bolii cât mai mult timp posibil, menținând în același timp calitatea vieții pacientului.

Ghidurile internaționale de tratament recomandă regimurile triple sau cvadruple ca terapie de inducție urmată de ASCT pentru pacienții eligibili nou diagnosticați ca tratament de primă linie, urmat de terapie de consolidare și întreținere. Regimurile triple includ adesea o combinație de IMiD, IP sau CD38 mAB, în timp ce **D-VTd și D-VRd sunt în prezent singurele terapii cvadruple indicate pentru pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat eligibili pentru transplant.**

Monoterapia cu lenalidomidă este tratamentul de întreținere cel mai frecvent recomandat, însă ghidurile recomandă terapii combinate, inclusiv carfilzomib sau daratumumab împreună cu lenalidomidă, pentru pacienții cu risc crescut.

Pe lângă indicatorii stabiliți privind eficacitatea clinică, cum ar fi rata de răspuns, SFP și SG; **BMR** (boala minimă reziduală) apare ca un criteriu final important în studiile clinice și ca măsură de evaluare pentru luarea deciziilor clinice. Mai multe meta-analize recente au demonstrat o asociere puternică între obținerea negativității **BRM** la praguri de sensibilitate ridicate și rezultate pe termen lung, cum ar fi SFP și SG, și mai multe orientări clinice oferă, de asemenea, recomandări privind măsurarea BMR, sprijinind utilizarea BMR ca un criteriu final valoros în mielomul multiplu.

Studiile clinice recente au demonstrat beneficii în **BMR** pentru diferite scheme de tratament. În special, studiul CASSIOPEIA a arătat răspunsuri mai profunde și mai durabile pentru schema de tratament cvadruplă cu D-VTd comparativ cu VTd în timpul inducției și consolidării și pentru daratumumab ca terapie de întreținere, comparativ cu doar observația. Urmărirea pe termen lung a studiului CASSIOPEIA la >6 ani după înrolare arată că răspunsurile cele mai profunde și mai durabile au fost obținute de pacienții cărora li s-a administrat D-VTd ca inducție și consolidare, urmate de întreținerea Daratumumab, comparativ cu celelalte brațe de intervenție, stabilind un rol important pentru “daratumumab urmat de daratumumab” în tratamentul de primă linie. Cu toate acestea, în timp ce eficacitatea clinică a D-VTd urmată de D este acum bine stabilită, **preocupările legate de profilul de toxicitate al talidomidei continuă să limiteze utilizarea regimului în lumea reală. Talidomida este asociată cu o rată suplimentară de neuropatie periferică în comparație cu lenalidomida, care poate determina reticența de a utiliza D-VTd, dacă este disponibil.**

Prin urmare, există o nevoie nesatisfăcută de terapii eficiente de primă linie care pot aprofunda și induce răspunsuri mai durabile cu profiluri de toxicitate mai ușor de gestionat.

Rezumatele celor mai recente două ghiduri de tratament (NCCN și ESMO-EHA) sunt prezentate mai jos.



Regim dublu	Regim dublu	Recomandat de ghidul
Rd	Lenalidomide-dexamethasone	IMWG
Vd	Bortezomib-dexamethasone	IMWG
Td	Thalidomide-dexamethasone	IMWG
Tp	Thalidomide-prednisolone	IMWG
Regim triplu	Regim triplu	Recomandat de ghidul
KRd	Carfilzomib- lenalidomide-dexamethasone	NCCN
KCd	Carfilzomib-cyclophosphamide-dexamethasone	NCCN
PAD	Bortezomib-doxorubicin-dexamethasone	NCCN, EMN
VCd	Bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone	NCCN, ESMO-EHA, EMN
VRd	Bortezomib-lenalidomide-dexamethasone	NCCN, ESMO-EHA, EMN, IFM
VTd	Bortezomib-thalidomide-dexamethasone	ESMO, EMN, IFM
Regim cvadruplu	Regim cvadruplu	Recomandat de ghidul
D-KRd	Daratumumab-carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone	NCCN
D-VCd	Daratumumab-bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone	NCCN
D-VRd	Daratumumab-bortezomib-lenalidomide-dexamethasone	NCCN
D-VTd	Daratumumab-bortezomib-thalidomide-dexamethasone	NCCN, ESMO-EHA
Isa-VRd	Isatuximab-irfc-lenalidomide-bortezomib-dexamethasone	NCCN

