



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: DARATUMUMAB**

**INDICAȚIE: *indicat în asociere cu ciclofosamidă, bortezomib și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu amiloidoză sistemică cu lanțuri ușoare (AL) nou diagnosticată***

<b>Data depunerii dosarului</b>	<b>04.10.2021</b>
<b>Numărul dosarului</b>	<b>16870</b>

**PUNCTAJ: 80**





## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Daratumumab  
1.2. DC: Darzalex 1800 mg soluție injectabilă  
1.3. Cod ATC: L01XC24  
1.4. Data eliberării APP: 21.06.2021  
1.5. Deținătorul de APP: Janssen-Cilag International NV, Belgia  
1.6. Tip DCI: orfană  
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 O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 21.12.2022:

<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>ambalaj</u></b>	<b>22193,02 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>unitatea terapeutică</u></b>	<b>22193,02 lei</b>

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Darzalex<sup>(1)</sup>

Indicație terapeutică	Doza	Durata medie a
Darzalex este indicat în asociere cu ciclofosamidă, bortezomib și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu amiloidoză sistemică cu lanțuri ușoare (AL) nou diagnosticată.	Doza recomandată de DARZALEX 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



**Tabelul 1: Schema de administrare a DARZALEX pentru amiloidoza AL în asociere cu borteomib, ciclofosamidă și dexametazonă ([VCd]; regim de administrare cu ciclu de 4 săptămâni)<sup>a</sup>**

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1 - 8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9 - 24 <sup>b</sup>	la două săptămâni (8 doze în total)
Începând cu săptămâna 25, până la progresia bolii <sup>c</sup>	la patru săptămâni

*a - În studiul clinic, DARZALEX a fost administrat până la progresia bolii sau maximum 24 de cicluri (~2 ani) de la prima doză din tratamentul de studiu.*

*b - Prima doză din schema de administrare la 2 săptămâni este administrată în săptămâna 9*

*c - Prima doză din schema de administrare la 4 săptămâni este administrată în săptămâna 25*

### **Categorii speciale de pacienți**

#### **Insuficiență renală**

*Nu au fost efectuate studii specifice cu daratumumab la pacienți cu insuficiență renală. Pe baza analizelor farmacocinetice (FC) populaționale nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.*

#### **Insuficiență hepatică**

*Nu au fost efectuate studii specifice cu daratumumab la pacienți cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.*

#### **Vârstnici**

*Nu este necesară ajustarea dozei.*

#### **Copii și adolescenți**

*Siguranța și eficacitatea DARZALEX la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.*

#### **Greutate corporală (>120 kg)**

*Un număr limitat de pacienți cu o greutate corporală mai mare de 120 kg au fost studiați utilizând DARZALEX soluție injectabilă subcutanată în doză fixă (1800 mg) și nu a fost stabilită eficacitatea la acest grup de pacienți. La momentul actual nu poate fi recomandată niciun fel de ajustare a dozei în funcție de greutatea corporală.*

## **2. GENERALITĂȚI PRIVIND AMILOIDOZA**

Amiloidozele sunt un grup rar și eterogen de tulburări care se caracterizează prin depunerea în țesuturi a proteinelor pliate anormal. Depozitele de amiloid se formează din proteine globulare, solubile, care suferă o pliere greșită și, ulterior, se agrează în fibrile insolubile, ducând la deteriorarea progresivă a organelor. Prin microscopie electronică, fibrilele de amiloid par rigide, nu sunt ramificate și măsoară de obicei 8-12 nm în diametru <sup>(2)</sup>.

Afectarea organelor determină manifestările clinice, dar simptomele sunt de obicei recunoscute târziu. Pacienții cu boală diagnosticată în stadii avansate, în special atunci când este prezentă implicarea inimii, prezintă un risc ridicat de deces în câteva luni. Cu toate acestea, simptomele sunt întotdeauna precedate de o gamă patie monoclonală detectabilă și de creșterea biomarkerilor ce indică afectarea organelor<sup>(3)</sup>.



Există peste 15 tipuri de amiloidoză sistemică, fiecare cauzată de o proteină precursoră diferită care promovează formarea amiloidului și depunerea țesuturilor.

Fibrilogeneza implică pliarea anormală a proteinei care duce la o schimbare conformațională într-o structură secundară a foii pliate  $\beta$ , ca urmare a căreia proteina devine hidrofobă, insolubilă, nefuncțională și rezistentă la degradare. Formarea amiloidului implică o combinație de mai mulți factori, inclusiv: o creștere susținută a concentrației de proteine cu o mutație dobândită sau ereditară sau proteine de tip sălbatic cu o tendință intrinsecă de a se plia greșit sau o remodelare proteolitică a unei proteine de tip sălbatic într-un fragment amiloidogenică<sup>(4-5)</sup>. Plierea proteinelor se află sub controlul sistemelor de control al calității, care funcționează la nivel celular (precum și extracelular) și elimină prompt proteinele pliate greșit. Amiloidogeneza are loc numai atunci când aceste sisteme de control al calității sunt depășite de condițiile enumerate mai sus sau sunt reduse în capacitatea lor prin îmbătrânire. În acest proces, proteinele pliate greșit sunt generate și agregate ca protofibrile și în cele din urmă fibrile mature. Important, toxicitatea amiloidului (denumită proteotoxicitate) începe la nivelul protofibrilei și este continuată de fibrila matură. Fibrilele mature au locuri de legare pentru roșu Congo. În timpul fibrilogenezei, componenta amiloid P, apolipoproteina E și glicozaminoglicanii contribuie la formarea și persistența depozitelor de amiloid. Aceste componente se găsesc în toate depozitele de amiloid<sup>(3-5)</sup>.

