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

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DARATUMUMAB

INDICAȚIE: Mielom multiplu

Data depunerii dosarului	17.09.2018
Numărul dosarului	6975

Recomandare: Actualizarea protocolului de prescriere pentru pacienții adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat şi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.

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

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Daratumumab

1.2. DC: Darzalex 20 mg/ml

1.3. Cod ATC: L01XC24

1.4. Data eliberării APP: 21.05.2016

1.5. Deţinătorul de APP: Janssen-Cilag International NW Belgia

1.6. Tip DCI: orfan

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

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție perfuzabila
Concentraţia	20 mg/ml
Calea de administrare	Perfuzie 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. Preţ (RON) conform Ordinului ministrului sanatatii nr. 1468/2018

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	Darzalex 20 mg/ml, 1 flacon din sticla x 5 ml conc. Pt. sol. Perf. (100 mg) = 2207,12 RON Darzalex 20 mg/ml, 1 flacon din sticla x 20 ml conc. Pt. sol. Perf. (400 mg) = 8615,94 RON
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	Darzalex 20 mg/ml, 1 flacon din sticla x 5 ml conc. Pt. sol. Perf. (100 mg) = 2207,12 RON Darzalex 20 mg/ml, 1 flacon din sticla x 20 ml conc. Pt. sol. Perf. (400 mg) = 8615,94 RON

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

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
în asociere cu bortezomib, melfalan şi prednison pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou diagnosticat şi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.	Doza recomandată de DARZALEX este de 16 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă si administrata conform schemei de tratament din **Tabelul 1** din RCP.	Tratamentul se desfașoară după programul de dozare detaliat în **Tabelul 1** din RCP.

Doze si mod de administrare

Mielom multiplu diagnosticat recent - Schema de administrare în asociere cu bortezomib, melfalan şi prednison (regim de tratament cu cicluri a câte 6 săptămâni) pentru pacienţi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem. Doza recomandată de DARZALEX este de 16 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, în conformitate cu următoarea schemă de administrare din Tabelul 1.

Tabelul 1: Schemă de administrare a DARZALEX în asociere cu bortezomib, melfalan şi prednison ([VMP]; regim de administrare cu ciclu de 6 săptămâni):

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

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

Bortezomib se administrează de două ori pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 şi 5 pentru primul ciclu de 6 săptămâni, după care se administrează o dată pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 şi 5 în următoarele opt cicluri de 6 săptămâni. Pentru informaţii despre doza de VMP şi schema de administrare atunci când se asociază cu DARZALEX

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. Pe baza analizelor FC populaționale, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea DARZALEX la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Mod de administrare DARZALEX se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă după diluare cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare.

Medicamente recomandate administrate concomitent

Medicație administrată înaintea perfuziei Pentru a reduce riscul de RLP la toți pacienții trebuie administrate medicamente pre-perfuzie cu 1-3 ore înainte de fiecare perfuzie de DARZALEX după cum urmează:

- Corticosteroid (cu acțiune prelungită sau intermediară)

- Monoterapie: Metilprednisolon 100 mg sau doza 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 (sau echivalent), administrată înainte de fiecare perfuzie cu DARZALEX. Dexametazona se administrează intravenos înainte de prima perfuzie cu DARZALEX, iar administrarea orală poate fi avută în vedere înainte de perfuziile ulterioare. În zilele de perfuzie cu DARZALEX când pacienții iau

dexametazonă ca premedicaţie, nu trebuie administraţi alţi corticosteroizi specifici tratamentului de fond (de exemplu, prednison).

- Antipiretice (paracetamol administrat oral între 650 și 1.000 mg).
- Antihistaminice (difenhidramină între 25 și 50 mg sau echivalent, cu administrare orală sau intravenoasă).

