”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 151, cod (L01XC24): DCI DARATUMUMABUM

I. INDICAȚII:

- Mielomul Multiplu (MM)
- Amiloidoza cu lanturi usoare (AL)

II. CRITERII DE INCLUDERE

A. MIELOM MULTIPLU (MM)

- În monoterapie, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu recidivant și refractar, care au fost trataţi anterior cu un inhibitor de proteazom şi un agent imunomodulator și care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament.
- În asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior.
- În asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou diagnosticat şi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- În asociere cu pomalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior conținând un inhibitor de proteazom și lenalidomidă și care au fost refractari la lenalidomidă, sau care au primit cel puțin două terapii anterioare care au inclus lenalidomidă și un inhibitor proteazom și care au înregistrat progresia bolii în timpul sau după ultimul tratament – doar Daratumumabum s.c.
- În asociere cu bortezomib, talidomidă şi dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou dignosticat și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- În asociere cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat.
- 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 cellule stem.
- În combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate

B. MIELOM MULTIPLU ASIMPTOMATIC

- **În monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu asimptomatic cu risc crescut de a dezvolta mielom multiplu**

C. AMILOIDOZA CU LANTURI USOARE (AL)

- În asociere cu ciclofosfamidă, bortezomib și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu amiloidoză sistemică cu lanțuri ușoare (AL) nou diagnosticată – doar Daratumumabum S.C.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanţa(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienţi
- sarcina și alăptarea.
- infecţia activă VHB necontrolată adecvat
- vârsta sub 18 ani
- Pacienți cu afecțiuni ereditare de intoleranță la fructoză

IV. TRATAMENT
Tratamentul cu daratumumabum, concentrat soluție perfuzabilă, trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătății, într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă.

Daratumumabumul se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă după diluare cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă. Soluția perfuzabilă se pregătește respectând tehnica aseptică, conform instrucțiunilor din RCP-ul produsului.

Daratumumabum, soluție injectabilă subcutanată nu este destinat administrării intravenoase și trebuie administrat numai prin injecție subcutanată, folosind dozele specificate și trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătății, iar prima doză trebuie administrată într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă.

Este important să se verifice eticheta flacoanelor pentru a vă asigura că pacientului i se administrează forma farmaceutică (intravenoasă sau subcutanată) și doza adecvată, conform prescripției.

Pentru pacienții cărora în prezent li se administrează daratumamab intravenos, soluția injectabilă subcutanată poate fi utilizat ca tratament alternativ la forma farmaceutică daratumumabum intravenos, începând cu următoarea doză planificată

Inaintea initierii tratamentului cu daratumumabum se vor face testari pentru depistarea infectiei cu VHB.
La pacienții care dezvoltă reactivarea VHB, tratamentul cu daratumumabum trebuie oprit și trebuie solicitat consultul unui medic gastroenterolig/infectionist specializat în tratamentul infecției cu VHB. Reluarea tratamentului cu daratumumabum la pacienții în cazul cărora reactivarea VHB este controlată adecvat se face numai cu avizul medicului gastroenterolog/infectionist.

***Doza recomandată**:*
a. 16 mg/kg greutate corporală pentru concentrate soluție perfuzabilă
b. 1800 mg pentru soluție injectabilă cu administrare subcutanată pe durata a aprox. 3-5 minute

***Scheme de administrare**:*

MIELOM MULTIPLU

1. <u>Mielom multiplu nou diagnosticat</u>

A. Daratumumabum în asociere cu bortezomib, melfalan şi prednison (regim de tratament cu cicluri de câte 6 săptămâni) pentru **pacienţi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule (TACS)**

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 trei săptămâni se administrează în săptămâna 7.

b Prima doză din schema de administrare la interval de patru 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

Melfalan 9 mg/m2 şi prednison 60 mg/m2 se administrează pe cale orală în zilele 1 - 4 ale celor nouă cicluri de 6 săptămâni (Ciclurile 1-9).