Conform recomandărilor Societății Internaționale de Amiloidoză (ISA), în medicina umană, termenul de amiloid se aplică în principal depozitelor extracelulare ale unei proteine fibrilare care sunt recunoscute prin afinitatea lor pentru roșu Congo și birefringența lor galben-verde sub lumină polarizată<sup>(3)</sup>

Clasificarea actuală a amiloidului în practica medicală se bazează pe tipul de proteină amiloid. Amiloidul este denumit A (pentru amiloid), urmat de o abreviere a tipului de proteină: AL (amiloid derivat din lanțul ușor de imunoglobulină), ATTR (amiloid derivat din transtiretină), etc. Tabelul 1 oferă o listă prescurtată a proteinelor fibrilelor amiloide și a precursorilor. Este enumerat numele aminoacidului implicat și poziția modificării: de exemplu, ATTRV30M (valina este înlocuită cu metionină). În timp ce codul de aminoacid cu o singură literă este recomandat de ISA, în mod frecvent, desemnarea aminoacizilor cu trei litere este utilizată în literatură, în conformitate cu recomandările Grupului de lucru pentru descrierea variantelor de secvență al Societății de variație a genomului uman. Numele „ereditar” mai degrabă decât „familiar” este recomandat de ISA pentru bolile amiloide asociate cu proteinele mutante. Mai mult, „ATTRv ereditar”, unde „v” reprezintă variantă în loc de „m” pentru mutant, este recomandat de ISA; totuși, uneori, ATTRm (sau hATTR pentru ATTR ereditar) poate fi întâlnit în literatură ca o alternativă la ATTRv.

**Tabelul 2. Clasificarea amiloidozelor**

Fibril protein	Precursor protein	Systemic (S), localized (L)	Acquired (A), hereditary (H)	Target organs
AL, AH	Immunoglobulin Light (L) or heavy (H) chain	S, L	A (H)*	All organs, usually except CNS**
AA	(Apo) serum amyloid A	S	A	All organs, except PNS <sup>#</sup> , CNS
ALECT2	Leukocyte chemotactic factor-2	S	A	Kidney primarily liver
ATTRv	Transthyretin variants (v)	S	H	Heart, PNS, ANS <sup>##</sup> , eye leptomeninges
AFib	Fibrinogen A α chain variants	S	H	Kidney primarily
Apolipoproteins AI, AII, CII, CIII	Apolipoprotein variants	S	H	all variants kidney, AApoAI also heart, liver, PNS, testis, larynx, skin
ALys, AGel	Lysozyme variants Gelsolin variants	S S	H H	Kidney PNS, cornea, kidney, heart
Aβ2Mv	β <sub>2</sub> microglobulin variant	S	H	ANS
ATTRwt	Wild type, aging	S	A	Cardiac primarily, lung, ligaments, tenosynovium
AApoAIV	Apolipoprotein AIV Wild type, aging	S	A	Kidney medulla, systemic
ASem1	Semenogelin 1 Wild type, aging	L	A	Seminal vesicles
Aβ2M	Wild type, iatrogenic (dialysis)	S	A	Musculo-skeletal system
AIns (insulin)	Iatrogenic	L	A	Injection sites
AEnf (enfurvitide)	Iatrogenic	L	A	
Endocrine	Various hormones: ANF <sup>^</sup> , calcitonin, IAPP <sup>^^</sup> , prolactin	L	A	Cardiac atria, thyroid, islets of Langerhans, pituitary
Other	Various	L	A	Skin, aorta, cornea
Cerebral: Aβ, ABri, ACys, APrP	Wild type or variant Variants	L	A H	CNS

\* Extremely rare cases of hereditary AL have also been included [1]. \*\* Central nervous system. # Peripheral nervous system. ## Autonomic nervous system. ^ Atrial natriuretic factor. ^^ Islet amyloid polypeptide.

Până în prezent, 36 de proteine au fost identificate ca fiind amiloidogene la om. Depozitele de amiloid pot fi localizate sau sistemice, depozitele fiind prezente într-un singur organ în primul caz, și afectând diferite organe și țesuturi în întregul organism în cel de-al doilea. Depozitele de amiloid localizate exclusiv au fost asociate cu cel puțin 19 tipuri de proteine, în timp ce cel puțin 14 tipuri de proteine (și multe mai multe variante) par a fi asociate în mod constant cu amiloidoza sistemică. Interesant, cu toate acestea, cel puțin 3 tipuri de proteine (în special AL/AH, amiloidoza derivată din lumină imunoglobulină sau lanț greu, respectiv, ATTR și amiloidoza derivate din β<sub>2</sub> microglobulina, Aβ<sub>2</sub>M) pot să apară depuneri fie ca localizate sau sistemice.

Manifestările clinice sunt eterogene și pot fi influențate de factori genetici și de mediu. Deși anumite fenotipuri pot fi asociate de obicei cu anumite tipuri de amiloid, există o suprapunere clinică considerabilă și, prin urmare, clasificarea amiloidozelor numai pe criterii clinice nu este recomandată.

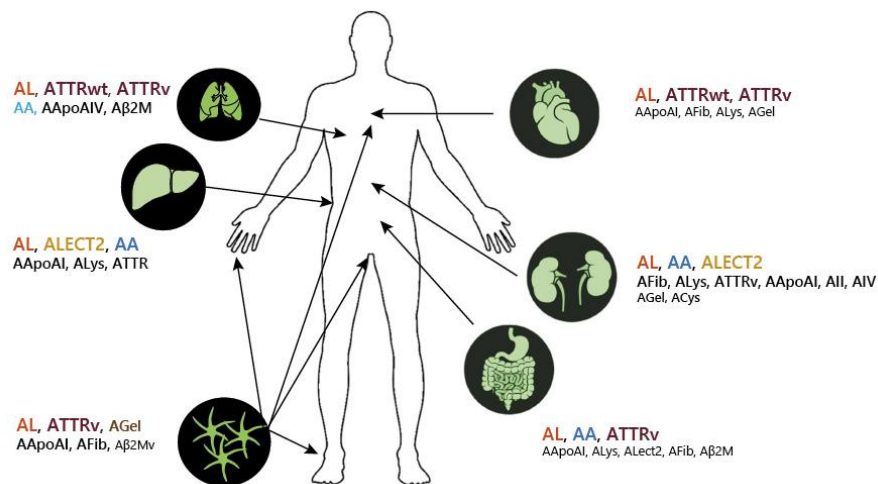
În practica clinică, este esențial să se facă distincția între amiloidozele tratabile și cele netratabile. Mai mult decât atât, amiloidozele cu componentă genetică trebuie distinse de tipurile sporadice, iar amiloidozele sistemice trebuie distinse de formele localizate<sup>(6-13)</sup>.

