

Scheda informativa: Darzalex® (daratumumab)- mieloma multiplo precedentemente non trattato
Data di redazione: 11.02.2021 (aggiornamento ad aprile 2021)

Nome commerciale	Darzalex®	
Principio attivo	Daratumumab	
Indicazione oggetto di valutazione	Trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo (MM) di nuova diagnosi, non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali: (1) in associazione con lenalidomide e desametasone (DRd) (2) in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone (DVMP)	
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova Indicazione	
Determina (n./data) e GU (n./data)	Determina n. DG/4/2021 GU Serie Generale n.10 del 14-01-2021	
Ditta produttrice	Janssen-Cilag International N.V.	
ATC e descrizione	L01XC24 - anticorpi monoclonali	
Formulazione	Concentrato per soluzione per infusione ev	
Dosaggio	400 mg; 100 mg	
Posologia	Vedi allegato 1	
Meccanismo di azione	Daratumumab è un anticorpo monoclonale (mAb) IgG1k umano che si lega alla proteina CD38 altamente espressa sulla superficie delle cellule di mieloma multiplo e si è dimostrato un potente inibitore della crescita in vivo delle cellule tumorali che esprimono CD38.	
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)	DRd: innovatività piena	DVMP: Innovatività condizionata
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)	DRd: Sì	DVMP: No
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. Riservato agli ospedali, alle cliniche e alle case di cura. Vietata la vendita al pubblico (OSP).	
Nota AIFA	No	
PT/PHT	No	
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	400 mg, 1 fl – eu 1.884,06 100 mg, 1 fl - eu 471,01	
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN obbligatorio a Strutture pubbliche e private accreditate	



<p>Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)</p>	<p>Sì, per daratumumab è presente un unico Registro AIFA che include tutte le indicazioni di MM (nuova diagnosi + recidivato refrattario). Di seguito sono esplicitati i criteri per l'utilizzo di entrambe le associazioni nel MM di nuova diagnosi.</p> <p>Principali criteri di eleggibilità:</p> <ul style="list-style-type: none"> • età ≥ 18; • MM di nuova diagnosi, non precedentemente trattato; • paziente non candidabile a trapianto: il Registro chiede di indicare le cause di non candidabilità al trapianto, prevedendo le seguenti opzioni: <ul style="list-style-type: none"> -età ≥ 65 anni; -presenza di comorbidità gravi; -campo libero, in cui è possibile indicare qualsiasi altra causa; <p>Per l'utilizzo dell'associazione contenente lenalidomide, devono essere rispettate tutte le indicazioni relative al piano di prevenzione del rischio teratogeno.</p> <p>Principali criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • presenza di almeno una delle seguenti alterazioni: conta assoluta dei neutrofili (ANC) $< 1.000/\mu\text{L}$; emoglobina $< 7.5 \text{ g/dL}$; conta piastrinica $< 70.000/\mu\text{l}$ (oppure $< 50.000/\mu\text{l}$ per i pazienti con infiltrazione midollare di plasmacellule $> 50\%$ delle cellule nucleate); calcio plasmatico corretto $> 14 \text{ mg/dL}$ ($> 3.5 \text{ mmol/L}$). <p>Desametasone potrà essere utilizzato una sola volta nel corso della malattia. Pertanto, l'utilizzo nel MM di nuova diagnosi comporterà il blocco nell'utilizzo dello stesso farmaco in linee successive.</p>
<p>Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)</p>	<p>Sì,</p> <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>Autorizzati Centri di I, II e III livello</p> <p>[Elenco Centri, Allegato A al Decreto n. 21 del 02.03.2021]</p>
<p>Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione</p>	<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 melphalan+prednisone (VMP), in pazienti non candidabili a trapianto; • Talidomide*, in associazione a melphalan+prednisone (MPT), in pazienti non idonei a chemioterapia a dosi elevate; <p>Altri farmaci indicati nel MM recidivato refrattario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib: <ul style="list-style-type: none"> -associato a lenalidomide+desametasone (KRd)*; -associato a desametasone (Kd)* • Elotuzumab: <ul style="list-style-type: none"> -associato a lenalidomide+desametasone (EloRd)*; -associato a pomalidomide+desametasone (EloPd)*; • Pomalidomide: <ul style="list-style-type: none"> -associata a bortezomib+desametasone (PVd)*; -associata a desametasone* • Bortezomib: associato a desametasone (Vd)**; • Lenalidomide, associata a desametasone (Rd)* <p>*Centri autorizzati: I livello; II livello; III livello **Centri formalmente non individuati §Decreto Centri in via di formalizzazione (Centri I livello; II livello; III livello) [Elenco Centri, Allegato A al Decreto n. 21 del 02.03.2021]</p>