B. Daratumumabum în asociere cu bortezomib, talidomidă şi dexametazonă (regimuri de tratament cu cicluri de 4 săptămâni) pentru tratamentul **pacienţilor nou diagnosticaţi şi care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)**

Etapa de tratament	**Săptămâni**	**Schemă**
Inducție	Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
	Săptămânile 9-16[a]	la interval de două săptămâni (4 doze în total)
Oprire pentru chimioterapie în doză mare și TACS		
Consolidare	Săptămânile 1-8[b]	la interval de două săptămâni

a Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9
b Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 1, odată cu reluarea tratamentului în urma TACS

Bortezomib se administrează prin injecție subcutanată sau perfuzie intravenoasă în doză de 1,3 mg/m2 de arie a suprafeței corporale, de două ori pe săptămână timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile de tratament de inducție repetate cu durata de 28 de zile (4 săptămâni) (ciclurile 1-4) și două cicluri de consolidare (ciclurile 5 și 6) în urma TACS după ciclul 4.

Talidomida se administrează oral în doze de 100 mg pe zi în șase cicluri cu bortezomib.

Dexametazona (orală sau intravenoasă) se administrează în doze de 40 mg în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 și 23 din ciclurile 1 și 2 și în doze de 40 mg în zilele 1-2 și de 20 mg în următoarele zile de administrare (zilele 8, 9, 15, 16) din ciclurile 3-4. Dexametazona 20 mg se administrează în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16 din ciclurile 5 și 6

C. Daratumumabum în asociere cu lenalidomida și dexametazonă (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni) pentru **pacienţi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)**

Săptămâni	**Schemă**
Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9-24[a]	la interval de doua 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

Lenalidomida 25 mg o dată pe zi pe cale orală în zilele 1-21 ale ciclului repetat de 28 de zile (4 săptămâni)
Dexametazonă 40 mg/săptămână sub formă de doză redusă pe cale orală sau injecţie intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienții cu vârsta >75 de ani sau cu indicele de masă corporală (IMC) <18,5)

D. Daratumumabum în asociere cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă (regimuri de tratament cu cicluri de 4 săptămâni) pentru tratamentul **pacienților nou diagnosticați și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)**

Etapa de tratament	**Săptămâni**	**Schemă**
Inducție	Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
	Săptămânile 9-16[a]	la interval de două săptămâni (4 doze în total)
Oprire pentru chimioterapie în doză mare și TACS		
Consolidare	Săptămânile 17-24[b]	la interval de două săptămâni (4 doze în total)
Întreținere	Din săptămâna 25 până la progresia bolii[c]	la interval de patru săptămâni

a Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9.
b Săptămâna 17 corespunde cu reluarea tratamentului în urma recuperării după TACS.
c Tratamentul cu DARZALEX poate fi întrerupt pentru pacienții care au obținut o rată negativă a BMR care este menținută timp de 12 luni și care au fost tratați cu tratament de întreținere timp de cel puțin 24 de luni

Bortezomib administrat sub formă de injecție subcutanată (SC) în doză de 1,3 mg/m2 suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile repetate 1-6, de 28 de zile (4 săptămâni).

Lenalidomida administrată pe cale orală în doză de 25 mg pe zi, în zilele 1 - 21 pe durata ciclurilor 1-6. Pentru întreținere (ciclurile 7+), pacienților li s-a administrat lenalidomidă în doză de 10 mg zilnic în zilele 1-28 (continuu) din fiecare ciclu, până la progresia documentată a bolii sau atingerea unei toxicități inacceptabile

Dexametazona trebuie administrată în doză de 40 mg în zilele 1-4 și 9-12 din fiecare ciclu de 28 de zile, în timpul inducției și al consolidării (ciclurile 1-6).

E. Daratumumabum în asociere cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă (regimuri de tratament cu cicluri de 3 săptămâni) pentru tratamentul **pacienților nou diagnosticați și care nu sunt eligibili pentru TACS**

Săptămâni	**Schemă**
Săptămânile 1-6	săptămânal (6 doze în total)
Săptămânile 7-24[a]	la interval de trei săptămâni (6 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 3 săptămâni se administrează în săptămâna 7.
b Prima doză din schema de administrare la interval de 4 săptămâni se administrează în săptămâna 25.