### Principalele amiloidoze

AL, amiloidoza derivată din lanțul ușor de imunoglobuline, a fost considerată, până acum, cea mai comună formă de amiloidoză sistemică în lumea dezvoltată <sup>(7, 8, 13, 14)</sup>.

Aproximativ 2.200 de cazuri noi de AL sunt diagnosticate în fiecare an în SUA. Prevalența amiloidozei AL a crescut semnificativ (de 2,6 ori) între 2007 și 2015, de la 15,5 cazuri la milion în 2007 la 40,5 în 2015<sup>(14)</sup>. Întrucât AL este discutat în mai multe capitole din acest număr, aici, acesta va fi abordat doar pe scurt în contextul altor amiloidoze.

**Fig. 1. Tipuri de amiloidoză sistemică în funcție de implicarea organului țintă.**



### AA

În amiloidoza AA, fibrilele de amiloid sunt derivate din proteina amiloidului A seric, care este un reactant de fază acută produs de ficat <sup>(16, 17)</sup>. AA este de obicei asociată cu un proces inflamator cronic subiacent și rămâne principala cauză a amiloidozei sistemice în țările în curs de dezvoltare, datorită prevalenței mari a bolilor infecțioase asociate, de bază <sup>(16, 17-18)</sup>. AA se poate dezvolta în asociere cu boli autoinflamatorii ereditare, atât monogenice (febra mediteraneană familială), cât și poligenice, inclusiv boala inflamatorie intestinală <sup>(16)</sup>.

### ALECT2



ALECT2 reprezintă 2,7–10% dintre pacienții cu amiloidoză renală din Statele Unite; astfel, în general, reprezintă a treia cea mai frecventă amiloidoză renală după AL și AA <sup>(21)</sup>. ALECT2 afectează populația de pacienți în vârstă, se prezintă de obicei cu insuficiență renală lent progresivă și este o cauză importantă a bolii renale în stadiu terminal <sup>(25 - 27)</sup>. ALECT2 este o amiloidoză sistemică cu afectare predominantă a rinichilor și ficatului și a fost raportată implicarea subclinică în splină, plămâni, prostată, vezica biliară, pancreas, intestinul subțire și glanda suprarenală și paratiroidă <sup>(22-27)</sup>.

### **Amiloidozele ereditare**

Amiloidozele ereditare constituie aproximativ 10% din toate amiloidozele sistemice diagnosticate în prezent <sup>(28)</sup>. ATTRv este cea mai frecventă amiloidoză ereditară la nivel mondial. AFib (amiloidoza derivată dintr-o variantă de fibrinogen) este rară în America de Nord, dar mai frecventă în Europa; alte exemple mai rare de amiloidoze ereditare includ boli asociate cu variante de apolipoproteine (AI, AII, C-II, C-III), gelsolin (AGel) și lizozim (ALys) <sup>(5, 12, 28-33)</sup>.

Amiloidoza ereditară cauzată de mutații ale genei TTR (TTRv, varianta) a început să apară ca o cauză semnificativ subdiagnosticată de insuficiență cardiacă și polineuropatie <sup>(8-10,12)</sup>. Prevalența la nivel mondial a ATTRv este estimată la 50.000 de indivizi, cu prezentări fenotipice variate <sup>(29)</sup>.

Transtiretina, o proteină produsă în principal de ficat, cuprinde patru monomeri care formează un tetramer în proteina matură și este implicată în transportul tiroxinei și retinolului. Mutațiile genei TTR pot duce la interacțiuni mai slabe ale monomerului, conducând, la rândul lor, la disocierea tetramerului. Monomerii se pot plia greșit și apoi se pot agrega în fibrile de amiloid<sup>(12)</sup>. Amiloidoza ereditară TTR este autosomal dominantă cu penetranță variabilă și vârstă variabilă la debut; prin urmare, un istoric familial lipsește adesea. Vârsta medie la debut poate varia în funcție de locația geografică: în SUA – 68 de ani, în Portugalia – 32 de ani, în Suedia – 52 de ani <sup>(9, 12, 35)</sup>.

Fenotipic, există o suprapunere considerabilă între amiloidoza AL și ATTRv, ambele fiind asociate cu cardiomiopatie și neuropatie periferică <sup>(9, 10, 12)</sup> (Fig. 1).

AFib – amiloidoza derivată dintr-o variantă de fibrinogen – are o distribuție mondială <sup>(32, 33, 37 - 39)</sup>. Este cea mai frecventă amiloidoză ereditară din Europa de Nord, dar este rară în SUA (1%) <sup>(21, 32, 33)</sup>. Fibrinogenul, o proteină plasmatică implicată în faza finală a coagulării sângelui, este produsă exclusiv de ficat, iar mutația amiloidogenă implică lanțul  $\alpha$  al fibrinogenului A.

Alte amiloidoze ereditare includ mai multe asociate cu variante de apolipoproteine (AI, AII, C-II, C-III), gelsolină (AGel) și lizozimă (ALys) <sup>(28)</sup>.

Amiloidoza sistemică ereditară derivată dintr-o  $\beta$  2 microglobulina varianta (A $\beta$ 2M) este extrem de rară<sup>(40)</sup>. A fost raportată cu polineuropatie axonală autonomă și ulterioară simetrică senzoriomotorie.

Acest lucru este în contrast cu amiloidoza asociată cu dializa, derivate din tipul sălbatic  $\beta$  2 microglobulina, în cazul în care nu există polineuropatia asociată.

### **Amiloidozele îmbătrânirii**

Mai multe amiloidoze sunt asociate cu îmbătrânirea, inclusiv forme sistemice (ATTRwt, AApoAIV) și localizate (amiloid veziculat atrial și seminal) <sup>(41-47)</sup>. Dezvoltarea acestor amiloidoze poate fi asociată cu eficacitatea redusă legată de vârstă a sistemelor de control al calității plierii proteinelor.

