

Informativa farmaco: Darzalex (daratumumab) - amiloidosi

Data di redazione: 23.02.2023

| Nome commerciale * | Darzalex | | | | | | | | | | | | |
|--|---|-------------|-----------------------|------|-----------------------|--------------|-----------|-------------|-------------|-----------|---------|----------------------|-----|
| Principio attivo * | daratumumab | | | | | | | | | | | | |
| Indicazione oggetto di valutazione * | In associazione con ciclofosfamide, bortezomib e desametasone (DVCd) per il trattamento di pazienti adulti affetti da amiloidosi sistemica da catene leggere (AL) di nuova diagnosi. | | | | | | | | | | | | |
| Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...) | Nuova indicazione | | | | | | | | | | | | |
| Determina (n./data) e GU (n./data) * | Determina n. 24/2023 GU Serie Generale n.22 del 27-01-2023 | | | | | | | | | | | | |
| Ditta produttrice | Janssen-Cilag International N.V. | | | | | | | | | | | | |
| ATC e descrizione | L01FC01 – antineoplastici e immunomodulatori – inibitori di CD-38 | | | | | | | | | | | | |
| Formulazione | Soluzione per iniezione | | | | | | | | | | | | |
| Dosaggio | Dosaggio rimborsato per questa indicazione: 1800 mg Altri dosaggi in commercio: 400 mg, 100 mg | | | | | | | | | | | | |
| Posologia | <p>Da Registro AIFA</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Farmaco</th> <th>Cicli da 28 gg</th> <th>Dose</th> <th>Giorni di trattamento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Daratumumab*</td> <td>Cicli 1-2</td> <td rowspan="3">1800 mg, sc</td> <td>d 1,8,15,22</td> </tr> <tr> <td>Cicli 3-6</td> <td>d 1, 15</td> </tr> <tr> <td>Cicli 7+ (max 24)</td> <td>d 1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Non sono raccomandate riduzioni della dose di daratumumab. La formulazione sottocutanea di daratumumab non è destinata alla somministrazione endovenosa e deve essere somministrata esclusivamente mediante iniezione sottocutanea, utilizzando le dosi indicate.</p> | Farmaco | Cicli da 28 gg | Dose | Giorni di trattamento | Daratumumab* | Cicli 1-2 | 1800 mg, sc | d 1,8,15,22 | Cicli 3-6 | d 1, 15 | Cicli 7+ (max 24) | d 1 |
| Farmaco | Cicli da 28 gg | Dose | Giorni di trattamento | | | | | | | | | | |
| Daratumumab* | Cicli 1-2 | 1800 mg, sc | d 1,8,15,22 | | | | | | | | | | |
| | Cicli 3-6 | | d 1, 15 | | | | | | | | | | |
| | Cicli 7+ (max 24) | | d 1 | | | | | | | | | | |
| Meccanismo di azione | Daratumumab è un anticorpo monoclonale che si è dimostrato essere un potente inibitore della crescita in vivo delle cellule tumorali che esprimono CD38. <i>Visto RCP</i> | | | | | | | | | | | | |
| Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017) * | Sì | | | | | | | | | | | | |
| Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017) * | Sì | | | | | | | | | | | | |
| Farmaco orfano | Sì | | | | | | | | | | | | |
| Classificazione ai fini della rimborsabilità * | H | | | | | | | | | | | | |
| Classificazione ai fini della fornitura * | Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP). | | | | | | | | | | | | |
| Nota AIFA * | No | | | | | | | | | | | | |
| PT/PHT * | No | | | | | | | | | | | | |