Bortezomib se administrează prin injecție subcutanată, în doză de 1,3 mg/m2 suprafață corporală, de două ori pe săptămână (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile repetate, 1-8, cu durată de 21 de zile (3 săptămâni).

Lenalidomida a fost administrată pe cale orală, în doză de 25 mg, zilnic, în zilele 1-14 în timpul ciclurilor 1-8 și în zilele 1-21 în timpul ciclului 9 și următoarele.

Dexametazona trebuie administrată în doză de 20 mg în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 din fiecare ciclu de 21 de zile din cadrul ciclurilor 1-8. Pentru pacienții cu vârsta >75 de ani sau subponderali (IMC <18,5), dexametazona poate fi administrată în doză de 20 mg în zilele 1, 4, 8 și 11

2. <u>Mielom multiplu recidivant/refractar</u>

A. Daratumumabum în monoterapie sau în asociere cu lenalidomida (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 doua 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

Lenalidomida 25 mg o dată pe zi pe cale orală în zilele 1-21 ale ciclului repetat de 28 de zile (4 săptămâni)

Dexametazonă 40 mg/săptămână sub formă de doză redusă pe cale orală sau injecţie intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienții cu vârsta >75 de ani sau cu indicele de masă corporală (IMC) <18,5)

B. Daratumumabum în asociere cu pomalidomida și dexametazona (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 doua 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

Pomalidomida (4 mg o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1-21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile [4săptămâni]) se administrează împreună cu o doză mică de dexametazonă, administrată pe cale orală sau intravenos, de 40 mg/săptămână (sau o doză redusă de 20 mg/săptămână pentru pacienții cu vârsta >75 ani).

În zilele de administrare a daratumumabum în formă subcutanată, se administrează 20 mg din doza de dexametazonă ca un medicament înaintea administrării, iar restul dozei se administrează în prima zi după administrare. La pacienții tratați cu o doză redusă de dexametazonă, întreaga doză de 20 mg se administrată ca medicament înaintea administrării daratumumabum în formă subcutanată

C. Daratumumabum 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

Bortezomib se administrează prin injecție subcutanată sau perfuzie i.v., în doză de 1,3 mg/m2 de suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile de tratament repetate cu durata de 21 de zile (3 săptămâni), timp de 8 cicluri de tratament în total.
Dexametazona se administrează pe cale orală în doză de 20 mg, în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 ale fiecăruia dintre cele 8 cicluri de bortezomib (80 mg pe săptămână în două din cele trei săptămâni ale ciclului de bortezomib) sau în doză redusă, de 20 mg/săptămână pentru pacienții cu vârsta >75 de ani, cu IMC <18,5, cu diabet zaharat insuficient controlat sau cu intoleranță anterioară la administrarea de steroizi

MIELOM MULTIPLU ASIMPTOMATIC (MMA)

Schema de administrare în monoterapie (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni)
Doza recomandată este de 1800 mg de DARZALEX soluție injectabilă subcutanată administrată pe parcursul a aproximativ 3-5 minute, în conformitate cu următoarea schemă de administrare din tabelul de mai jos

Săptămâni	**Schemă**
Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9-24[a]	la doua săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii sau pe o perioadă maximă de 3 ani[b]	la interval de patru săptămâni

aPrima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9.
bPrima doză din schema de administrare la interval de 4 săptămâni se administrează în săptămâna 25.

AMILOIDOZA CU LANTURI USOARE (AL)
Schema de administrare în asociere cu bortezomib, ciclofosfamidă și dexametazonă (regim deadministrare cu ciclu de 4 săptămâni)[a]

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

a În studiul clinic, daratumumabum 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

Bortezomib (SC; 1,3 mg/m2 de arie a suprafeței corporale), **ciclofosfamidă** (administrată oral sau IV; 300 mg/m2 de arie a suprafeței corporale; doză maximă 500 mg) și **dexametazonă** (administrată oral sau IV; 40 mg sau o doză redusă de 20 mg pentru pacienții cu vârsta >70 ani sau cu un indice de masa corporală [IMC] <18,5 sau cei care au hipervolemie, diabet zaharat insuficient controlat sau intoleranță anterioară la administrarea de steroizi) **au fost administrate săptămânal în zilele 1, 8, 15 și 22** din ciclurile repetate cu durata de 28 de zile [4 săptămâni].