Până în prezent, ghidurile internaționale NCCN și ghidurile naționale din Austria recomandă terapia cvadruplă D-VRd ca terapie primară în tratamentul de primă linie pentru pacienții nou diagnosticați cu MM eligibili pentru transplant, fiind regimul terapeutic preferat. Recomandarea pentru utilizarea D-VRd se bazează pe datele de eficacitate și siguranță din studiul GRIFFIN de fază 2. În timp ce alte regimuri cvadrupe sunt investigate în studii clinice, cum este Isatuximab-VRd, Daratumumab, este singurul anticorp monoclonal recomandat în terapiile cvadrupe conform ghidurilor.

Eficiența și siguranța Daratumumabum în asociere cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem a fost dovedită în studiul clinic PERSEUS.

Vă prezentăm mai jos sumarizate beneficiile clinice dovedite de noul regim terapeutic DVRd în studiul clinic PERSEUS:

1. În studiul PERSEUS, regimul de tratament D-VRd → D-R oferă o eficacitate fără precedent la pacienții cu MM nou diagnosticat eligibili pentru transplant comparativ cu SoC, VRd urmat de R, determină reducerea semnificativă a riscului de progresie a bolii sau de deces, având în același timp un profil de siguranță gestionabil

- În studiul PERSEUS, D-VRd → D-R a redus semnificativ riscul de progresie a bolii sau deces cu 58% comparativ cu SoC VRd → R la pacienții cu MM nou diagnosticat eligibili pentru transplant (RR 0,42; 95% CI: 0,30-0,59; $p < 0,001$)
- După 47,5 luni de urmărire, beneficiul semnificativ al regimului de tratament DVRd a fost observat în subgrupurile relevante clinic, inclusiv la pacienții cu boală ISS Stadiul III, risc citogenetic crescut și scor PS ECOG ≥ 1 vs. VRd → R
 - În cazul pacienților cu risc citogenetic crescut, D-VRd → D-R a prelungit SFP, reducând riscul de progresie a bolii sau deces cu 41% (RR: 0,59; ÎI: 0,36–0,99; $p = 0,45$)
 - D-VRd → D-R a furnizat răspunsuri profunde la pacienții cu risc citogenetic ridicat față de VRd → R în monoterapie: 68% față de 47% ($p = 0,0086$)
- În cazul monitorizării pe termen lung (mediana ~4 ani) a fost demonstrată o ORR de 97% cu D-VRd → D-R față de 94% cu VRd → R
- S-a dovedit că adăugarea Daratumumab de la faza de inducție la faza de întreținere oferă cele mai profunde răspunsuri, cu $\geq CR$ de 88% și negativitatea globală a BMR (10^{-5}) de 75% față de 70,1% și 48% cu VRd → V-R, respectiv ($p < 0,001$)
- Deși datele privind SG sunt în prezent imature, s-a observat o tendință de îmbunătățire a SG la pacienții tratați cu D-VRd → D-R comparativ cu VRd → R (RR 0,73; ÎI 95%: 0,47-1,14).

2. Pacienții au obținut cele mai profunde și mai durabile răspunsuri cu schema de tratament DVRd

- Răspunsurile complete (RC) cu D-VRd → D-R s-au aprofundat semnificativ în timp față de VRd → R, rezultând o rată de răspuns de 87,9%
- La fiecare evaluare între începutul etapei de întreținere și momentul când a fost măsurat răspunsul global (urmărire mediană de 47,5 luni) a apărut o aprofundare semnificativă a RC¹⁹
- Ratele de negativitate BMR durabilă la 10^{-6} au fost de 2,5 ori mai mari pentru D-VRd → D-R față de VRd → R și mai mult de 40% dintre pacienți au prezentat o negativitate BMR susținută la 10^{-6} timp de ≥ 18 luni cu D-VRd → D-R¹

- În cazul pacienților care au primit inducție și consolidare D-VRd, urmată de întreținere D-R, conversia la negativitatea BMR 10^{-6} a fost dublată, iar conversia la negativitatea susținută a BMR a fost aproape triplată, comparativ cu VRd → R
- 2 din 3 pacienți care au primit D-VRd → D-R au putut să întrerupă Daratumumab după 2 ani de tratament datorită obținerii unor răspunsuri durabile $\geq$ CR și a negativității BMR (boală minimă reziduală) pentru $\geq$ 12 luni (per protocol)

