

Informativa farmaco: Darzalex (daratumumab) - MM
Data di redazione: 23.02.2023

Nome commerciale *	Darzalex												
Principio attivo *	daratumumab												
Indicazione oggetto di valutazione *	In associazione con pomalidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo (MM) che - abbiano ricevuto almeno una precedente linea di terapia contenente un inibitore del proteasoma (PI) e lenalidomide, e che erano refrattari alla lenalidomide, o - che abbiano ricevuto almeno due precedenti linee di terapia contenenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante o dopo l'ultima terapia.												
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 sc												
Dosaggio	1800 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>Giorno 1,8,15,22</td> </tr> <tr> <td>Cicli 3-6</td> <td>Giorno 1, 15</td> </tr> <tr> <td>Cicli 7+</td> <td>Giorno 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	Giorno 1,8,15,22	Cicli 3-6	Giorno 1, 15	Cicli 7+	Giorno 1
Farmaco	Cicli da 28 gg	Dose	Giorni di trattamento										
daratumumab	Cicli 1-2	1800 mg, sc	Giorno 1,8,15,22										
	Cicli 3-6		Giorno 1, 15										
	Cicli 7+		Giorno 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) *	No												
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017) *	No												
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)	1800 mg, 1 FL - € 9.328,37 (unica confezione rimborsata per questa indicazione)
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate
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 • mieloma Multiplo recidivato o refrattario • utilizzo in \geq II linea; • precedente trattamento con lenalidomide e inibitore proteasoma • dimostrata progressione di malattia durante o dopo l'ultima terapia • paziente di II linea refrattario a lenalidomide • utilizzo di metodi di contraccezione <p>Criteri di esclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> • precedente terapia Pomalidomide • conta assoluta dei neutrofili (ANC) $< 1.000/\mu\text{L}$ • neuropatia periferica di Grado ≥ 2 (secondo i criteri NCI CTCAE versione 4) <p>Altro: Richiesta Farmaco (RF) = 1 ciclo (4 settimane) RIV obbligatoria dopo i primi 2 cicli, successivamente ogni 3 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+melfhalan+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: \geq III linea <p>*Centri autorizzati: I, II, III livello [Elenco Centri, Allegato A al Decreto n. 2 del 10.01.2023]</p> <p><i>Per amiloidosi – in valutazione vedi istruttoria a parte</i></p>