În zilele de administrare a daratumumabum, doza de dexametazonă de 20 mg s-a administrat ca medicament înaintea injecției, iar restul s-a administrat în următoarea zi după administrarea daratumumabum.

Mod administrare

Rate de perfuzare daratumumabum soluție perfuzabilă
După diluare, perfuzia cu daratumumabum trebuie administrată intravenos la rata de perfuzare inițială 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 inițială (prima oră)	Creşteri ale ratei de Perfuzare[a]	Rata maximă de perfuzare
PERFUZIA DIN SĂPTĂMÂNA 1				
Opţiunea 1 (perfuzie în doză unică = 16 mg/kg) săptămâna 1, ziua 1	1.000 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
Opţiunea 2 (perfuzie în doză divizată)				
Săptămâna 1, ziua 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
Săptămâna 1, ziua 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
PERFUZIA DIN SĂPTĂMÂNA 2 (16 mg/kg)[b]	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
PERFUZII ULTERIOARE (începând cu săptămâna 3 - 16 mg/kg)[c]	500 ml	50 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 (RLP).
b Se va utiliza un volum după diluare de 500 ml numai în lipsa oricăror RLP ≥ 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 inițială modificată pentru perfuziile ulterioare (adică începând cu a treia perfuzie) numai în lipsa oricăror RLP ≥ Grad 1 la o rată de perfuzare finală ≥ 100 ml/h a primelor două perfuzii.Altfel, se vor urma instrucţiunile pentru a doua perfuzie

Administrare daratumumabum soluție injectabilă subcutanată

- Injectați 15 ml daratumumabum soluție injectabilă subcutanată în țesutul subcutanat al abdomenului, la o distanță de aprox. 7,5 cm la dreapta sau stânga ombilicului, timp de aproximativ 3-5 minute. Nu injectați daratumumabum soluție injectabilă subcutanată în alte părți ale corpului, deoarece nu există date disponibile în acest scop.
- Locurile de administrare trebuie alternate de la o injecție la alta
- Daratumumabum soluție injectabilă subcutanată nu trebuie niciodată administrată în zone în care pielea este roșie, tumefiată, dureroasă, întărită sau în zone cu țesut cicatrizat
- Pe durata tratamentului cu daratumumabum soluție injectabilă subcutanată, nu administrați altă medicație subcutanat în același loc în care a fost administrat daratumumabum.

Premedicaţie şi medicaţie adjuvantă:

a. Medicație administrată înaintea perfuziei sau injecției subcutanate.

Pentru a reduce riscul reacțiilor legate de perfuzie (RLP) se administrează tuturor pacienților cu 1-3 ore înainte de fiecare perfuzie sau injecție de daratumumabum:

- **Corticosteroid (cu acțiune prelungită sau intermediară)**
  - **Monoterapie:**
    - Metilprednisolon 100 mg sau doza echivalentă, administrat intravenos. După a doua perfuzie sau injecție, doza de corticosteroid poate fi redusă la metilprednisolon 60 mg administrat oral sau intravenos.
  - **Tratament asociat:**
    - Dexametazonă 20 mg, administrată înainte de fiecare perfuzie sau injecție cu daratumumabum.
    - Dexametazona se administrează intravenos înainte de prima perfuzie cu daratumumabum; administrarea orală poate fi avută în vedere înainte de perfuziile ulterioare.
    - Când dexametazona este corticosteroidul specific tratamentului de fond doza de tratament cu dexametazonă va avea rol de premedicație în zilele în care se administrează prefuzia sau injecția cu daratumumabum
    - În zilele de administrare subcutanată cu daratumumabum când pacienţii iau dexametazonă (sau un produs echivalent) ca premedicaţie, nu trebuie administraţi alţi corticosteroizi specifici tratamentului de fond (de exemplu, prednison)
- **Antipiretice** (paracetamol administrat oral între 650 și 1000 mg).
- **Antihistaminice** (difenhidramină între 25 și 50 mg sau echivalent, cu administrare orală sau intravenoasă).
- **Inhibitorul de leucotriene** (montelukast oral de 10 mg sau echivalent) este recomandat în ziua 1a ciclului 1 pentru pacienții cu mielom multiplu asimptomatic înainte de fiecare administrare de daratumumabum soluție injectabilă subcutanată.

b. Medicație administrată după perfuzie sau injecție subcutanată.