### **Amiloidoze iatrogenice**

A $\beta$ 2M, amiloidoza derivată din  $\beta$ 2 microglobulina, este asociată cu dializa pe termen lung <sup>(1)</sup>. De asemenea, depozitele localizate de amiloid derivat din insulină și enfurvitidă au fost asociate cu locurile de injectare ale acestor medicamente în cazul tratamentului pe termen lung <sup>(2, 46)</sup>.

### **Depozite de amiloid localizate**

Depozitele de amiloid localizate exclusiv pot fi asociate cu mai multe organe sau tumori endocrine, unde sunt derivate din hormonii respectivi sau precursori locali de proteine <sup>(2, 46)</sup>.

Depozitele localizate de amiloid pot implica, de asemenea, tractul pulmonar și urinar inferior <sup>(46)</sup>. Deși aceste depozite pot fi multifocale și bilaterale, ele implică un singur sistem de organe. Depozitele de amiloid sunt cel mai frecvent de tip AL, derivate din limfomul de țesut limfoid asociat mucoasei (MALT) <sup>(48)</sup>. Depozitele localizate de amiloid pot forma o masă asemănătoare tumorii, care poate fi observată în nervii periferici și, rar, în tractul gastrointestinal.

Amiloidoza poate afecta diferite organe, inclusiv inima, rinichii, ficatul, nervii, tractul gastrointestinal, plămâni, mușchii, pielea și țesuturile moi. Simptomele sunt de obicei insidioase și nespecifice, rezultând întârzierea diagnosticului. Domeniul amiloidozei a cunoscut îmbunătățiri semnificative în ultimul deceniu în ceea ce privește acuratețea diagnosticului, predicția prognosticului și managementul.

Scopul tratamentului în amiloidoza AL este eliminarea producției de lanțuri ușoare amiloidogene de către clona celulelor plasmatică și atingerea celui mai scăzut nivel al lanțului ușor implicat în ser, deoarece acest lucru va opri depunerea ulterioară a amiloidului și va permite șanse mai mari de recuperare a organelor <sup>(49-51)</sup>. Transplantul autolog de celule stem (ASCT) a fost utilizat ca tratament pentru amiloidoza cu lanț ușor (AL) de imunoglobuline de peste două decenii, cu rezultate îmbunătățite; totuși, majoritatea pacienților nu sunt candidați pentru această terapie la diagnostic. Agenți noi, cum ar fi medicamentele imunomodulatoare, inhibitorii de proteazom și imunoterapia cu anticorpi monoclonali care vizează CD38 au fost dezvoltate inițial pentru gestionarea mielomului multiplu, dar sunt eficiente și în amiloidoza AL.

Regimurile pe bază de bortezomib este tratamentul inițial de elecție pentru majoritatea pacienților și oferă răspunsuri rapide și profunde. Utilitatea bortezomib în amiloidoza AL provine probabil dintr-o



sensibilitate mai mare a celulelor plasmaticice AL la inhibarea proteazomului declanșată de stresul celular indus de lanțul ușor<sup>(53)</sup>. Ar trebui evitată la pacienții cu afectare a nervilor, deoarece poate agrava neuropatia. Aproximativ 20-30% dintre pacienți sunt eligibili pentru transplantul de celule stem autologe, care are rate ridicate de răspuns hematologic și de organ<sup>(54)</sup> și remisuni mai durabile decât terapiile de intensitate standard<sup>(55)</sup>. Cu toate acestea, este necesară o selecție adecvată a pacienților pentru a evita o mortalitate ridicată legată de tratament, care în trecut depășea 20%, dar acum este de până la 2%<sup>(56,57)</sup>.

Utilizarea transplantului de inimă (HT) pentru amiloidoza AL a scăzut de-a lungul anilor datorită creșterii disponibilității terapiilor eficiente și ca urmare a rezultatelor nefavorabile raportate<sup>(63)</sup>. Se observă că supraviețuirea după HT pentru cardiomiopatiile restrictive este mai slabă în comparație cu alte indicații pentru HT, în principal pentru cardiomiopatia amiloidă și cardiomiopatia legată de radiații/chimioterapie<sup>(64)</sup>. Tafamidis este primul medicament dezvoltat specific pentru tratamentul amiloidozei cu transtiretină și a fost introdus la noi în țară, în urma evaluării, 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.

### 3. LOCUL ȘI ROLUL DARATUMUMABULUI ÎN TRATAMENTUL AMILOIDOZEI AL

Daratumumab este un anticorp monoclonal uman IgGk1 (MoAb) care se leagă cu afinitate ridicată la CD38, un antigen de suprafață atât al celulelor plasmaticice normale, cât și al celor clonale. Conform studiilor care utilizează citometria în flux sau secvențierea de generație următoare (NGS), CD38 este exprimat omniprezent pe celulele plasmaticice clonale atât în amiloidoza MM, cât și în AL, reprezentând o țintă atractivă pentru imunoterapie. CD38 este o moleculă transmembranară de tip II de 45 kD care funcționează ca un receptor de semnalizare transmembranară. Prin interacțiunea cu ligandul său, CD31, joacă un rol important în supraviețuirea, adeziunea și migrarea celulelor. În plus, CD38 acționează ca o ectoenzimă prin conversia nicotinamidei adenin dinucleotide în ADP-riboză ciclică (adenozin difosfat riboză) care reglează eliberarea de calciu și proliferarea limfocitelor. CD38 este, de asemenea, prezent, într-o măsură mai mică, pe celulele efectoare imune, inclusiv celulele B reglatoare, celulele T reglatoare și celulele natural killer (NK).<sup>(60)</sup> Spre deosebire de MM, expresia ridicată a CD38 în clona celulelor plasmaticice amiloide poate fi corelată cu supraviețuirea adversă, parțial pentru că acești pacienți prezintă niveluri serice mai mari de NT-proBNP și implicare cardiacă ( $p = 0,04$ ).