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione *	<p>Altri farmaci indicati nel MM di nuova diagnosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomide: <ul style="list-style-type: none"> -come monoterapia per il mantenimento dopo trapianto autologo di cellule staminali*; -associata a desametasone (Rd) in pazienti non candidabili a trapianto*; -associata a bortezomib+desametasone (RVd) in pazienti non candidabili a trapianto* • Bortezomib**, in associazione a melfhalan+prednisone (VMP), in pazienti non candidabili a trapianto; • Talidomide*, in associazione a melfhalan+prednisone (MPT), in pazienti non candidabili a trapianto; • Daratumumab: <ul style="list-style-type: none"> -associato a lenalidomide+desametasone (DRd)*; -associato a bortezomib+melfhalan+prednisone (DVMP)*; in pazienti non candidabili a trapianto <p>Altri farmaci indicati nel MM recidivato refrattario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Isatuximab, associato a pomalidomide e desametasone (Isa-Pd)*; • Lenalidomide, associata a desametasone (Rd)*; • Carfilzomib: <ul style="list-style-type: none"> -associato a lenalidomide+desametasone (KRd)*;



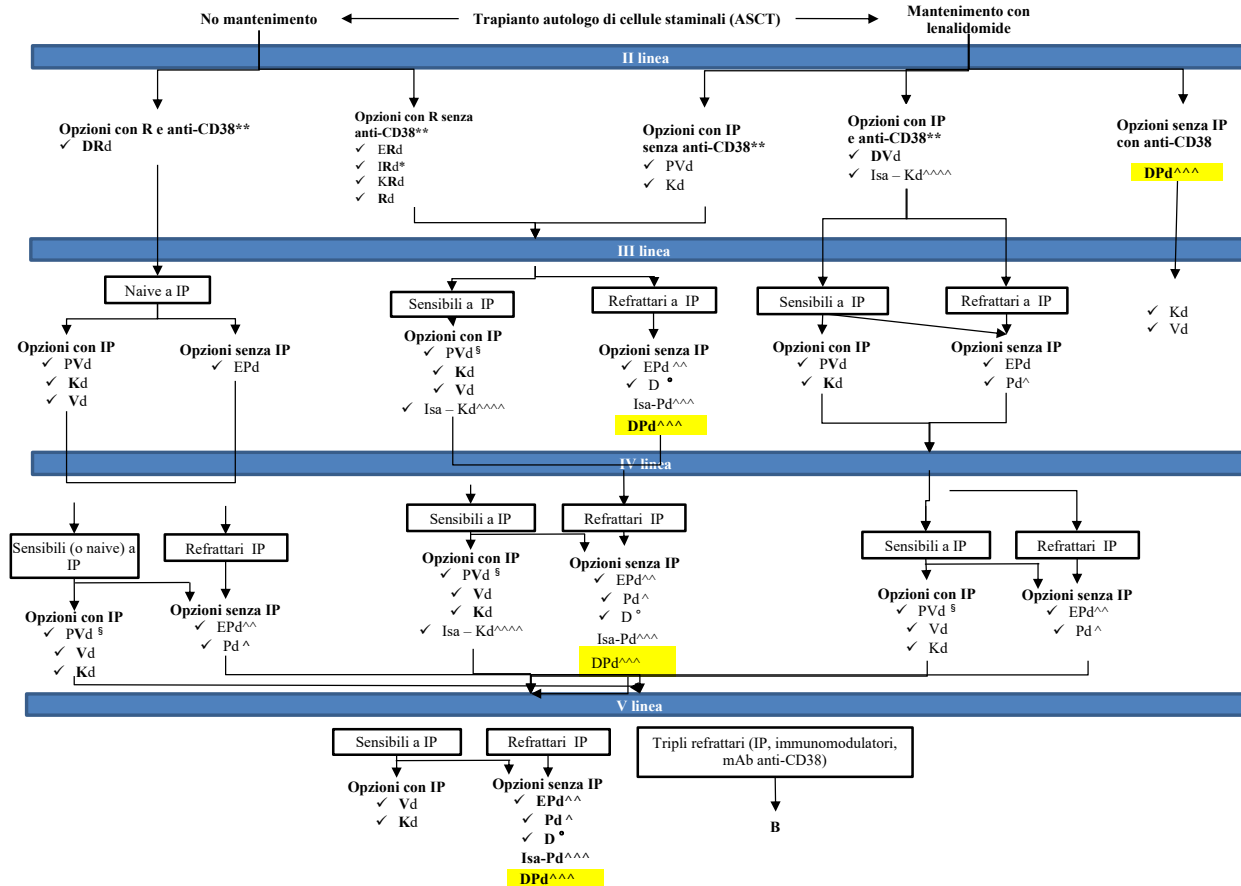
	<p>-associato a desametasone (Kd)*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elotuzumab: -associato a lenalidomide+desametasone (ERd)*; -associato a pomalidomide+desametasone (EPd)*; • Pomalidomide: -associata a bortezomib+desametasone (PVd)*; -in monoterapia* • Bortezomib: associato a desametasone (Vd)**; • Daratumumab -associato a lenalidomide+desametasone (DRd)* -associato a bortezomib+desametasone (DVd)* -in monoterapia*: \geqIII linea <p>*Centri autorizzati: I livello; II livello; III livello **Centri formalmente non individuati [Elenco Centri, Allegato A al Decreto n. 2 del 10.01.2023]</p>																											
È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	Rete Centri per farmaci onco-ematologici (Decreto n. 65 del 7.06.2017 e n.20 del 17.02.2022)																											
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	Secondo il Decreto n. 65 del 7.6.2017, possono essere autorizzati alla prescrizione di farmaci per il MM i Centri: -I livello -II livello -III livello, se Ematologo presente e con Piano di Cura approvato dal Centro di I livello di riferimento territoriale.																											