Medicația administrată după perfuzie sau injecție are rolul de a reduce riscul reacțiilor întârziate legate de perfuzie (RLP)și se administrează astfel:

Monoterapie:

În prima și a doua zi după toate perfuziile sau injecțiile, trebuie să se administreze pacienților corticosteroizi pe cale orală (20 mg metilprednisolon sau doza echivalentă a unui corticosteroid cu acțiune 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 sau injecția cu daratummab

Totuși, dacă în prima zi după perfuzia sau injecția cu daratumumabum se administează un corticosteroid specific tratamentului de fond (de exemplu,dexametazona), există posibilitatea ca alte medicații administrate după perfuzie să nu mai fie necesare

Dacă pacientul nu suferă RLP majore după primele trei injecții subcutanate, administrarea corticosteroizilor post-injecție (excluzând corticosteroizii specifici tratamenului de fond) poate fi întreruptă

La pacienții cu antecedente de boală pulmonară obstructivă cronică, trebuie luată în considerare utilizarea unor medicații post-perfuzie, inclusiv bronhodilatatoare cu durată scurtă și lungă de acțiune, precum și corticosteroizi inhalatori. După primele patru perfuzii sau injecții, 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 daratumumabum.
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 daratumumabum, doza trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema de administrare trebuie modificată în consecinţă, menţinându-se intervalul de tratament.

V. ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII.

A. Reacțiile legate de perfuzie (RLP)
a) concentrat pentru soluție perfuzabilă

- raportate la aproximativ jumătate din toți pacienții tratați cu daratumumabum; majoritatea RLP au apărut la prima perfuzie; unele sunt severe: bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială, edem laringian și edem pulmonar.
- pacienții trebuie monitorizați pe întreaga durată a perfuziei și în perioada postperfuzie.
- abordarea terapeutică a reacțiilor legate de perfuzie:
  - înaintea perfuziei cu daratumumabum se va administra medicație pentru reducerea riscului de RLP.
  - în cazul apariției RLP de orice grad, perfuzia cu daratumumabum se va întrerupe imediat și se vor trata simptomele.
- managementul RLP poate necesita reducerea suplimentară a ratei de perfuzare sau întreruperea tratamentului cu daratumumabum, după cum este prezentat mai jos:
  - **Grad 1-2** (ușoare până la moderate): După ce simptomele reacției 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, creșterea 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 reacției dispar, se poate avea în vedere reluarea perfuziei la maximum jumătate din rata la care a avut loc reacția. Dacă pacientul nu prezintă

simptome suplimentare, creșterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate. Procedura de mai sus se va repeta în cazul reapariției simptomelor de Grad 3. Administrarea daratumumabum se va întrerupe permanent la a treia apariție a unei reacții legate de perfuzie de Grad 3 sau mai mare.

- **Gradul 4** (cu potențial letal): Tratamentul cu daratumumabum se va întrerupe definitiv.

b) soluție injectabilă subcutanată

- Majoritatea RLP s-au produs după prima injecție și au fost de gradul 1-2. RLP la injecții ulterioare s-au constatat la mai puțin de 1% dintre pacienți
- Perioada mediană până la producerea RLP după administrarea injecției cu daratumumabum a fost de 3,7 ore (interval cuprins între 0,15 și 83 ore).
- Semnele și simptomele de RLP pot include simptome respiratorii, precum congestie nazală, tuse, iritație faringiană, rinită alergică, respirație șuierată și pirexie, disconfort toracic, prurit, frisoane, vărsături, greață și hipotensiune arterială. Au apărut și unele reacții severe, inclusiv bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială și tahicardie
- Înaintea tratamentului, pacienților trebuie să li se administreze antihistaminice, antipiretice și corticosteroizi și să li se ofere monitorizare și consiliere privind RLP, în special în timpul și după prima și a doua injecție. Pentru pacienții cu mielom multiplu asimptomatic, trebuie luată în considerare premedicația cu inhibitori de leucotriene în ziua 1 a ciclului 1.
- Dacă apare o reacție anafilactică sau cu potențial letal (Gradul 4), trebuie inițiată imediat procedura adecvată de resuscitare de urgenţă. Tratamentul cu daratumumabum trebuie întrerupt imediat și definitive