S-a demonstrat că daratumumab induce moartea celulelor tumorale printr-o activitate cu spectru larg, incluzând apoptoza celulară directă, citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (ADCC), fagocitoza celulară dependentă de anticorpi (ADCP) și citotoxicitatea dependentă de complement (CDC).



Apoptoza directă a celulelor plasmaticice CD38+ este determinată de legarea mediată de receptorul Fcγ (FcγR).

Interacțiunea cu receptorii Fc (FcR) de pe suprafața celulelor efectoare (monocite, macrofage, dendritice) contribuie la fagocitoza celulelor plasmaticice maligne. Pe lângă mecanismele de direcționare a tumorii, daratumumab demonstrează efecte imunomodulatoare prin epuizarea celulelor T și B reglatoare CD38+ și a altor celule supresoare derivate din mieloid (MDSC). Expunerea la daratumumab poate duce la activarea celulelor CD38+ NK, dar populația acestora este eliminată. 28 Reducerea populației de celule NK duce la extinderea celulelor CD4+ Th1 și a celulelor T efectoare CD8+, ceea ce îmbunătățește răspunsul imun adaptativ față de plasmocitele maligne. S-a observat și modularea activității enzimaticice. Daratumumab inhibă funcția ectoenzimei CD38, prin scăderea eliberării de adenzină, un imunosupresor care elimină activitatea celulelor efectoare immune <sup>(61)</sup>.

În cadrul studiului AMY3001 a fost analizată farmacocinetica populației și modelarea expunerii-răspuns a administrării subcutanate de daratumumab la pacienții cu amiloidoză cu lanț ușor. Acest studiu clinic de fază III, deschis, randomizat, controlat cu tratament activ, a comparat tratamentul cu DARZALEX formă subcutanată (1800 mg) în asociere cu bortezumib, ciclofosfamidă și dexametazonă (D-VCd) cu tratamentul numai cu bortezumib, ciclofosfamidă și dexametazonă (VCd) la pacienții cu amiloidoză AL sistemică recent diagnosticată.

Toți pacienții înscriși în Studiul AMY3001 au avut amiloidoză AL recent diagnosticată cu cel puțin un organ afectat, boală hematologică măsurabilă, stadializare cardiacă I-IIIa (pe baza modificării europene a Sistemului de stadializare cardiacă Mayo 2004) și NYHA Clasa I-IIIa. Pacienții cu NYHA Clasa IIIB și IV au fost excluși.

A fost randomizat un total de 388 de pacienți: 195 pentru brațul de tratament cu D-VCd și 193 pentru brațul cu VCd. Caracteristicile demografice și cele ale bolii la momentul inițial au fost similare între cele două grupuri de tratament. Majoritatea (79%) pacienților au avut boli ale lanțurilor ușoare libere tip lambda. Vârsta mediană a pacienților a fost de 64 de ani (interval cuprins între 34 și 87 de ani); 47% au avut vârsta ≥ 65 ani; 58% au fost de sex masculin; 76% caucazieni, 17% asiatici și 3% afroamericani; 23% au avut amiloidoză AL stadiu cardiac clinic I, 40% au avut stadiul II, 35% au avut stadiul IIIa și 2% au avut stadiul IIIB.

Toți pacienții au avut unul sau mai multe organe afectate, iar numărul median de organe implicate a fost 2 (interval: 1-6); 66% dintre pacienți au avut 2 sau mai multe organe implicate. Implicarea organelor vitale a fost: 71% cardiacă, 59% renală și 8% hepatică.

Pacienții cu neuropatie senzorială de gradul 2 sau cu neuropatie periferică dureroasă de gradul 1 au fost excluși. Criteriul final principal de evaluare privind eficacitatea a fost rata răspunsului hematologic

complet (HemCR) stabilită prin evaluarea Comisiei de evaluare independentă pe baza Criteriilor Consensului Internațional. Studiul AMY3001 a demonstrat o îmbunătățire a HemCR în brațul cu D-VCd comparativ cu brațul VCd. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 3.

**Tabelul 3: Rezultate legate de eficacitate din Studiul AMY3001a**

	<b>D-VCd (n=195)</b>	<b>VCd (n=193)</b>	<b>P value</b>
Răspuns hematologic complet (HemCR), n (%)	104 (53,3%)	35 (18,1%)	<0,0001 <sup>b</sup>
Răspuns parțial foarte bun (VGPR), n (%)	49 (25,1%)	60 (31,1%)	
Răspuns parțial (PR), n (%)	26 (13,3%)	53 (27,5%)	
VGPR hematologic sau mai bun (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5%)	95 (49,2%)	<0,0001 <sup>b</sup>
Supraviețuire fără progresia bolii cu deteriorare a organelor majore (MOD-PFS), Riscul relativ cu ÎI 95% <sup>c</sup>	0,58 (0,36, 0,93)		0,0211 <sup>d</sup>

D-VCd = daratumumab-bortezomib-ciclofosamidă-dexametazonă; VCd = bortezomib-ciclofosamidă-dexametazonă

a Bazată pe populația în intenție de tratament

b Valoarea p din testul Chi pătrat Cochran Mantel-Haenszel.

c MOD-PFS definită ca progresie hematologică, deteriorarea organelor majore (cardiace sau renale) sau deces

d Valoare p nominală din testul probabilităților inverse ponderat în funcție de testul log-rank

La pacienții care au răspuns la tratament, valoarea mediană a timpului până la HemCR a fost de 60 de zile (interval: 8 - 299 zile) în grupul D-VCd și 85 de zile (interval: 14 - 340 zile) în grupul VCd.

Timpul median până la VGPR sau mai bun a fost de 17 zile (interval: 5 - 336 zile) în grupul D-VCd și 25 de zile (interval: 8 - 171 zile) în grupul VCd. Durata mediană a HemCR nu a fost atinsă în niciun braț.

Valoarea mediană a monitorizării pentru acest studiu este de 11,4 luni. Supraviețuirea mediană fără progresia bolii cu deteriorare a organelor majore (MOD-PFS) nu a fost atinsă la pacienții din niciun braț. Datele privind supraviețuirea globală (SG) nu au fost complete. S-au observat în total 56 de decese [n=27 (13,8%) D-VCd față de n=29 (15%) în grupul VCd].