<p>È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?</p>	<p>Si, la rete dei Centri prescrittori di farmaci onco-ematologici (Decreto n. 65 del 7.6.2017)</p>
<p>Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?</p>	<p>Secondo quanto previsto da Decreto n. 65 del 7.6.2017, possono essere autorizzati alla prescrizione di farmaci per il MM i Centri:</p> <ul style="list-style-type: none"> - I livello - II livello - III livello, se Ematologo presente e con Piano di Cura approvato dal Centro di I livello di riferimento territoriale.
<p>Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?</p>	<p>In riferimento al MM di nuova diagnosi, sono già pubblicati i seguenti documenti:</p> <p>Raccomandazione n. 11 su Rd in pazienti non candidabili a trapianto (Decreto n. 99 del 8 Agosto 2017);</p> <p>Raccomandazione n. 15 Lenalidomide come mantenimento dopo trapianto autologo di cellule staminali (Decreto n. 137 del 12 dicembre 2019)</p> <p>Alla luce dell'ingresso della nuova indicazione di daratumumab e della nuova indicazione di lenalidomide (istruttoria CTRF marzo 2021) come terapia di prima linea in pazienti non candidabili a trapianto, la Raccomandazione n. 11 necessita di <u>aggiornamento nella parte relativa al place in therapy.</u></p>
<p>Stima dei pazienti in Regione Veneto</p>	<p>Sulla base delle stime epidemiologiche pubblicate nella Raccomandazione n. 16/2020 sui farmaci per il MM recidivato/refrattario, si stima che i pazienti incidenti/anno con MM di nuova diagnosi, non candidabili a trapianto autologo di cellule staminali, siano circa 237. Tali pazienti fino ad oggi ricevevano principalmente Rd o VMP e solo marginalmente MPT.</p> <p>Con le nuove indicazioni di daratumumab e lenalidomide, è previsto che le nuove terapie di associazione DRd, DVMP e RVd diventeranno le opzioni predominanti di riferimento per i pazienti sopra-stimati.</p> <p><i>[sentito il Clinico esperto REV].</i></p>
<p>Place in therapy</p>	<p>Le terapie ad oggi rimborsate nel trattamento del MM di nuova diagnosi in pazienti non candidabili a trapianto autologo di cellule staminali sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> -le nuove associazioni (DRd, DVMP, RVd), che avranno un ruolo predominante; la scelta, tra queste, sarà effettuata tenendo in considerazione l'efficacia, ma anche le comorbilità e il costo; -le terapie tradizionali: (Rd, VMP o MPT), che saranno utilizzate qualora, in pazienti anziani, comorbilità di tipo diverso precludano l'uso delle nuove combinazioni <p><i>[sentito il Clinico esperto REV].</i></p>



Allegato 1. Posologia

DRd	Daratumumab (D)	Lenalidomide (R)	Desametasone (d)		
	ev	os	os		
	Ciclo 1 e 2 (da 4 sett)	16 mg/kg/sett	25 mg/die, gg 1-21	40 mg nei gg 1,8,15,22	
	Cicli 3-6 (da 4 sett):	16 mg/kg q2w	25 mg/die, gg 1-21	40 mg nei gg 1,8,15,22	
Cicli 7+ (da 4 sett):	16 mg/kg q4w	25 mg/die, gg 1-21	40 mg nei gg 1,8,15,22		
	Durata	a progressione		a progressione	
DVMP	Daratumumab (D)	Bortezomib (V)	Melphalan (M)	Prednisone (P)	
	ev	sc	os	os	
	Ciclo 1 (da 6 sett)	16 mg/kg/sett;	1,3 mg/m ² x2/sett, nelle sett 1, 2, 4 e 5	9 mg/m ² /die per os gg 1-4	60 mg/m ² /die per os gg 1-4
	Cicli 2-9 (da 6 sett)	16 mg/kg q3w	1,3 mg/m ² /sett, nelle sett 1,2,4,5	9 mg/m ² /die per os gg 1-4	60 mg/m ² /die per os gg 1-4
	Ciclo 10+ (da 4 sett, a partire dalla sett 55)	16 mg/kg q4w	/	/	/
	Durata	a progressione		max 9 cicli da 6 sett	