Pentru a reduce riscul de RLP întârziate, tuturor pacienților trebuie să li se administreze corticosteroizi pe cale orală după injecția cu daratumumabum.

B. Neutropenia/Trombocitopenia

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

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

Legarea daratumumabumului 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 daratumumabum.

Daratumumabum 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 daratumumabum.

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

Daratumumabum 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 daratumumabum.

F. Sarcina

Daratumumabum 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 cunoaște efectul daratumumabum asupra nou-născuţilor/sugarilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe tratamentul cu daratumumabum ţinând cont de beneficiul alăptării pentru copil şi de beneficiul tratamentului pentru mamă.

VI. 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**

VII. CONTRAINDICATII

- Hipersensibilitate la substanţa(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienţi.
- Contraindicații conform RCP ciclofosfamidă (în cazul indicației AL):
  - hipersensibilitate la ciclofosfamidă, la oricare dintre metaboliții săi sau la oricare dintre excipienții enumerați
  - infecții acute
  - aplazie medulară sau depresie medulară anterioară tratamentului
  - infecție a tractului urinar
  - toxicitate urotelială acută din cauza chimioterapiei citotoxice sau din cauza radioterapiei
  - obstrucție a debitului urinar
  - Sarcină
  - Alăptare
  - Persoane asiatice cu genotip ALDH2 mutant, deoarece la acești pacienți nu a fost stabilit un raport pozitiv între beneficiu și risc

- Contraindicații legate de administrarea tratamentului cu bortezomib:
- Infiltrat pulmonar acut difuz şi pericardită.

VIII. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

Mielom Multiplu
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	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein 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 protein 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 protein 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.

Amiloidoza cu lanțuri ușoare (AL)
Se utilizează criteriile de evaluare a răspunsului la tratament, conform ***Protocol de diagnostic și tratament al amiloidozei sistemice tip lanț ușor (AL)***

<u>Monitorizarea răspunsului la tratament</u>:

- La 2 luni (după 2 cicluri): scăderea dFLC >50%
- După 4-6 cicluri sau în Z100 post autotransplant: scăderea dFLC < 40 mg/l

Evaluarea pacienţilor lunar în primul an şi atâta timp cât sunt în tratament. EFPP şi dozare FLC lunar (la 2 luni).

Pentru evaluarea răspunsului de organ, sunt urmăriţi următorii parametrii, de obicei la intervale de 3 luni:

- Troponina, NTproBNP
- Creatinina, Proteinuria/24 ore
- Teste hepatice
- ECG, Ecocardiografie

<u>Criterii validate pentru evaluarea raspusului precoce (la 3 și 6 luni de tratament)</u>:

1. Răspuns hematologic:

- Răspuns complet (CR): imunofixare proteine serice şi urinare negative + lanţuri uşoare libere (FLC) normale
- Very Good Parţial Response (VGPR): dFLC < 40 mg /dl
- Răspuns parţial (PR); scăderea dFLC cu peste 50%
- Low dFLC response: dFLC < 10 mg/L

2. **Răspuns cardiac**: scăderea NTproBNP cu >30% şi cu > 300 ng/L
3. Răspuns renal: reducerea proteinuriei cu > 30% (urina / 24 ore)
4. Răspuns pe afectarea hepatică: reducerea fosfatazei alcaline cu >50% şi / sau reducerea diametrului hepatic cu peste 2 cm
5. Răspuns pe afectarea neurologică: îmbunătăţirea vitezelor de conducere (EMG)

IX. PRESCRIPTORI:
Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau după caz, specialişti în oncologie medicală cu avizul medicului hematolog.”