#### **4. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN**

Daratumumab a fost autorizat în UE ca Darzalex din 21 iunie 2021. Prin decizia Parlamentului European și al Consiliului nr. C(2018)3387 din 25.5.2018 produsul medicamentos "Daratumumab" a fost desemnat ca produs medicamentos orfan pentru indicația: *Tratamentul amiloidozei de tip AL*.

Amiloidoza AL afectă aproximativ 1 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană (UE) la momentul desemnării. Acest lucru a fost echivalent cu un total de aproximativ 52.000 de persoane și este



sub plafonul pentru desemnarea orfan, care este de 5 persoane din 10.000. În scopul desemnării, numărul de pacienți afectați de afecțiune a fost estimat și evaluat pe baza datelor din Uniunea Europeană (UE 28), Norvegia, Islanda și Liechtenstein<sup>(66)</sup>.

La 21 iun. 2021 Comitetul pentru produse medicamentoase orfane a revizuit desemnarea ca orfan pentru Darzalex și a confirmat faptul că desemnarea ca orfan ar trebui să fie menținută<sup>(67)</sup>.

## 6. PRECIZĂRI DETM

Conform documentelor depuse în vederea evaluării medicamentului orfan DC Darzalex și DCI Daratumumab, a fost solicitată aplicarea criteriilor de evaluare din Tabelul nr. 5. - *Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată* din OMS 861/2014 actualizat.

Prin adresa 16870C/21.02.2022 firma JOHNSON & JOHNSON ROMANIA SRL, reprezentant legal al deținătorului de autorizație de punere pe piață Janssen-Cilag International NV a solicitat suspendarea temporară a procesului de evaluare în vederea compensării a medicamentului Darzalex 1800 mg, *indicat "în asociere cu ciclofosamidă, bortezomib și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu amiloidoză sistemică cu lanțuri ușoare (AL) nou diagnosticată"* până la completarea documentației cu avizul de donație.

Este de menționat faptul că pentru a răspunde criteriului 2 lit. d), solicitantul a inclus în documentația depusă avizul de donație eliberat de ANMDMR nr. 1920/2022 și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP, respectiv procesele verbale de predare-primire a cantităților donate către unitățile spitalicești. Avizul de donație în vederea asigurării tratamentului pentru o perioadă de minim 12 luni pentru indicația depusă este pentru 25 de pacienți care reprezintă proporția minimă de 50% din populația eligibilă (de 50 pacienți) comunicată de Comisia de Hematologie prin adresa DGAMMUPSP nr. 1441/15.12.2021.

Conform proceselor verbale de predare-primire au fost donate către către unitățile spitalicești, următoarele cantități de medicamente:

1. Pentru Spitalul Clinic Fundeni București – *Contract de Donație 1844536/07.12.2022.- DARZALEX 1800 mg sol.inj. ( daratumumabum), 460 cutii* Lot MISIM00.

2. Pentru Institutul Oncologic "Prof.dr. Ion Chiricuța" Cluj Napoca - Contract de Donatie nr. 18844533/7.12.2022. - DARZALEX 1800 mg, sol.inj. (daratumumabum), **115 cutii**, Lot: MISIM00

### Calcul de doze:

Doza recomandată de DARZALEX este de *1800 mg soluție injectabilă administrată subcutanat* pe durata



a aprox. 3-5 minute, în conformitate cu *schema de administrare a DARZALEX pentru amiloidoza AL în asociere cu bortezomib, ciclofosfamidă și dexametazonă ([VCd]; regim de administrare cu ciclu de 4 săptămâni)<sup>a</sup>:*

- săptămânal (8 doze în total), săptămânile 1 – 8,
- la două săptămâni (8 doze în total), săptămânile 9 - 24<sup>b</sup>
- la patru săptămâni, începând cu săptămâna 25, până la progresia bolii<sup>c</sup>

Notă: a - În studiul clinic, DARZALEX a fost administrat până la progresia bolii sau maximum 24 de cicluri (~2 ani) de la prima doză din tratamentul de studiu.

b - Prima doză din schema de administrare la 2 săptămâni este administrată în săptămâna 9.

c - Prima doză din schema de administrare la 4 săptămâni este administrată în săptămâna 25.

Efectuând calculul dozelor necesare tratamentului integral pe o perioadă de 12 luni, la un pacient pentru indicația menționată la punctul nr 1.9 rezultă faptul că sunt necesare un număr de **23 doze** (în săptămânile 1-8 se administrează **8 doze**, următoarele săptămâni se administrează alte **8 doze**, apoi începând cu săptămâna 25 (încă 28 săptămâni) câte o doză la 4 săptămâni - **7 doze**)

Cantitatea de **575** de doze sponsorizate de către JOHNSON & JOHNSON ROMANIA SRL, reprezentant legal al deținătorului de autorizații de punere pe piață Janssen-Cilag International NV, asigură tratamentul pentru un număr de 25 pacienți.

## PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
1. <i>Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
2. <i>Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</i> <i>a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> <i>b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> <i>c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i> <i>d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</i>	10



TOTAL PUNCTAJ	80
---------------	----

## 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 punctajul de **inclusiune necondiționată** 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. RECOMANDARI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul **DCI Daratumumab** și **DC Darzalex 1800 mg** pentru indicația *”în asociere cu ciclofosamidă, bortezomib și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu amiloidoză sistemică cu lanțuri ușoare (AL) nou diagnosticată”*.