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?	Sì, Report HTA sui farmaci per il trattamento del Mieloma Multiplo (daratumumab, isatuximab, belantamab) DDR 122 del 12-09-2022 Da aggiornare.																											
Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?	No																											
Sintesi degli studi registrativi	<p>Efficacia L'efficacia di DPd è stata studiata nel RCT in aperto, multicentrico, di fase 3 APOLLO [1] condotto in 353 pazienti (età mediana 67 anni) con MM che avevano ricevuto almeno una precedente linea di terapia con lenalidomide e un PI, e il 60% dei pazienti aveva ricevuto un precedente trapianto di cellule staminali (ASCT). Gli arruolati sono stati randomizzati 1:1 a ricevere l'associazione D-Pd vs Pd e stratificati secondo il numero di linee di terapia precedentemente ricevute (1 vs 2-3 vs \geq4) e stadio della malattia dell'International Staging System* durante lo screening (I vs II vs III) tramite un sistema di risposta web interattivo. L'endpoint primario era la PFS nella popolazione ITT (tutte le linee).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>DPd</th> <th>Pd</th> <th>HR, p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">FUP mediano, mesi</td> <td>ITT</td> <td></td> <td></td> <td>16,7</td> </tr> <tr> <td>Tutte (ITT)</td> <td>12,4</td> <td>6,9</td> <td>HR 0,63, p=0,0018</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">PFS, mesi</td> <td>II linea</td> <td>14,1</td> <td>12,6</td> <td>HR 0,70</td> </tr> <tr> <td>III-IV linea</td> <td>10,7</td> <td>6,5</td> <td>HR 0,66</td> </tr> <tr> <td>\geq V linea</td> <td>19,3</td> <td>6,6</td> <td>HR 0,40</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sicurezza Interruzione del trattamento 60% in D-Pd vs 78% in Pd, fra questi il 74% dei casi era dovuto a progressione. La durata mediana di trattamento è stata di 11,4 mesi in D-Pd vs 6,6 mesi in Pd. AEs di grado 3 o 4 più comuni rispettivamente nei bracci D-Pd vs Pd sono stati: neutropenia (68% vs 51%), infezioni (24% vs 20%), trombocitopenia (18% vs 18%), anemia (17% vs 22%), leucopenia (17% vs 5%) e linfopenia (13% vs 4%).</p>			DPd	Pd	HR, p	FUP mediano, mesi	ITT			16,7	Tutte (ITT)	12,4	6,9	HR 0,63, p=0,0018	PFS, mesi	II linea	14,1	12,6	HR 0,70	III-IV linea	10,7	6,5	HR 0,66	\geq V linea	19,3	6,6	HR 0,40
		DPd	Pd	HR, p																								
FUP mediano, mesi	ITT			16,7																								
	Tutte (ITT)	12,4	6,9	HR 0,63, p=0,0018																								
PFS, mesi	II linea	14,1	12,6	HR 0,70																								
	III-IV linea	10,7	6,5	HR 0,66																								
	\geq V linea	19,3	6,6	HR 0,40																								