3. Adăugarea Daratumumab la VRd → R a fost bine tolerată și nu au fost identificate noi probleme de siguranță

- În cazul pacienților tratați cu D-VRd → D-R s-au înregistrat mai puține întreruperi ale tratamentului din cauza evenimentelor adverse (EA) comparativ cu cei tratați numai cu VRd → R întreținere (8,8% față de 21,3%)
- 91,5% față de 85,6% dintre pacienții care au raportat EA de gradul 3 sau 4 au avut rezultate comparabile în ceea ce privește siguranța,
- Nu au fost identificate noi probleme de siguranță la pacienții cărora li s-a administrat Daratumumab în timpul perioadelor de inducție, consolidare și întreținere.

4. PERSEUS este singurul studiu clinic de fază 3 în prima linie de tratament care oferă medicului curant un răspuns ghidat de rezultatele BMR, oferind o opțiune de tratament personalizată:

Tratați până la progresia bolii sau întrerupeți tratamentul de întreținere după 24 de luni la pacienții cu MRD negativ susținut

5. Datele din studiul PERSEUS sprijină opțiunea de tratament DVRd, urmată în faza de menținere de D-R, ca noul SoC pentru pacienții nou diagnosticați cu MM eligibili pentru transplant.

Studiul PERSEUS completează datele studiului CASSIOPEIA (DVTd), arătând valoarea daratumumab în faza de întreținere și consolidează rezultatele globale ale fazei 2 a studiului GRIFFIN a cărui rezultate a determinat recomandarea DVRd de către Ghidul NCCN începând cu 2021.

Toate beneficiile clinice sumarizate mai sus se transpun în **beneficii asupra calității vieții pacienților**, rezultatele raportate de pacienți (PRO) demonstrând în mod constant îmbunătățiri ale HRQoL, funcționarea fizică, durerea și oboseala de la începutul studiului până la întreținere, rezultate pe care le sumarizam mai jos:

- În studiul Perseus, adăugarea D la VRd în inducție și consolidare și D-R în faza de întreținere a oferit o eficacitate fără precedent la pacienții cu MM nou diagnosticați eligibili pentru transplant,

menținând în același timp HRQoL general și chiar îmbunătățind funcționarea fizică, ameliorând durerea și oboseala de la începutul studiului până la faza de întreținere inclusiv

- Starea de sănătate globală și funcționarea fizică s-au îmbunătățit în faza de menținere a tratamentului și beneficiile au fost susținute în ambele brațe de tratament
- În plus, oboseala și durerea au scăzut în mod similar în faza de menținere a tratamentului, iar beneficiile au fost susținute în timp în ambele brațe ale studiului²⁰

În ambele brațe ale studiului a fost raportată o îmbunătățire comparabilă a scorurilor scalei simptomelor și a scorurilor HRQoL comparativ cu valoarea inițială, iar aceste îmbunătățiri au fost menținute pe parcursul studiului.

4. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Johnson & Johnson România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Darzalex/Daratumumabum este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în 3 state membre ale Uniunii Europene după cum urmează: Austria, Olanda și Germania.

5. 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 asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*.

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului pentru **DCI Daratumumabum** pentru indicația " în asociere cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem".

Referințe:

- *Rezumatul Caracteristicilor Produsului Darzalex EMA.* https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220106154122/anx_154122_ro.pdf, accesat ian. 2022;



- **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);**
- Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al. **Phase 3 Randomized Study of Daratumumab (DARA) + Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) Versus Vrd Alone in Patients (Pts) with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Who Are Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT): Primary Results of the Perseus Trial. Blood. 0;142(Supplement 2):LBA-LB1. doi:10.1182/blood-2023-191911**
- Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al. **Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med Overseas Ed. 2024;390(4):301-313. doi:10.1056/NEJMoa2312054**
- Janssen. **MMY3014 (PERSEUS) Clinical Study Report (Data on File). 2020.**
- **MMY3014 (PERSEUS) Clinical Study Report (Data on File). 09 January 2024.**
- **Data on File. PERSEUS PRO Data (ASH 2024). September 2024. Published online 0.**
- **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;
- **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;
- **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: 23.04.2025

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