2. DATE DE EFICACITATE SI SIGURANTA CLINICA

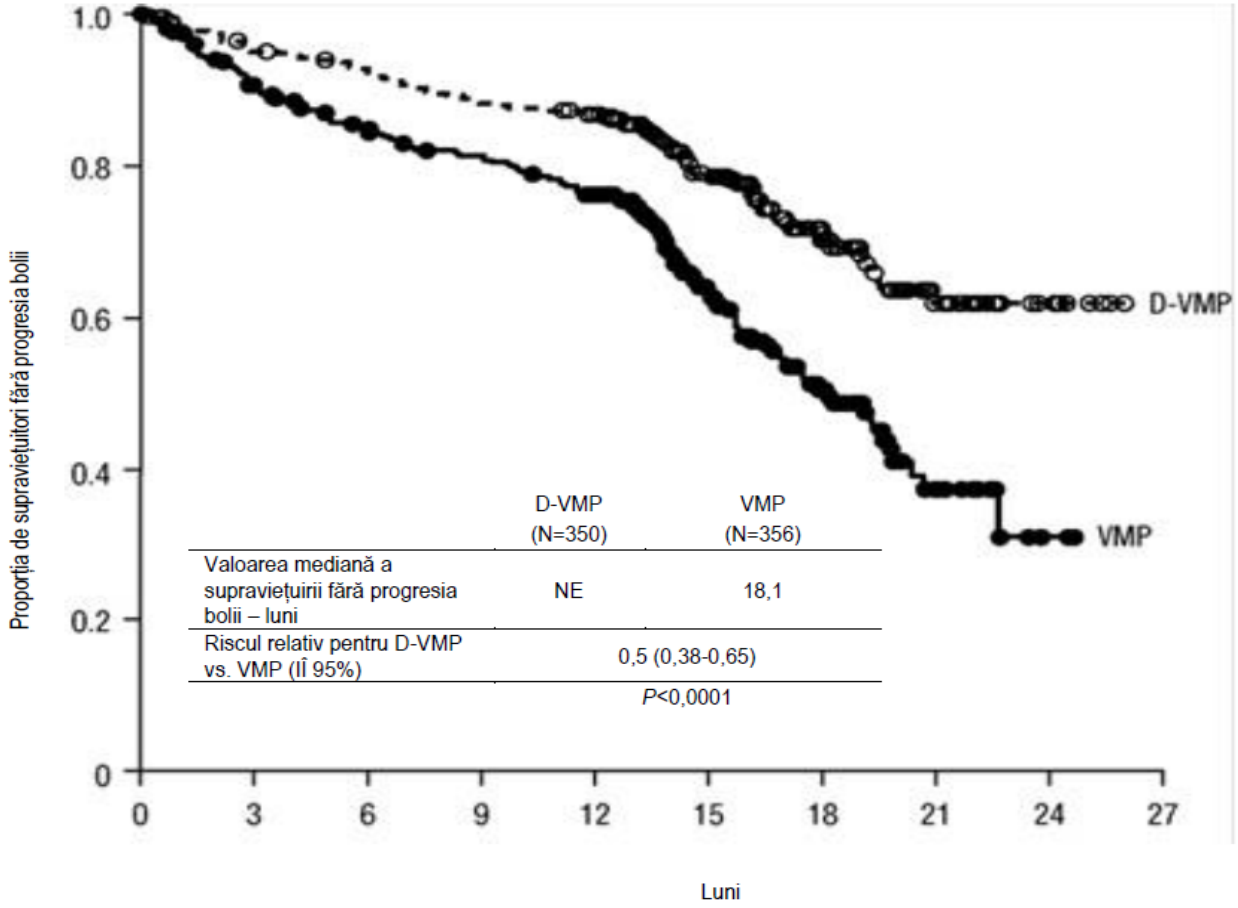
La baza aprobării de către Agenția Europeană a Medicamentului a noii linii de tratament cu daratumumbam a stat studiul MMY3007, un studiu de fază III, deschis, randomizat, controlat cu tratament activ, a comparat tratamentul cu DARZALEX 16 mg/kg în asociere cu bortezomib, melfalan şi prednison (D-VMP) cu tratamentul cu VMP la pacienți cu mielom multiplu recent diagnosticat.

Bortezomib a fost administrat sub formă de injecţie subcutanată (s.c.) în doză de 1,3 mg/m2 de arie a suprafeţei corporale de două ori pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 şi 5 în primul ciclu de 6 săptămâni (Ciclul 1; 8 doze), urmat de administrări săptămânale în săptămânile 1, 2, 4 şi 5 timp de alte 8 cicluri de 6 săptămâni (Ciclurile 2-9; 4 doze per ciclu). Melfalan 9 mg/m2 şi prednison 60 mg/m2 au fost administrate pe cale orală în zilele 1 - 4 ale celor nouă cicluri de 6 săptămâni (Ciclurile 1-9). Tratamentul cu DARZALEX a fost continuat până când s-a înregistrat progresia bolii sau un grad de toxicitate inacceptabil.