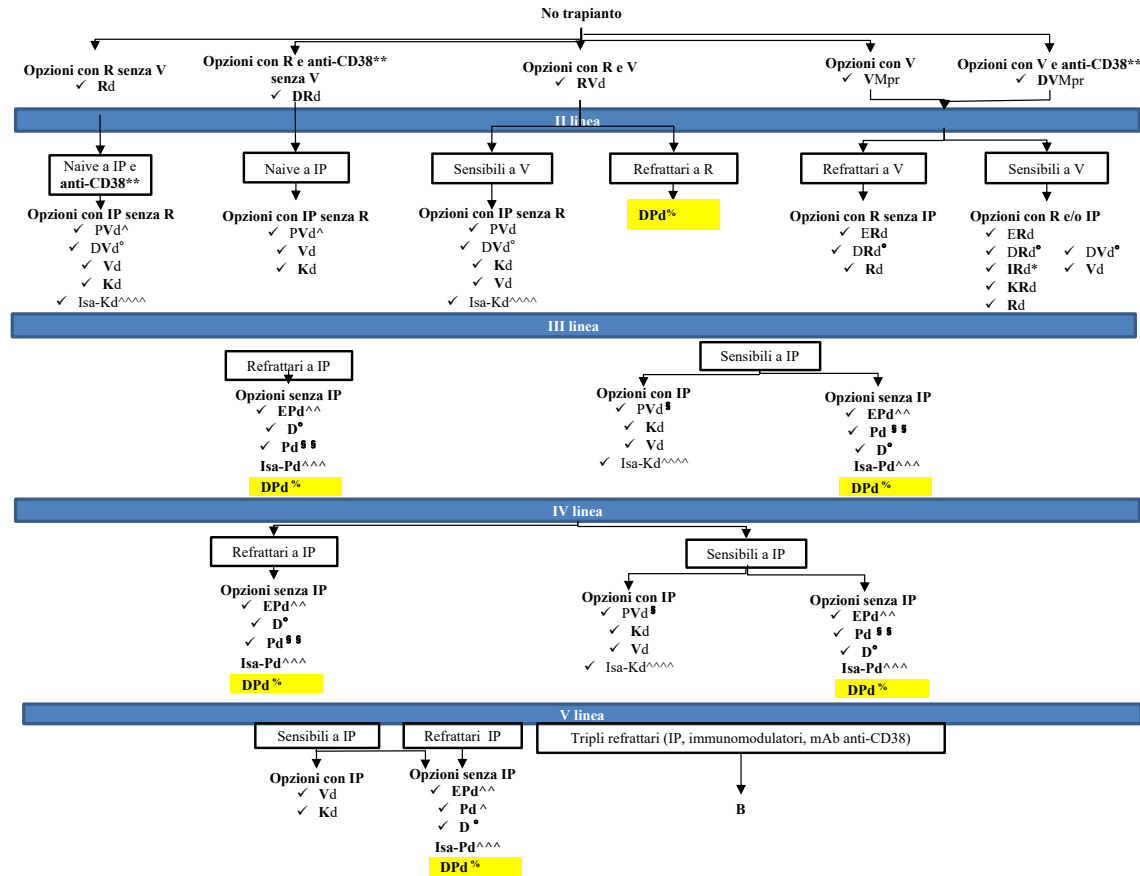
	<p>*Lo stadio della malattia dell'International Staging System deriva dalla combinazione delle concentrazioni sieriche di β2-microglobulina e albumina; stadi più alti indicano una malattia più grave.</p> <p><i>Lancet Oncol.202;22(6):801-812</i></p>
<p>Principali comparatori e confronto dei relativi costi 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>Terapie a base di isatuximab (anti-CD38 come daratumumab), ovvero: Isa-Kd, Isa-Pd Vedi Allegato 2</p>
<p>Place in therapy considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</p>	<p>Il place in therapy è illustrato in Allegato 1.</p> <p>Considerazioni del Clinico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nei pazienti non eleggibili a trapianto <p><u>Il linea:</u> si colloca in setting orfano di opzioni utilizzabili secondo i diversi criteri di rimborsabilità delle altre terapie, ovvero dopo RVd di I linea;</p> <p><u>III linea e successive:</u> il principale competitor è Isa-Pd, considerato più tossico e meno maneggevole. Infatti, isatuximab deve essere somministrato endovena, mentre daratumumab sottocute, inoltre quest'ultimo nel lungo termine prevede un dimezzamento del numero di somministrazioni.</p> <ul style="list-style-type: none"> • dopo trapianto: <p><u>Il linea:</u> DPd si colloca in pazienti che hanno ricevuto lenalidomide mantenimento. Il competitor principale sarà Isa-Kd. DPd potrebbe essere preferito anche perché più maneggevole essendo una tripletta priva di terapie ev (vedi sopra, posologia). Per contro, in Isa-KD, sia Isatuximab che carfilzomib (K) sono endovena e complessivamente prevedere 6 accessi ospedalieri nell'arco di un ciclo di 28 giorni. Isa-Kd presenta inoltre maggiori problemi di tossicità e sarà riservato ai pazienti più giovani.</p> <p><u>III linea e successive:</u> L'impiego in II linea di DPd o Isa-Kd precluderà l'utilizzo in linee successive di tali stesse terapie, in quanto entrambe a base sempre di un anti-CD38. DPd potrebbe essere utilizzato in pazienti che non hanno ricevuto lenalidomide mantenimento, ma triplette a base di lenalindomide in II linea. Tuttavia siccome quasi la totalità dei pazienti avrà ricevuto lenalidomide mantenimento, questa casistica è attesa essere marginale e in via di esaurimento.</p>