### Referințe:

1. **Rezumatul Caracteristicilor Produsului Darzalex** EMA. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_ro.pdf), accesat dec. 2021;
2. **Palladini G, Milani P, Merlini G.** Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018 Dec;25(4):215-219. doi: 10.1080/13506129.2018.1549825. Epub 2019 Jan 7.;
3. **Chiti F, Dobson CM.** Protein Misfolding, Management of AL amyloidosis in 2020, *Blood*. 2020 Dec 3;136(23):2620-2627. doi: 10.1182/blood.202006913.;
4. **Nuvolone M, Merlini G.** Systemic amyloidosis: novel therapies and role of biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 May;32(5):770-80.; doi: 10.1093/ndt/gfw305.;
5. **Misra P, Blancas-Mejia LM, Ramirez-Alvarado M.** Mechanistic Insights into the Early Events in the Aggregation of Immunoglobulin Light Chains. *Biochemistry*. 2019 Jul;58(29):3155-68., DOI: 10.1021/acs.biochem.9b00311.;
6. **Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN.** Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016 Jun;387(10038):2641-54.;
7. **Gertz MA.** Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 Update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol*. 2018 Sep;93(9):1169-80.;
8. **Merlini G, Dispenzieri A, Santhorawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, et al.** Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Oct;4(1):38.;
9. **Gertz MA, Mauermann ML, Grogan M, Coelho T.** Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis: A review. *Brain Behav*. 2019 Sep;9(9):e01371.;
10. **Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al.** Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019 Sep;12(9):e006075.;
11. **Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, et al.** Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy [Epub ahead of print] [Review]. *J Neurol*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09688-0>.;
12. **Picken MM.** Alect2 amyloidosis: *primum non nocere (first, do no harm)*. *Kidney Int*. 2014 Aug;86(2):229-32.;
13. **Naiki H, Sekijima Y, Ueda M et al.** Human Amyloidosis, Still Intractable but Becoming Curable: The Essential Role of Pathological Diagnosis in the Selection of Type-Specific Therapeutics. *Pathol Int*. 2020 Jan 21 [Online ahead of print]. PMID: 31961039, DOI: <https://doi.org/10.1111/pin.12902>.;
14. **Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS.** Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv*. 2018 May;2(10):1046-53.;
15. **Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Femand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al.** Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*. 2005 Aug;79(4):319-28.;





- 16 **Ombrello AK, Aksentijevich IA.** Amyloidosis. In: *Amyloid and related disorders – surgical pathology and clinical correlations*, 2nd ed. Humana Press 2015, Ed: Picken MM, Herrera GA, Dogan A. pp 31–53;
- 17 **Lane T, Pinney JH, Gilbertson JA, Hutt DF, Rowczenio DM, Mahmood S, et al.** Changing epidemiology of AA amyloidosis: clinical observations over 25 years at a single national referral centre. *Amyloid*. 2017 Sep;24(3):162–6.;
- 18 **Papa R, Lachmann HJ. Secondary, AA,** Amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018 Nov;44(4):585–603;
- 19 **Larsen CP, Ismail W, Kurtin PJ, Vrana JA, Dasari S, Nasr SH.** Leukocyte chemotactic factor 2 amyloidosis (ALECT2) is a common form of renal amyloidosis among Egyptians. *Mod Pathol*. 2016 Apr;29(4):416–20;
- 20 **Gilmore et. al.,** 2016, *Circulation*, pp. 133(24):2404–2412;
- 21 **Said SM, Sethi S, Valeri AM, Leung N, Cornell LD, Fidler ME, et al.** Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Sep;8(9):1515–23.;
- 22 **Larsen CP, Beggs ML, Wilson JD, Lathrop SL.** Prevalence and organ distribution of leukocyte chemotactic factor 2 amyloidosis (ALECT2) among decedents in New Mexico. *Amyloid*. 2016;23(2):119–23.
- 23 **Benson MD, James S, Scott K, Liepnieks JJ, Kluge-Beckerman B.** Leukocyte chemotactic factor 2: A novel renal amyloid protein. *Kidney Int*. 2008 Jul;74(2):218–22;
- 24 **Hutton HL, DeMarco ML, Magil AB, Taylor P.** Renal leukocyte chemotactic factor 2 (LECT2) amyloidosis in First Nations people in Northern British Columbia, Canada: a report of 4 cases. *Am J Kidney Dis*. 2014 Nov;64(5):790–2.
- 25 **Rezk T, Gilbertson JA, Rowczenio D, Bass P, Lachmann HJ, Wechalekar AD, et al.** Diagnosis, pathogenesis and outcome in leukocyte chemotactic factor 2 (ALECT2) amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Feb;33(2):241–7.
- 26 **Said SM, Sethi S, Valeri AM, Chang A, Nast CC, Krahl L, et al.** Characterization and outcomes of renal leukocyte chemotactic factor 2-associated amyloidosis. *Kidney Int*. 2014 Aug;86(2):370–7.;
- 27 **Nasr SH, Dogan A, Larsen CP.** Leukocyte cell-derived chemotaxin 2-associated amyloidosis: a recently recognized disease with distinct clinicopathologic characteristics. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Nov;10(11):2084–93.;
- 28 **Benson MD.** The Hereditary Amyloidoses. In: *Amyloid and related disorders – surgical pathology and clinical correlations*, 2nd ed. Humana Press 2015, Ed: Picken MM, Herrera GA, Dogan A. pp 65–80. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-19294-9\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-19294-9_5).;
- 29 **Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, et al.;** THAOS Investigators. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jul;68(2):161–72.;
- 30 **Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guerguelcheva V, Suhr OB, et al.;** European Network for TTR-FAP (ATTReuNET). Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol*. 2016 Feb;29 Suppl 1:S3–13.;
- 31 **Rubin J, Maurer MS.** Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. *Annu Rev Med*. 2020 Jan;71(1):203–19.;
- 32 **Gillmore JD, Lachmann HJ, Rowczenio D, Gilbertson JA, Zeng CH, Liu ZH, et al.** Diagnosis, pathogenesis, treatment, and prognosis of hereditary fibrinogen A alpha-chain amyloidosis. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Feb;20(2):444–51.;
- 33 **Stangou AJ, Banner NR, Hendry BM, Rela M, Portmann B, Wendon J, et al.** Hereditary fibrinogen A  $\alpha$ -chain amyloidosis: phenotypic characterization of a systemic disease and the role of liver transplantation. *Blood*. 2010 Apr;115(15):2998–3007.;
- 34 **Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS et al.** Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*2021; 25: 215–9.;
- 35 **Suhr OB, Lundgren E, Westermark P.** One mutation, two distinct disease variants: unravelling the impact of transthyretin amyloid fibril composition. *J Intern Med*. 2017 Apr;281(4):337–47.;
- 36 **Wechalekar, A. D., J. D. Gillmore and P. N. Hawkins.** " Systemic amyloidosis." 2016, *Lancet* 387(10038), pp. 2641-2654.
- 37 **Picken MM.** Fibrinogen amyloidosis: the clot thickens! *Blood*. 2010 Apr;115(15):2985–6.;
- 38 **Tavares I, Moraira L, Costa PP, Lobato L.** Fibrinogen A alpha chain amyloidosis: a non-negligible cause of chronic kidney disease in dialysis patients. *Amyloid*. 2017;24(sup 1):153–4. <https://doi.org/10.1080/13506129.2017.1281119>.;
- 39 **Chapman J, Dogan A.** Fibrinogen alpha amyloidosis: insights from proteomics. *Expert Rev Proteomics*. 2019 Sep;16(9):783–93.;
- 40 **Valleix S, Drunat S, Philit JB, Adoue D, Piette JC, Droz D, et al.** Hereditary renal amyloidosis caused by a new variant lysozyme W64R in a French family. *Kidney Int*. 2002 Mar;61(3):907–12.;
- 41 **Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al.** Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep;68(10):1014–20.;
- 42 **Brunjes DL, Castano A, Clemons A, Rubin J, Maurer MS.** Transthyretin Cardiac Amyloidosis in Older Americans. *J Card Fail*. 2016 Dec;22(12):996–1003.;
- 43 **Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T, Okada T, Fujimoto T, Ogi Y, et al.** Amyloid deposits derived from transthyretin in the ligamentum flavum as related to lumbar spinal canal stenosis. *Mod Pathol*. 2015 Feb;28(2):201–7.
- 44 **Aus dem Siepen F, Hein S, Prestel S, Baumgärtner C, Schönland S, Hegenbart U, et al.** Carpal tunnel syndrome and spinal canal stenosis: harbingers of transthyretin amyloid cardiomyopathy? *Clin Res Cardiol*. 2019 Dec;108(12):1324–30.;
- 45 **Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, Donnelly JP, Phelan D, Jaber WA, et al.** Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct;72(17):2040–50.;
- 46 **Westermark P.** Localized amyloidoses and amyloidoses associated with aging outside the central nervous system. In: *Amyloid and related disorders – surgical pathology and clinical correlations*, 2nd ed. Humana Press 2015, Ed: Picken MM, Herrera GA, Dogan A. pp 95–120. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-19294-9\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-319-19294-9_7).;