| | |
|---|--|
| Prezzo Ex-factory (IVA esclusa) | <p>1800 mg, 1 FL - € 9.328,37 (unica confezione rimborsata per questa indicazione)</p> |
| Ulteriori condizioni negoziali | <p>Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate. Rinuncia al beneficio economico della sospensione delle riduzioni di legge</p> |
| Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)* | <p style="text-align: center;">Sì</p> <p>Criteri di eleggibilità</p> <ul style="list-style-type: none"> • età ≥ 18 anni; • diagnosi di amiloidosi a catene leggere (AL) • diagnosi istopatologica di amiloidosi basata su uno dei seguenti criteri: <ul style="list-style-type: none"> - positività del test di colorazione con Rosso Congo effettuata con metodica di immunistochimica e microscopia a luce polarizzata (in un organo diverso dal midollo osseo) <i>oppure</i> - aspetto caratteristico in microscopia elettronica • componente monoclonale amiloidogenica definita da almeno delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> - presenza di una componente monoclonale dello stesso isotipo delle catene leggere che costituiscono i depositi di amiloide all'immunofissazione del siero e/o delle urine - rapporto kappa/lambda delle catene leggere libere circolanti alterato a favore delle catene leggere dello stesso tipo di quelle che costituiscono i depositi di amiloide; - presenza di un clone plasmacellulare midollare che esprime catene leggere dello stesso isotipo di quelle che costituiscono i depositi di amiloide; • coinvolgimento di almeno un organo da parte della patologia; • ECOG 0-2 • adeguata funzione epatica <p>Criteri di esclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> • paziente con stadiazione IIIb e concentrazione NT-proBNP > 8500 ng/L; • velocità di filtrazione glomerulare <20 ml/min x 1,73 m²; • pazienti precedentemente trattati per amiloidosi; • altra patologia cardiovascolare clinicamente significativa non secondaria all'amiloidosi; • presenza di almeno una delle seguenti alterazioni: conta assoluta dei neutrofilii (ANC) < 1.000/μL; emoglobina < 8 g/dL; conta piastrinica < 50.000/μL; • broncopneumopatia cronica con FEV1 <50% rispetto all'atteso o asma clinicamente rilevante; • neuropatia sensoriale periferica di Grado ≥ 2 o dolorosa di Grado ≥ 1; <p>Altro: Richiesta Farmaco (RF) = 1 ciclo (4 settimane) RIV obbligatoria ogni 2 cicli</p> |
| Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati) | <p style="text-align: center;">Sì,</p> <p>Per il MM di nuova diagnosi in pazienti candidabili a trapianto*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone (DVTd) <p>Per il MM di nuova diagnosi in pazienti non candidabili a trapianto*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in associazione con lenalidomide+desametasone (DRd) • in associazione con bortezomib+melphalan+prednisone (DVMP) <p>Per il MM recidivato/refrattario*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in associazione con lenalidomide+desametasone (DRd) • in associazione con bortezomib e desametasone (DVd) • in monoterapia: \geqIII linea • <i>in associazione a pomalidomide e desametasone (DPd – in valutazione vedi istruttoria a parte)</i> |

| | |
|---|--|
| | <p>*Centri autorizzati: I, II, III livello [Elenco Centri, Allegato A al Decreto n. 2 del 10.01.2023]</p> <p>Sì,</p> <p>Prima linea: Bortezomib* - L.648/96, uso consolidato</p> <p>Linee successive alla prima: Lenalidomide* - L.648/96, uso consolidato Pomalidomide* - L.648/96, Elenco principale</p> <p>*Centri autorizzati con DDR 102 del 10.08.2018, come di seguito (estratto del DDR)</p> <p>1. di individuare, quali Centri autorizzati alla prescrizione del farmaco pomalidomide (Imnovid - Registered) per l'indicazione terapeutica di cui alla determina AIFA n. 824/2018 del 24.5.2018, le Unità Operative dei Centri di I livello di cui all'Allegato A del proprio decreto n. 82 del 9 luglio 2018 di seguito elencate:</p> <p>Centri di riferimento sovra aziendali di I livello:</p> <ul style="list-style-type: none"> - U.O.C. Ematologia (ospedale Treviso), Azienda ULSS 2 – Marca Trevigiana; - U.O.C. Ematologia (ospedale Vicenza), Azienda ULSS 8 – Berica; - U.O.C. Ematologia (ospedale Mestre), Azienda ULSS 3 – Serenissima; - U.O.C. Ematologia, Azienda Ospedaliera di Padova; - U.O.C. Ematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; <p>2. di stabilire che: l'U.O.C. Ematologia (ospedale Mestre), Azienda ULSS 3 – Serenissima, già Polo Ematologico ai sensi della D.G.R. n. 1238 del 1.08.2016, sia autorizzata alla prescrizione del farmaco pomalidomide (Imnovid - Registered) per l'indicazione terapeutica di cui alla determina AIFA n. 824/2018, dopo condivisione del caso e in presenza di autorizzazione di un centro di riferimento per le malattie rare di cui alla D.G.R. n. 1522/2017 che abbia già provveduto alla diagnosi/certificazione della malattia rara ed alla presa in carico del paziente con rilascio del relativo Piano Terapeutico Personalizzato (PTP); e che la compilazione del Registro di monitoraggio AIFA sia in carico all'U.O.C. Ematologia (ospedale Mestre), Azienda ULSS 3 – Serenissima;</p> <p>3. di individuare altresì, per i farmaci bortezomib (Velcade - Registered) e lenalidomide (Revlimid - Registered) nel trattamento dell'amiloidosi ai sensi della legge n. 648 del 23 dicembre 1996, gli stessi centri prescrittori di cui al comma 1, fermo restando che, al fine di garantire la continuità terapeutica, i pazienti attualmente in trattamento presso altri Centri possano continuare a ricevere le prescrizioni da questi ultimi, fino alla conclusione della terapia;</p> |
| <p>È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?</p> | <p>Trattandosi di patologia ematologica rara:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rete Centri Malattie Rare (DGR n. 1522 del 25.09.2017) - Rete Centri per farmaci onco-ematologici (Decreto n. 65 del 7.06.2017, e successivo aggiornamento Decreto n.20 del 17.02.2022) |
| <p>Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?</p> | <p>Sì, i Centri devono essere accreditati per Malattie Rare con codice RCG130 e prescrivere attraverso Piano Terapeutico Personalizzato (PTP) attraverso entrambi i seguenti applicativi:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Registro Malattie Rare secondo normativa regionale; -Registro AIFA |
| <p>Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?</p> | <p>No</p> |
| <p>Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?</p> | <p>No</p> |