<p>Stima dei pazienti in Regione Veneto <i>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.</i></p>	<p>Sulla base delle considerazioni di cui sopra:</p> <p>in II linea Utilizzo in pazienti trattati con trapianto e lenalidomide mantenimento: considerando che nel 2020 sono stati avviati a lenalidomide mantenimento dopo trapianto 74 pazienti (DWH regionale, estrazione dicembre 2022), considerando che circa il 20% potrebbe ricadere in circa 2-3 anni, i pazienti potenzialmente eleggibili a DPd o Isa-Kd potrebbero essere circa 15 ripartiti in rapporto 2:1 (circa 10 per DPd e 5 Isa-Kd).</p> <p>in linee >II nei primi 2 anni, la coorte di pazienti eleggibili sarà sovrapponibile a quella che fino ad oggi ha ricevuto Isa-Pd, prevedendo una ripartizione 1:1 tra le due terapie. Considerando che nel 2022 sono stati arruolati a Isa-Pd 36 pazienti (Registro AIFA, estrazione febbraio 2023), si stima che nel 2023 e 2024 i pazienti arruolati potranno essere circa 18 per Isa-Pd e 18 per DPd.</p> <p>Sintesi stima pazienti avviati:</p> <table border="1" data-bbox="507 763 1394 1088"> <thead> <tr> <th></th> <th>II linea</th> <th>>II linea</th> <th>TOTALE avviati per ciascun anno nei prossimi 2 anni (2023 e 2024)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DPd</td> <td>10</td> <td>18</td> <td>28/anno</td> </tr> <tr> <td>Isa-Kd</td> <td>5</td> <td>attualmente 16* in esaurimento dal 2025</td> <td>21/anno</td> </tr> <tr> <td>Isa-Pd</td> <td>/</td> <td>18</td> <td>18/anno</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Trattamenti avviati da Registro AIFA (estrazione febbraio 2023)</p> <p>Le stime dovranno essere aggiornate per anni successivi.</p>		II linea	>II linea	TOTALE avviati per ciascun anno nei prossimi 2 anni (2023 e 2024)	DPd	10	18	28/anno	Isa-Kd	5	attualmente 16* in esaurimento dal 2025	21/anno	Isa-Pd	/	18	18/anno
	II linea	>II linea	TOTALE avviati per ciascun anno nei prossimi 2 anni (2023 e 2024)														
DPd	10	18	28/anno														
Isa-Kd	5	attualmente 16* in esaurimento dal 2025	21/anno														
Isa-Pd	/	18	18/anno														
<p><i>Indicazioni della CTRF</i></p>																	
<p>/</p>																	

Allegato 1. Place in therapy (aggiorna quello del report HTA pubblicato con Decreto DDR 122 del 12-09-2022)



* Il Registro AIFA consente l'utilizzo di IRd in seconda linea solo in pazienti alto rischio citogenetico [t(4;14); t(14;16); del(17)] e in linee successive in tutti i pazienti. In ogni caso, considerando il confronto indiretto con le altre terapie, il GdL ritiene che il maggior vantaggio di IRd sia la via di somministrazione, in quanto interamente orale, pertanto dovrebbe essere considerata in pazienti non idonei a ricevere trattamenti infusivi. ** D e Isa. ^ se non usata P in precedenza, solo se precedente bortezomib; ^^ se non usati P e/o E in precedenza; ^^^ se non usata P in precedenza, solo se precedente R e IP; ^^^^^ se non usati in precedenza K e anti-CD38. § se non usata P in precedenza. ° se non usato D in precedenza