A fost randomizat un total de 706 de pacienți: 350 pentru brațul de tratament cu D-VMP și 356 pentru brațul cu VMP. Caracteristicile demografice și cele ale bolii la momentul inițial au fost similare între cele două grupuri de tratament. Vârsta mediană a pacienților a fost de 71 de ani (interval cuprins între 40 și 93 de ani), iar 30% dintre pacienți au avut vârsta ≥ 75 de ani. Majoritatea pacienţilor au fost caucazieni (85%), de sex feminin (54%), 25% au avut un scor de performanţă ECOG (Grupul Estic de Cooperare în Oncologie) de 0, 50% au avut scor de performanţă ECOG 1, iar 25% au avut un scor de performanţă ECOG 2. Pacienţii au prezentat mielom de tip IgG/IgA/lanţ uşor în procent de 64%/22%/10%, 19% erau în stadiul I ISS, 42% în stadiul II ISS, 38% în stadiul III ISS, iar 84% au prezentat risc citogenetic standard. Eficacitatea a fost evaluată pe baza supravieţuirii fără progresia bolii (SFP), pe baza criteriilor Grupului Internaţional de Lucru pentru Mielom (IMWG).

Analiza primară a SFP în Studiul MMY3007 a arătat o îmbunătăţire în braţul D-VMP comparativ cu braţul VMP; valoarea mediană a SFP nu a fost atinsă în braţul D-VMP şi a fost de 18,1 luni în braţul VMP (riscul relativ [RR]=0,5; IÎ 95%: 0,38, 0,65; p < 0,0001), **reprezentând o reducere de 50% a riscului de progresie a bolii sau deces la pacienții tratați cu D-VMP**. Rezultatele unei analize SFP actualizate efectuate la aproximativ 4 luni de la data iniţială de centralizare a datelor clinice au continuat să demonstreze o îmbunătăţire a SFP pentru pacienţii din braţul D-VMP comparativ cu braţul VMP. Valoarea mediană a SFP nu a fost atinsă în braţul D-VMP şi a fost de 19,3 luni în braţul VMP (RR=0,46; IÎ 95%: 0,36, 0,60; p<0,0001).

Figura 1: Curba Kaplan-Meier pentru SFP din analiza primară în Studiul MMY3007



Pacienţi cu risc										
VMP	356	303	276	261	231	127	61	18	2	0
D-VMP	350	322	312	298	285	179	93	35	10	0

Rezultate suplimentare legate de eficacitate din studiul MMY3007[a]

	D-VMP (n = 350)	VMP (n = 356)
Răspuns global (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
Valoarea p[b]	< 0,0001	
Răspuns complet riguros (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Răspuns complet (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Răspuns parțial foarte bun (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Răspuns parțial (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Rata negativă a BMR (IÎ 95%)[c] (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9, 9,2)
Raportul probabilităţilor cu IÎ 95%[d]	4,36 (2,64; 7,21)	
Valoarea p[e]	< 0,0001	

D-VMP = daratumumab- bortezomib-melfalan-prednison; VMP = bortezomib-melfalan-prednison; BMR = boală minimă reziduală; IÎ = interval de încredere
a. Bazată pe populația în intenție de tratament
b. Valoarea p provine dintr-un test Chi pătrat Cochran Mantel-Haenszel
c. Bazată pe pragul de 10-5.
d. Se utilizează o estimare Mantel-Haenszel a raportului generic al probabilităţilor. Un raport al probabilităţilor > 1 indică un avantaj pentru D-VMP.
e. Valoarea p provine dintr-un test exact al lui Fisher

La pacienţii care au răspuns la tratament, valoarea mediană a timpului până la obținerea răspunsului a fost de 0,79 de luni (interval: 0,4 -15,5 luni) în grupul D-VMP şi de 0,82 de luni (interval: 0,7-12,6 luni) în grupul VMP. Valoarea mediană a duratei răspunsului nu a fost atinsă în grupul D-VMP şi a fost de 21,3 luni (interval: 18,4, nu s-a putut estima) în grupul VMP.