| | |
|---|--|
| <p>Sintesi degli studi registrativi</p> | <p>Efficacia DVCd è stata studiata nell'RCT in aperto, multicentrico, di fase 3 ANDROMEDA condotto in 388 pazienti (età mediana 64 anni) affetti di amiloidosi AL sistemica istologicamente confermata, con compromissione di uno o più organi e malattia ematologica misurabile. I pazienti arruolati sono stati randomizzati 1:1 a ricevere l'associazione DVCd vs VCd e stratificati secondo stadio cardiaco, disponibilità di trapianto nel Paese di origine, e funzione renale. L'endpoint primario era il tasso di risposta ematologica completa (HemCR) nella popolazione ITT, definita come livello di catene leggere libere coinvolte deve essere inferiore al limite superiore del range normale con immunofissazione sierica e urinaria negativa. Dopo un FUP mediano di 11,4 mesi, HemCR era rispettivamente (DVCd vs VCd) 53,3% vs 18,1% (RRR 2,9; OR 5,1; p<0,001 per entrambi i confronti). La sopravvivenza libera da deterioramento di organi maggiori o progressione ematologica (deterioramento di organi maggiori, progressione ematologica o morte) ha favorito il gruppo daratumumab (HR 0,58; p=0,02).</p> <p>Sicurezza Interruzione del trattamento per eventi avversi è stata (DVCd vs VCd) 4,1% vs 4,3%. La durata mediana di trattamento è stata 9,6 vs 5,3 mesi. Gli eventi avversi di grado 3 o 4 più comuni sono stati (DVCd vs VCd): infezioni (17% vs 10%), linfopenia (13% vs 10%), pneumonia (8% vs 4%), insufficienza cardiaca (6% vs 5%), diarrea (6% vs 4%), sincope (5% vs 6%), neutropenia (5% vs 3%),</p> <p><i>NEJM2021;385:46-58.</i></p> |
| <p>Principali comparatori e confronto dei relativi costi Legenda: compilare una tabella con l'indicazione dei principali comparatori e dei relativi costi terapia. In caso di terapie croniche, indicare i costi/mese o i costi/anno</p> | <p style="text-align: center;">/</p> |
| <p>Place in therapy <i>considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</i></p> | <p>L'amiloidosi AL deriva dai cambiamenti conformazionali delle catene leggere delle immunoglobuline monoclonali prodotte da un clone solitamente piccolo di cellule B (più comunemente plasmacellule). Queste catene leggere si ripiegano male, si aggregano e si depositano nei tessuti sotto forma di fibrille. La disfunzione e il danno d'organo dipendono da un effetto tossico diretto delle catene leggere monoclonali, in particolare nel cuore e nei reni, e dall'effetto meccanico dei depositi. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=85443, accesso 15.02.2023]</p> <p>Bortezomib, utilizzabile in diversi regimi di associazione, è autorizzato come terapia di prima linea ai sensi della L. 648 (uso consolidato). La tripletta VCd (bortezomib + ciclofosfamida + desametasone) è uno dei regimi tradizionalmente utilizzati e daratumumab si colloca come trattamento add-on a questa tripletta. La nuova terapia DVCd è di fatto la prima terapia con indicazione autorizzata e rimborsata per l'amiloidosi AL. Il relativo Registro AIFA permette il trattamento di pazienti con coinvolgimento di almeno un organo da parte della patologia ed esclude il trattamento di pazienti che presentano stadio IIIb se in presenza di concentrazione NT-proBNP > 8500 ng/L o che presentano patologie cardiache serie oltre a quella dovuta all'amiloidosi.</p> |
| <p>Stima dei pazienti in Regione Veneto Legenda: la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</p> | <p>L'amiloidosi AL rappresenta il tipo più comune di amiloidosi sistemica nei paesi occidentali; in Europa e negli Stati Uniti l'incidenza varia da 1/80.000 a 330.000 e la prevalenza da 1/17.000 a 50.000. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=85443, accesso 15.02.2023]</p> <p>Fino al 2018 era attivo il Registro AIFA per l'utilizzo di bortezomib in prima linea (utilizzabile in tutte le possibili associazioni tra cui anche VCd). Secondo il trend di arruolamento, sono stati contati fino a un massimo di 15-20 trattamenti avviati/anno. I Clinici riferiscono che il numero di pazienti che oggi accedono alle Ematologie per diagnosi di amiloidosi AL sta aumentando anche grazie ad una maggiore attenzione</p> |



| | |
|-------------------------------|--|
| | <p>da parte dei Cardiologi nella ricerca di pazienti con diagnosi di amiloidosi da transtiretina (TTR - cardiomiopatia amiloide familiare). A seguito degli accertamenti diagnostici, sono individuati anche pazienti con amiloidosi AL. Pertanto è atteso un incremento dei pazienti necessitanti di trattamento con la nuova terapia e, sulla base di tale considerazione, i Clinici attendono circa 20 pazienti/anno potenzialmente eleggibili a DVCd.</p> |
| <i>Indicazioni della CTRF</i> | |
| / | |