47. **Fayyaz AU, Melanie C, Bois MC, Dasari S, et al.** Amyloidosis in surgically resected atrial appendages: a study of 345 consecutive cases with clinical implications. *Mod Pathol.* 2019 Nov 13 [EPub ahead of print]. PMID 31723241, <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0407-5>;
48. **Grogg KL, Aubry MC, Vrana JA, Theis JD, Dogan A.** Nodular pulmonary amyloidosis is characterized by localized immunoglobulin deposition and is frequently associated with an indolent B-cell lymphoproliferative disorder. *Am J Surg Pathol.* 2013 Mar;37(3):406–12.;
49. **Dispenzieri A, Lacy MQ, Katzmann JA et al.** Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2006; 107: 3378– 83.;
50. **Manwani R, Cohen O, Sharpley F et al.** A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood* 2019; 134: 2271– 80.;
51. **Muchtar E, Dispenzieri A, Leung N et al.** Optimizing deep response assessment for AL amyloidosis using involved free light chain level at end of therapy: failure of the serum free light chain ratio. *Leukemia* 2019; 33: 527– 31.;
53. **Oliva L, Orfanelli U, Resnati M et al.** The amyloidogenic light chain is a stressor that sensitizes plasma cells to proteasome inhibitor toxicity. *Blood* 2017; 129: 2132– 42.;
54. **Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK et al.** Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death. *Blood* 2017; 129: 2111– 9.;
55. **Muchtar E, Gertz MA, Lacy MQ et al.** Ten-year survivors in AL amyloidosis: characteristics and treatment pattern. *Br J Haematol* 2019; 187: 588– 94.;
56. **D'Souza A, Dispenzieri A, Wirk B et al.** Improved outcomes after autologous hematopoietic cell transplantation for light chain amyloidosis: a center for international blood and marrow transplant research study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3741– 9.;
57. **Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi FK et al.** Stem cell transplantation for light chain amyloidosis: decreased early mortality over time. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1323– 9.;
48. **Roussel M, Merlini G, Chevret S et al.** A prospective phase II of daratumumab in previously treated systemic light chain amyloidosis (AL) patients. *Blood* 2020; 135: 1531– 40.;
59. **Sanchorawala V, Sarosiek S, Schulman A et al.** Safety, tolerability, and response rates of daratumumab in relapsed AL amyloidosis: results of a phase II study. *Blood* 2020; 135: 1541– 47.;
60. **Zambello R, Barilà, G, Manni, S, și colab.** **Celulele NK și CD38: implicații pentru (imuno)terapie în discraziile cu celule plasmatică . Celulele 2020 ; 9: 768 .**
61. **Theodorakakou F, et al.** "Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis" *Ther Adv Hematol.* 2021 Nov 23;12:20406207211058334. doi: 10.1177/20406207211058334. eCollection 2021.
63. **Grogan M, Gertz M, McCurdy A et al.** Long term outcomes of cardiac transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: The Mayo Clinic experience. *World J Transplant* 2016; 6: 380– 8.;
64. **DePasquale EC, Nasir K, Jacoby DL.** Outcomes of adults with restrictive cardiomyopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 1269– 75.;
65. **Sanchez et al 2016.** Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma", by Sanchez et al, *J Hematol Oncol.* 2016;9(1):51;
67. **European Medicines Agency,** Orphan designation for the treatment of AL amyloidosis - EU/3/18/2020 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182020>, accesat dec. 2021;
68. **European Medicines Agency,** Orphan Maintenance Assessment report, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/daralex-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/daralex-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en-0.pdf), accesat dec. 2021.

Raport finalizat la data de: 30.01.2023

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