B: belantamab mafodotin; **D:** daratumumab; **DPd:** daratumumab + pomalidomide + desametasone; **DRd:** daratumumab + lenalidomide + desametasone; **DVd:** daratumumab + bortezomib + desametasone; **EPd:** elotuzumab + pomalidomide + desametasone; **ERd:** elotuzumab + lenalidomide + desametasone; **IP:** inibitori del proteasoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib); **IRd:** ixazomib + lenalidomide + desametasone; **Isa-Pd:** isatuximab + pomalidomide + desametasone; **K:** carfilzomib; **Kd:** carfilzomib + desametasone; **KDd:** carfilzomib + daratumumab + desametasone **KRd:** carfilzomib + lenalidomide + desametasone; **Pd:** pomalidomide + desametasone; **PVd:** pomalidomide + bortezomib + desametasone; **R:** lenalidomide; **Rd:** lenalidomide + desametasone; **Vd:** bortezomib + desametasone



* Il Registro AIFA consente l'utilizzo di IR_d in seconda linea solo in pazienti alto rischio citogenetico [t(4;14); t(14;16); del(17)] e in linee successive in tutti i pazienti. In ogni caso, considerando il confronto indiretto con le altre terapie, il GdL ritiene che il maggior vantaggio di IR_d sia la via di somministrazione, in quanto interamente orale, pertanto dovrebbe essere considerata in pazienti non idonei a ricevere trattamenti infusivi. ** D e Isa. % se non usata P in precedenza, dopo precedente R e IP e non refrattarietà a anti-CD38. ^ solo dopo precedente lenalidomide. ^^ se non usati P e/o E in precedenza. ^^ se non usata P in precedenza, solo se precedente IP, no refrattarietà a D; ^^^ se non usato K in precedenza e anti-CD38. ° se non usato D in precedenza. § se non usata P in precedenza. §§ se non usata P in precedenza, solo se precedente bortezomib.

B: belantamab mafodotin; **D:** daratumumab; **DP_d:** daratumumab + pomalidomide + desametasone; **DR_d:** daratumumab + lenalidomide + desametasone; **DV_d:** daratumumab + bortezomib + desametasone; **DVM_{pr}:** daratumumab + bortezomib + melfalan + prednisone; **ER_d:** elotuzumab + lenalidomide + desametasone; **IP:** inibitori del proteasoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib); **IR_d:** ixazomib + lenalidomide + desametasone; **Isa-P_d:** isatuximab + pomalidomide + desametasone; **K_d:** carfilzomib + desametasone; **KR_d:** carfilzomib + lenalidomide + desametasone; **MprT:** melfalan + prednisone + talidomide; **PV_d:** pomalidomide + bortezomib + desametasone; **R:** lenalidomide; **R_d:** lenalidomide + desametasone; **RV_d:** lenalidomide + bortezomib + desametasone; **T:** talidomide; **V:** bortezomib; **V_d:** bortezomib + desametasone; **VM_{pr}:** bortezomib + melfalan + prednisone