O analiză pe subgrupuri s-a efectuat la pacienţii cu vârsta de cel puţin 70 de ani sau cei cu vârsta între 65 şi 69 de ani cu scor de performanţă ECOG 2 sau cu vârsta sub 65 de ani cu comorbiditate semnificativă sau scor de performanţă ECOG 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Rezultatele legate de eficacitate în acest subgrup au corespuns celor de la nivelul populaţiei globale. În acest subgrup, valoarea mediană a SFP nu a fost atinsă în grupul D-VMP şi a fost de 17,9 luni în grupul VMP (HR=0,56; IÎ 95%: 0,42, 0,75); p<0,0001). Rata răspunsului global a fost de 90% în grupul D-VMP şi de 74% în grupul VMP (rata VGPR: 29% în grupul D-VMP şi 26% în grupul VMP; CR: 22% în grupul D-

VMP şi 18% în grupul VMP; rata sCR: 20% în grupul D-VMP şi 7% în grupul VMP). Rezultatele legate de siguranţă din acest subgrup au corespuns, de asemenea, celor de la nivelul populaţiei globale. În plus, analizele de siguranţă efectuate în subgrupul de pacienţi cu un scor de performanţă ECOG 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) au corespuns, de asemenea, cu cele de la nivelul populaţiei globale.

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (≥20%) au fost reacţii legate de perfuzie, fatigabilitate, greață, diaree, spasme musculare, pirexie, tuse, neutropenie, trombocitopenie, anemie, neuropatie senzorială periferică și infecții ale căilor respiratorii superioare. Reacțiile adverse severe care s-au înregistrat au fost pneumonie, infecții ale căilor respiratorii superioare, edem pulmonar, gripă, pirexie, diaree şi fibrilație atrială

Tabelul de mai jos prezintă pe scurt reacțiile adverse care au apărut la pacienții tratați cu DARZALEX. Datele reflectă expunerea la DARZALEX (16 mg/kg) a 1166 de pacienţi cu mielom multiplu, din care 872 de pacienţi din trei studii de fază III controlate cu tratament activ, cărora li s-a administrat DARZALEX în asociere fie cu lenalidomidă şi dexametazonă (DRd; n=283; Studiul MMY3003), bortezomib şi dexametazonă (DVd; n=243; Studiul MMY3004) sau bortezomib, melfalan şi prednison (D-VMP, n=346; Studiul MMY3007), și din cinci studii clinice deschise, în care pacienților li s-a administrat DARZALEX în asociere fie cu pomalidomidă şi dexametazonă (DPd; n=103), fie cu lenalidomidă şi dexametazonă (n=35) sau în monoterapie (n=156). Sunt incluse, de asemenea, şi reacţiile adverse apărute după punerea pe piaţă a medicamentului.

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

Aparate, sisteme, organe	Reacție adversă	Frecvența	Frecvența (%)	
			Toate gradele	Gradele 3-4
Infecții și infestări	Pneumonie[a]	Foarte frecvente	16	11
	Infecții ale căilor respiratorii superioare[a]		50	5
	Gripă	Frecvente	4	1*
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie[a]	Foarte frecvente	46	38
	Trombocitopenie[a]		40	27
	Anemie[a]		30	16
	Limfopenie[a]		10	8
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacţie anafilactică[b]	Rare	-	-
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzorială periferică	Foarte frecvente	22	2
	Cefalee		11	<1*
Tulburări cardiace	Fibrilație atrială	Frecvente	4	1
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială[a]	Foarte frecvente	10	5
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse[a]	Foarte frecvente	27	<1*
	Dispnee[a]		19	3
	Edem pulmonar[a]	Frecvente	1	1
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente	31	3
	Greață		22	1*
	Vărsături		15	1*
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare	Foarte frecvente	13	<1*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Foarte frecvente	28	5
	Pirexie		21	1*
	Edem periferic[a]		19	1
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacție legată de perfuzie[c]	Foarte frecvente	42	5

* Nicio reacție de Grad 4
a Indică o grupare de termeni
b Reacţie adversă după punerea pe piaţă a medicamentului
c Recția legată de perfuzie include termenii determinați de investigatori ca având legătură cu perfuzia,

Pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticați și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem reprezintă aproximativ 50% din pacienții nou diagnosticați și sunt o categorie de pacienți cu o evoluție a bolii nefavorabilă chiar și în condițiile unui tratament standard, cu o supraviețuire mai mică comparativ cu pacienții eligibili pentru transplant autolog de celule stem. Prin urmare există în continuare o nevoie de terapii noi de primă linie eficiente, bine tolerate care să îmbunătățească supraviețuirea și să întârzie recăderea bolii.

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

Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 modificată și completată cu H.G. nr. 344/2019, medicamentul cu DCI Daratumumab este menționat în SUBLISTA C aferentă *DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%* la SECŢIUNEA C1 *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, în P3: Programul național de oncologie,* poziția 116.

Condițiile de rambursare pentru Daratumumab, sunt prevăzute în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în *Lista* cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare. Protocolul pentru DCI Daratumumab este redat în cele ce urmează:

Indicaţii

- Mielomul Multiplu (MM)

CRITERII DE INCLUDERE

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

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

CRITERII DE EXCLUDERE

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

• Sarcina şi alăptarea.

TRATAMENT

Tratamentul trebuie administrat sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul bolilor hematologice, într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă.

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

- **Doze şi mod de administrare**

• **Doza recomandată** este de 16 mg/kg greutate corporală,

• **Schema de administrare:**

A. Daratumumab în monoterapie şi în asociere cu lenalidomidă (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni):

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

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

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

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

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

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

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

• **Rate de perfuzare**

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

	Volum după diluare	**Rata de perfuzare iniţială (prima oră)**	**Creşteri ale ratei de perfuzare[a])**	**Rata maximă de perfuzare**
Prima perfuzie	1.000 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
A doua perfuzie[b])	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
Perfuzii ulterioare[c])	500 ml	100 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră

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

[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 şi se vor urma instrucţiunile pentru prima perfuzie.

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

- **Premedicaţie şi medicaţie adjuvantă:**

a. Medicaţie administrată înaintea perfuziei.

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

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

• Monoterapie:

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

• Tratament asociat:

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

• **Antipiretice** (paracetamol administrat oral între 650 şi 1.000 mg).

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

b. Medicaţie administrată după perfuzie.

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

• Monoterapie:

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

• Tratament asociat:

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

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

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

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

c. Profilaxia reactivării virusului herpes zoster

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

- **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.

- **Omiterea unei (unor) doze.**

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

ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII.

A. Reacţiile legate de perfuzie (RLP)

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

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

- abordarea terapeutică a reacţiilor legate de perfuzie:

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

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

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

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

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

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

B. Neutropenia/Trombocitopenia:

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

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

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

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

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

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

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

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

D. Interferenţa cu determinarea Răspunsului Complet:

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

E. Femeile cu potenţial fertil/Contracepţia

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

F. Sarcina.

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

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

G. Alăptarea.

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

REACŢII ADVERSE

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

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

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

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

	plasmocitoamelor de la nivelul ţesuturilor moi, dacă acestea au fost iniţial prezente.

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

PRESCRIPTORI:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală).

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, adăugarea/mutarea unui DCI deja compensat într-o altă sublistă/secțiune decât cea în care se regăsea anterior (în cadrul Listei cu DCI-uri ale medicamentelor de care beneficiază asiguraţii cu sau fără contribuţie personală) se realizează prin întrunirea cumulativă a următoarelor criterii:

2.1 Creare adresabilitate pacienți

- Pacienti cu mielom multiplu nou diagnosticati care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem

2.2. Nivel de compensare similar

Actual, medicamentul cu DCI a Daratumumab este compensat în baza H.G. nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare, fiind inclus pe sublista C2, sectiunea P3 Programul National de Oncologie.

În prezent, indicația de rambursare aferentă medicamentului Daratumumab nu acoperă segmentul pacienților cu mielom multiplu care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem. Pentru soluționarea acestei situații, reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a solicitat ANMDMR modificarea protocolului de prescriere a acestui medicament astfel încât medicamentul amintit să fie administrat populației menționate în regim rambursat.

2.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene

Conform declaratiei pe proprie raspundere a DAPP, medicamentul cu DCI Daratumumab este rambursat în 25 state membre ale Uniunii Europene. Conform declarației DAPP aceste state sunt reprezentate de: Austria, Belgia, Bulgaria, Croatia, Cipru, Cehia, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franta, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania. Nivelul de rambursare în statele membre menționate este de 100%.

3. CONCLUZII

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014, medicamentul cu DCI Daratumumab întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru mutare/adăugare automată în *Listă.*

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările şi completările ulterioare, prin completarea **protocolului** de prescriere a DCI Daratumumab pentru a asigura accesul pacienților cu mielom multiplu nou diagnosticați și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem la tratamentul asociat (daratumumab-bortezomib-melfalan-prednison).

DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu