

DELIBERAZIONE DEL COMMISSARIO STRAORDINARIO

N° 177 DEL 23 ottobre 2019

Oggetto: Procedura negoziata per l'affidamento ex art. 63 comma 2, lett. c del D.Lgs. n.50-2016 e smi. per la fornitura del farmaco "DARZALEX" e presa d'atto dell'accesso al Fondo AIFA 8% con spesa a rimborso

IL DIRETTORE U.O.C. PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

A conclusione di specifica istruttoria, descritta nella narrazione che segue, si rappresenta che ricorrono i presupposti finalizzati all'adozione del presente provvedimento, ai sensi dell'art. 2 della Legge n. 241/1990 e s.m.i.

PREMESSO

- che in data 17/09/2019 il Direttore della Farmacia Ospedaliera, Dott.ssa Anna Dello Stritto, ha trasmesso (allegato n.1) alla U.O.C. Provveditorato – Economato la documentazione concernente la *"...richiesta di accesso al fondo AIFA 5%..."* per la fornitura del farmaco DARZALEX (Daratumumab) da destinare alla U.O.C. di Ematologia ad indirizzo Oncologico, e ciò per consentire il trattamento di un singolo paziente;
- che questa U.O.C., avendo verificato l'inclusione di detto farmaco nella gara quadriennale "Farmaci ed Emoderivati" – VI Appalto Specifico, aggiudicata dalla So.re.sa. Spa. (Determina n.12 del 25 gennaio 2018) alla Ditta JANSSEN – CILAG Spa., ha informato (Prot. gen. n.26120 del 04/10/2019 - allegato n.2) la succitata Farmacia; tanto anche al fine di verificare la disponibilità della precitata Società all'adesione aziendale;
- che in data 09/10/2019 la Farmacia Ospedaliera, nel prendere atto della circostanza sopra esplicitata, ha fornito (Prot. gen. 26495 – allegato n.3) alla scrivente le seguenti ed ulteriori precisazioni:
 - a) le quantità inserite nella gara centralizzata *"... sono relative ad una raccolta di fabbisogni per una patologia diversa rispetto a quella richiesta dall'UOC di Oncoematologia ..."* per il trattamento di una singola paziente;
 - b) l'AIFA - relativamente al trattamento farmacologico in questione - ha autorizzato l'accesso al fondo 5%, con previsione del rimborso della spesa sostenuta;
 - c) le quantità necessarie *"... per il completo trattamento..."*, pari a n.16 somministrazioni, indicando anche l'ammontare della spesa a farsi, pari a complessivi € 52.371,264 Iva inclusa al 10%;

RILEVATO

- che in data 10/10/2019 è stata interpellata (Prot. gen. n. 26611/2019 – allegato n. 4) la Ditta JANSSEN – CILAG Spa., richiedendole di presentare, con la massima urgenza, offerta per la fornitura sotto dettagliata:

Descrizione prodotto	Quantità	Costo unitario
DARZALEX f 20 ml (400 mg) -	16 fiale	€ 1.700,37
DARZALEX f. 50ml (100 mg)	48 fiale	€ 425,09

- che con la medesima richiesta sono state altresì comunicate alla suddetta Società le condizioni della fornitura in parola, ivi riportate e qui espressamente richiamate e trascritte;

- che in data 14/10/2019, la Ditta JANSSEN – CILAG Spa., all'uopo sollecitata da questa U.O.C. (mail certificata del 14/10/2019 (allegato n.5), ha fatto pervenire la propria offerta unitamente alla documentazione tecnica di pertinenza;

- che la stessa U.O.C., al fine di assicurare la regolarità dell'istruttoria, con nota Prot. gen. n. 27222 del 16/10/2019 (allegato n.6) ha trasmesso al Direttore della Farmacia Ospedaliera la summenzionata offerta;

- che il Direttore della Farmacia Ospedaliera (Prot. gen. n.27409 del 18/10/2019 allegato n.7) ha dichiarato che la conformità dell'offerta, oltreché la coincidenza dei prezzi proposti in sede di offerta con quelli "...presenti in So.re.sa.";

DATO ATTO che la So.re.sa. Spa. , con determina n. 12 del 25 gennaio 2018 , a seguito dell'espletamento di una gara centralizzata, tra l'altro ha aggiudicato alla Ditta JANSSEN – CILAG Spa. la fornitura quadriennale del farmaco DARZALEX;

-che il Direttore della Farmacia Ospedaliera ha precisato le quantità inserite nella gara centralizzata "... sono relative ad una raccolta di fabbisogni per una patologia diversa rispetto a quella richiesta dall'UOC di Oncoematologia", involgente il trattamento di una singola paziente;

CONSIDERATO

- che, a seguito della richiesta proposta dal Direttore della UOC di Ematologia ad indirizzo Oncologico, Dott. Ferdinando Frigeri, l'AIFA ha autorizzato l'accesso al fondo 5% ex lege n. 326/2003, " ... per 6 mesi di terapia" (mail certificata del 09/09/2019 – acclusa all'allegato n.1) con previsione del rimborso di spesa sostenuta;

- che il Direttore della Farmacia Ospedaliera ha segnalato alla UOC Provveditorato detta circostanza (allegati nn.1 e 2) , precisando, attesa la motivazione esposta in premessa, qui richiamata e trascritta, la necessità di approvvigionarsi in autonomia;

- che, nel caso di specie, trattasi di una patologia rara, per la quale non sono previste alternative terapeutiche, come viene in evidenza dalla disamina della richiesta proposta dal Direttore del Reparto di Oncoematologia di quest'Azienda (allegato n.1) ;

- che ricorre l'urgenza di approvvigionarsi, stante l'esigenza indifferibile di eseguire il trattamento terapeutico in parola;

RITENUTO, attese le motivazioni espresse in premessa e qui richiamate e trascritte, di procedere come sotto specificato:

- prendere atto che, previa richiesta proposta dal Direttore della UOC di Ematologia ad indirizzo Oncologico, Dott. Ferdinando Frigeri, l'AIFA ha autorizzato l'accesso al fondo 5% ex lege n. 326/2003, " ... per 6 mesi di terapia" (mail certificata del 09/09/2019 – acclusa all'allegato n.1)

con previsione del rimborso di spesa sostenuta per l'acquisto del farmaco "DARZALEX – flacone da 20 ml e flacone da 5 ml";

- procedere all'acquisto del farmaco di cui trattasi ex art. 63 comma 2, lett. c) del D.Lgs. n.50/2016 e smi. presso la Ditta JANSSEN – CILAG Spa. per l'importo complessivo di €, come di seguito specificato:

Descrizione prodotto	Quantità	Costo unitario
DARZALEX f 20 ml (400 mg) -	16 fiale	€ 1.700,37
DARZALEX f. 50ml (100 mg)	48 fiale	€ 425,09

- imputare il costo derivante dalla fornitura sopra indicata sul conto n. 501010101 del bilancio di esercizio di competenza, con la precisazione che l'intera spesa sarà oggetto di rimborso da parte dell'AIFA;

VISTI

- l'art. 63, comma 2, lett. c. del D.Lgs. n.50/2016 e smi.;
- l'art. 48 della Legge n. 326/2003;
- la nota A.I.F.A. del 18/07/2019, recante tra l'altro precisazione sulla titolarità dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco in questione;

ESAMINATI tutti gli atti innanzi richiamati e allegati alla presente;

Attestata la legittimità della presente proposta di deliberazione, che è conforme alla vigente normativa in materia;

PROPONE

I DI PRENDERE ATTO che, previa richiesta proposta dal Direttore della UOC di Ematologia ad indirizzo Oncologico, Dott. Ferdinando Frigeri, l'AIFA ha autorizzato l'accesso al fondo 5% ex lege n. 326/2003, " ... per 6 mesi di terapia" (mail certificata del 09/09/2019 – acclusa all'allegato n.1) con previsione del rimborso di spesa sostenuta per l'acquisto del farmaco "DARZALEX – flacone da 20 ml e flacone da 5 m ";

-II DI PROCEDERE all'acquisto del farmaco di cui trattasi ex art. 63 comma 2, lett. c) del D.Lgs. n.50/2016 e smi, presso la Ditta JANSSEN – CILAG Spa. per l'importo complessivo di € 47.610,24 Iva esclusa al 10% come di seguito specificato:

Descrizione prodotto	Quantità	Costo unitario
DARZALEX f 20 ml (400 mg) -	16 fiale	€ 1.700,37
DARZALEX f. 50ml (100 mg)	48 fiale	€ 425,09

III - DI IMPUTARE il costo derivante dalla fornitura sopra indicata, pari ad € 52.371,264 Iva inclusa al 10% , sul conto n. 501010101 del bilancio di esercizio di competenza, con la precisazione che l'intera spesa sarà oggetto di rimborso da parte dell'AIFA;

IV - DI PREVEDERE nel contratto la clausola di recesso, ex artt. 92 e 100 del D.Lgs. 159/2011 e smi., qualora vengano accertati elementi relativi a tentativo di infiltrazione mafiosa;

V - DI NOMINARE Direttore dell'esecuzione del contratto, derivante dall'acquisizione in parola, la Dott.ssa Anna Dello Stritto, Direttore della Farmacia Ospedaliera;

VI - DI NOTIFICARE il presente provvedimento alla Ditta JANSSEN – CILAG Spa.;

VII - DI TRASMETTERE copia del presente atto, ai sensi di legge, al Collegio Sindacale, alla UOC proponente, oltreché ai Direttori delle UU.OO.CC. Gestione Economico – Finanziaria, Ematologia ad indirizzo Oncologico, Farmacia Ospedaliera per gli adempimenti di rispettiva competenza;

IL DIRIGENTE AMMINISTRATIVO

Dott.ssa Teresa Capobianco

**IL DIRETTORE UOC
PROVVEDITORATO – ECONOMATO**

Dott.ssa Antonietta Costantini

Vista la suesposta proposta di deliberazione, si esprime parere favorevole

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

avv. Carmine Mariano

nominato con D.G.R.C. n. 393 del 06/08/2019

insediatosi nelle funzioni in data 12/08/2019, giusta deliberazione CS n°1 del 12/08/2019

Vista la proposta di deliberazione che precede, a firma del Direttore U.O.C. Provveditorato Economato Acquisito il parere favorevole del Sub Commissario Amministrativo e del Sub Commissario Sanitario sotto riportati:

Sub Commissario Amministrativo Gaetano Gubitosa

Sub Commissario Sanitario

Dott.ssa Antonietta Siciliano



DELIBERA

I - DI PRENDERE ATTO che, previa richiesta proposta dal Direttore della UOC di Ematologia ad indirizzo Oncologico, Dott. Ferdinando Frigeri, l'AIFA ha autorizzato l'accesso al fondo 5% ex lege n. 326/2003, " ... per 6 mesi di terapia" (mail certificata del 09/09/2019 - acclusa all'allegato n.1) con previsione del rimborso di spesa sostenuta per l'acquisto del farmaco "DARZALEX - flacone da 20 ml e flacone da 5 m ";

II - DI PROCEDERE all'acquisto del farmaco di cui trattasi ex art. 63 comma 2, lett. c) del D.Lgs. n.50/2016 e smi. presso la Ditta JANSSEN - CILAG Spa. per l'importo complessivo di € 47.610,24 Iva esclusa al 10%, come di seguito specificato:

Descrizione prodotto	Quantità	Costo unitario
DARZALEX f 20 ml (400 mg) -	16 fiale	€ 1.700,37
DARZALEX f. 50ml (100 mg)	48 fiale	€ 425,09

III - DI IMPUTARE il costo derivante dalla fornitura sopra indicata, pari ad € 52.371,264 Iva inclusa al 10%, sul conto n. 501010101 del bilancio di esercizio di competenza, con la precisazione che l'intera spesa sarà oggetto di rimborso da parte dell'AIFA;

IV - DI PREVEDERE nel contratto la clausola di recesso, ex artt. 92 e 100 del D.Lgs. 159/2011 e smi., qualora vengano accertati elementi relativi a tentativo di infiltrazione mafiosa;

V - DI NOMINARE Direttore dell'esecuzione del contratto, derivante dall'acquisizione in parola, la Dott.ssa Anna Dello Stritto, Direttore della Farmacia Ospedaliera;

VI - DI NOTIFICARE il presente provvedimento alla Ditta JANSSEN - CILAG Spa.;

VII - DI TRASMETTERE copia del presente atto, ai sensi di legge, al Collegio Sindacale, alla UOC proponente, oltreché ai Direttori delle UU.OO.CC. Gestione Economico - Finanziaria, Ematologia ad indirizzo Oncologico, Farmacia Ospedaliera per gli adempimenti di rispettiva competenza.

Il Commissario Straordinario

Avv. Carmine Mariano

U.O.C. Farmacia

Caserta, 17/09/2019

**Al Direttore U.O.C.
Provveditorato ed Economato**

Oggetto: Richiesta di Accesso al Fondo AIFA 5% farmaco Darzalex (Daratumumab).

Si trasmette, in allegato, la documentazione per la richiesta di accesso al fondo AIFA 5% (legge n°326/2003) del Direttore della U.O.C. Ematologia ad Indirizzo Oncologico relativa al farmaco Darzalex (Daratumumab).

In particolare si allega:

- Richiesta di Accesso al Fondo AIFA 5% firmata dal dr. Ferdinando Frigeri.
- Richiesta Preventivo Fondo AIFA 5% firmata dalla scrivente.
- Mail di AIFA (Isabella Pantaleone – Area Pre-Autorizzazione) ad oggetto “Comunicazione per Richiesta accesso al Fondo 5% pz. G. C. (ID 1229)” del 09/09/2019.

Tanto al fine di consentirvi l'adozione dei provvedimenti di competenza.

**Direttore U.O.C. Farmacia
Dott.ssa Anna Dello Stritto**

Anna Dello Stritto

*Tenere prot zone
belle bene*

AD

ricevute il fondo es/re/valle

08/10/2019

In attesa del giudizio
de più delle F.O. in
cui occorre approvare
in S. U. S. - Motte
Punti rischi / Anale
della Società.

Poi - estere

- eccesso contributo AI / C

AC AM

08/10/2019

2 milioni di S / C / F / C

sulle F.O. Pot per S. U. S. / C / F / C
procediamo all'acquisto

In U. S. U. S. -

Supremo telefonico =

cemento a
protezione,

di valle

per per Informare
serie.

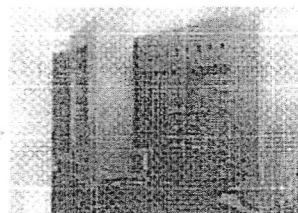
AC / C / F / C



Azienda Ospedaliera di Caserta

"Sant'Anna e San Sebastiano"

di rilievo nazionale e di alta specializzazione



Via Palasciano - 81100 Caserta (CE) centralino: telefono. 0823 231111

Direttore Generale

Dott. Mario Nicola Vittorio FERRANTE

e-mail: direzione generale@ospedalecasertapec.it - direzione generale@ospedalecaserta.it

Medico referente della struttura che prenderà in carico il paziente:

(Indicare il medico referente solo se diverso dal richiedente, recapito telefonico e mail)

Struttura di appartenenza del medico:

(Indicare la struttura di appartenenza, indirizzo e mail)

Responsabile Farmacia:

Dott.ssa Anna Dello Stritto

Telefono: 0823 232174

E-mail: farmacia@ospedale.caserta.it

Iniziali del paziente: G.C., data di nascita: 24/09/61

Denominazione del medicinale e confezione/i impiegata/e: Darzalex, flacone da 20 ml e flacone da 5 ml

Posologia del trattamento autorizzato: 16 mg/Kg (700 mg totali - paziente di 44 Kg) con cadenza settimanale per le prime 8 somministrazioni, seguite poi con cadenza quindicinale per altre 8 somministrazioni e poi con cadenza mensile

Durata del trattamento autorizzato: 6 mesi

Costo per confezione:

Confezione da 20 ml - Imponibile: € 1.884,06

Confezione da 5 ml Imponibile: € 471,01

n° di unità posologiche complessivo per il trattamento autorizzato:

16 flaconi da 20 ml + 48 flaconi da 5 ml (16 somministrazioni per 6 mesi di trattamento)

Costo complessivo del trattamento autorizzato:

Imponibile: € 52.753,44

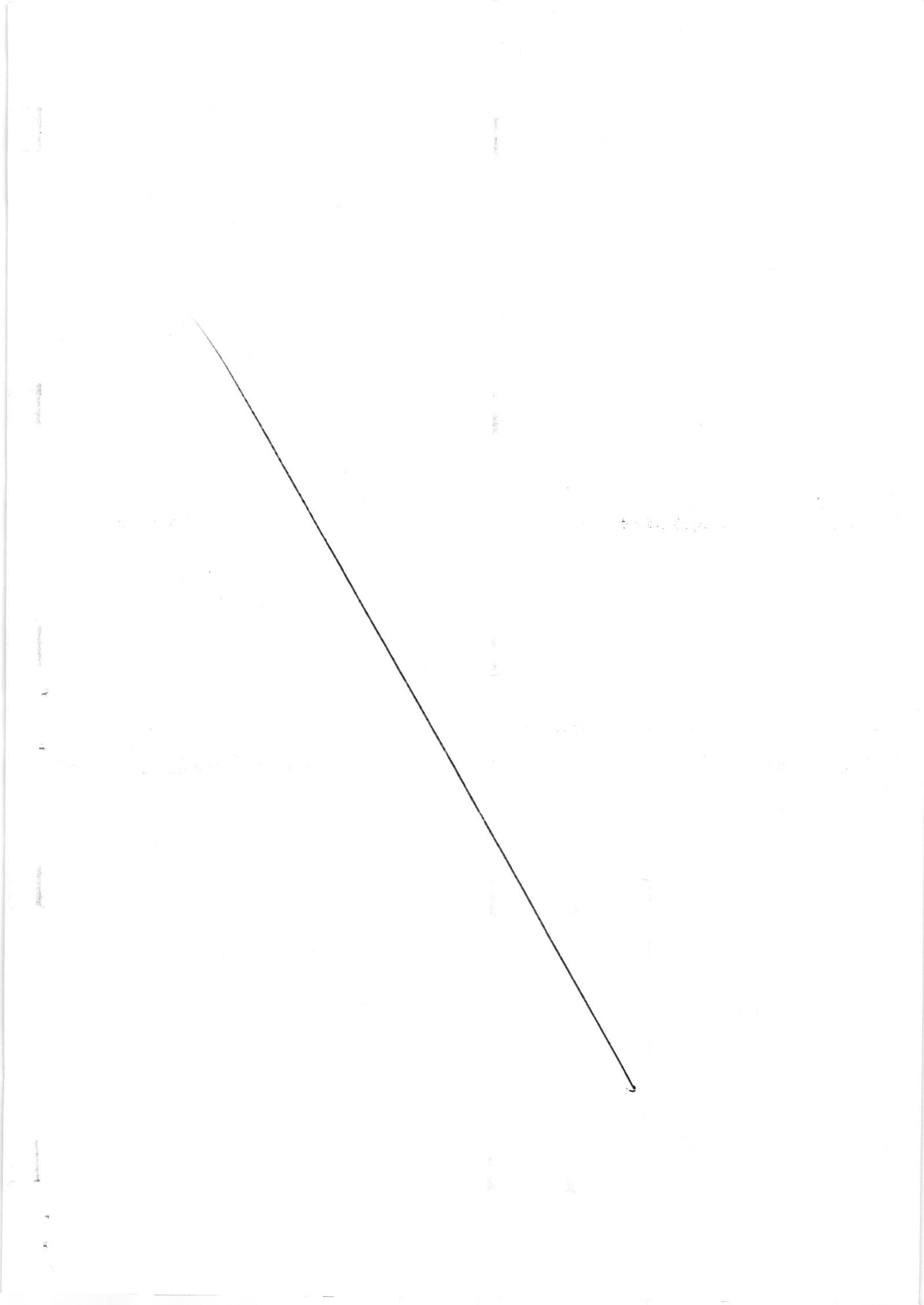
N.B. Al fine di garantire la sostenibilità del fondo 5% e semplificare le procedure di rimborso, in considerazione della potenziale successiva detraibilità dell'IVA, a partire dalle richieste autorizzate nel mese di giugno, AIFA rimborserà in fase iniziale soltanto la quota imponibile del farmaco, mentre l'eventuale IVA indetraibile sarà rimborsata in fase successiva, solo a verifica dell'effettiva indetraibilità.

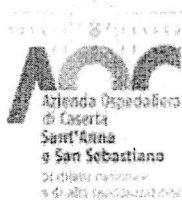
A.O.R.N.
Sant'Anna e San Sebastiano
CASERTA

Direttore U.O.C. Farmacia

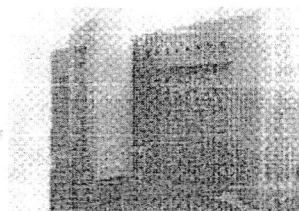
Dott.ssa Anna Dello Stritto

15-07-19





**Azienda Ospedaliera
di Caserta**
"Sant'Anna e San Sebastiano"
di rilievo nazionale e di alta specializzazione



Via Palasciano - 81100 Caserta (CE) centralino: telefono: 0823 231111

Direttore Generale

Dott. Mario Nicola Vittorio FERRANTE

e-mail: direzionegenerale@ospedalecasertapec.it - direzionegenerale@ospedalecaserta.it

RICHIESTA PREVENTIVO FONDO AIFA 5% (Legge n.326/2003)

Il modulo dovrà essere compilato su carta intestata da parte della Farmacia della struttura in cui viene trattato il paziente e inviato alla casella postale 648.fondo5@aifa.gov.it per tutte le richieste pervenute **a partire dal 01/06/2019**.

OGGETTO: Preventivo [Darzalex]

Medico richiedente:

Dott. Ferdinando Frigeri

Telefono: 0823 232192

E-mail: ferdinando.frigeri@aorncaserta.it

Struttura di appartenenza del medico richiedente:

UOC Ematologia a Indirizzo Oncologico

AORN "Sant'Anna e San Sebastiano"

Via F. Palasciano

81100 Caserta

E-mail: ferdinando.frigeri@aorncaserta.it

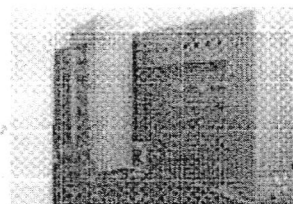
Indicare se si tratta di

Richiesta di accesso al fondo ☒

Richiesta di rinnovo di accesso al fondo ☐



**Azienda Ospedaliera
di Caserta**
"Sant'Anna e San Sebastiano"
di rilievo nazionale e di alta specializzazione



Via Palasciano – 81100 Caserta (CE) centralino: telefono: 0823 231111

Direttore Generale

Dott. Mario Nicola Vittorio FERRANTE

e-mail: direzioneegenerale@ospedalecasertapec.it – direzioneegenerale@ospedalecaserta.it

RICHIESTA ACCESSO AL FONDO AIFA 5% (Legge n.326/2003)

(aggiornato al 10/07/2019)

Il presente modulo è obbligatorio e deve essere compilato in ogni sua parte. Non saranno prese in considerazione richieste pervenute con modalità differente. Il modello deve essere inviato sia in formato PDF datato e firmato dal richiedente, sia in formato Word. Si prega di compilare il modulo esclusivamente in formato elettronico.

Indicare se si tratta di

Richiesta di accesso al fondo ☒ X

Richiesta di rinnovo di accesso al fondo ☐

Medicinale

Daratumumab (Darzalex)

Indicazione terapeutica per la quale si richiede il finanziamento:

Amiloidosi AL (IgGK) con interessamento renale e cardiaco

Medico richiedente:

Dott. Ferdinando Frigeri

Telefono: 0823 232192

E-mail: ferdinando.frigeri@aorncaserta.it

Struttura di appartenenza:

UOC Ematologia a Indirizzo Oncologico

AORN "Sant'Anna e San Sebastiano"

Via F. Palasciano

81100 Caserta

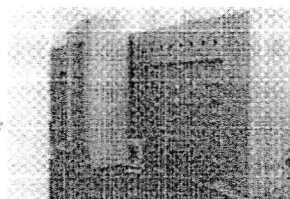
E-mail: ferdinando.frigeri@aorncaserta.it



Azienda Ospedaliera di Caserta

"Sant'Anna e San Sebastiano"

di rilievo nazionale e di alta specializzazione



Via Palasciano – 81100 Caserta (CE) centralino: telefono: 0823 231111

Direttore Generale

Dott. Mario Nicola Vittorio FERRANTE

e-mail: direzionegenerale@ospedalecasertapec.it – direzionegenerale@ospedalecaserta.it

Razionale a supporto del trattamento proposto

Richiesta motivata dall'assenza di alternativa terapeutica in una malattia rara come l'Amiloidosi che è risultata refrattaria a tutti i trattamenti in indicazione (incluso quelli previsti con l'estensione secondo la legge 648). I dati della letteratura scientifica (che si allegano in copia alla presente richiesta) hanno dimostrato un'efficacia della terapia con il Daratumumab (utilizzato come agente singolo) in pazienti affetti da amiloidosi anche se fortemente pretrattati (come il caso in questione)

Eleggibilità in studi clinici in corso nell'indicazione richiesta

Non sono presenti studi clinici attivi per la patologia in essere

Disponibilità dell'Azienda farmaceutica a fornire il medicinale ai sensi del D.M. 7 settembre 2017

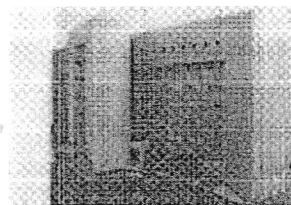
L'Azienda non ha dato disponibilità alla fornitura del medicinale ai sensi del D.M. 7 settembre 2017, sia nell'ambito di un programma di uso compassionevole, sia per uso nominale.

Disponibilità di alternative terapeutiche autorizzate per la medesima indicazione

Non sono presenti alternative terapeutiche in quanto sono già stati effettuati tutti i trattamenti prescrittibili, incluso la Pomalidomide per la quale è prevista indicazione secondo la legge 648



**Azienda Ospedaliera
di Caserta**
"Sant'Anna e San Sebastiano"
di rilievo nazionale e di alta specializzazione



Via Palasciano – 81100 Caserta (CE) centralino: telefono: 0823 231111

Direttore Generale

Dott. Mario Nicola Vittorio FERRANTE

e-mail: direzione generale@ospedalecasertapec.it – direzione generale@ospedalecaserta.it

Relazione clinica del paziente G.C., data di nascita 24/09/61

Luglio 2017 → Diagnosi c/o IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia di amiloidosi AL (IgGK) con interessamento renale e cardiaco. Tale diagnosi è stata ottenuta mediante la ricerca di sostanza amiloide su aspirato di grasso periombellicale (dopo colorazione con rosso Congo ed osservazione in luce polarizzata ha dato esito positivo) e su biopsia renale (L'analisi immunoistochimica ultrastrutturale ha mostrato depositi di materiale fibrillare riferibile ad amiloide, immunoreattivo con un anticorpo monoclonale anti-catene leggere K e negative le immunoreazioni anti-catene leggere Lambda e anti-SAA).

22/09/2017 → **inizio terapia dialitica (tuttora in corso)**

Settembre-Dicembre 2017 → **terapia di I linea** con Bortezomib e Desametasone (terapia mal tollerata per la comparsa di stato ansioso e disestesie agli arti inferiori) → **Assenza di risposta** (valutazione effettuata c/o IRCCS San Matteo di Pavia a Dicembre 2017)

Gennaio-Agosto 2018 → **Terapia di II linea** con Lenalidomide e Desametasone per un totale di 5 cicli con elevata tossicità ematologica (Neutropenia G3) ed extraematologica (infezioni polmonari, versamento pleurico, disgeusia, stomatite e ritenzione idrica) che non ha consentito il rispetto del "timing" delle somministrazioni. Al controllo eseguito c/o IRCCS San Matteo di Pavia ad Agosto 2018 → **Malattia stabile (Quadro ematologico stazionario)**

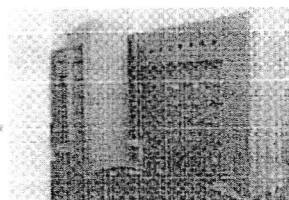
Settembre 2018-Marzo 2019 → **Terapia di III linea** con Pomalidomide (inizialmente alla dose di 4 mg/die e successivamente per la tossicità a 2 mg/die) e Desametasone per un totale di 4 cicli.

Nel marzo 2019 → riscontro di versamento pleurico sinistro occupante circa i 2/3 dello spazio polmonare, e stata effettuata una toracentesi e successivamente, causa il ripresentarsi del versamento, e stata istituita terapia con prednisone 50 mg, con scarso beneficio. Sono state seguite altre due toracentesi. L'esame chimico-fisico del liquido pleurico ha mostrato elevate concentrazioni di proteine (circa 1 g/dL). Una TC del torace ha mostrato discreto versamento pleurico, ridotta distensione del lobo inferiore sinistro con aree di consolidamento parenchimale e nei segmenti basali lobo superiore sinistro in assenza di patologia pleuropolmonare. Erano presenti dispnea (NYHA III), tosse, prurito e sensazione di debolezza agli arti inferiori.

Maggio 2019 → rivalutazione ematologica eseguita c/o IRCCS San Matteo di Pavia dopo 4 cicli di Pomalidomide e Desametasone mostrava un **quadro di non risposta al trattamento** in quanto le catene leggere libere K circolanti sono aumentate (85.2 → 265 → 270 → 280 → 321 → 467 mg/L e dFLC 57 → 158 → 150 → 129 → 151 → 262 mg/L) con rapporto K/L che permane superiore al limite di riferimento (2.99 → 2.48 → 1.8 → 1.85 → 1.88 → 2.27). La fosfatasi alcalina permane nella norma, il BNP (830 → 2835 → 4520 → 4844 → 4949 → 6891 ng/L) e la troponina I (191 → 356 ng/L; riferimento: <47 ng/L) sono aumentati, ma la loro concentrazione può essere influenzata dall'insufficienza renale terminale e dal trattamento con pomalidomide. La SAA (642 → 582 → 369 → 328 → 121 → 79.8; -mg/L; riferimento <6.4 mg/L), e la proteina C reattiva (5.46 → 10.79 → 6.62 → 7.12 → 4.08 → 2.60 mg/dL; riferimento: <0.5 mg/L) sono diminuiti, ma permangono superiori al limite di riferimento. Il VEGF è aumentato (3743 → 2835 → 1695 → 949.4 → 1081 → 3144.6 pg/mL).



**Azienda Ospedaliera
di Caserta**
"Sant'Anna e San Sebastiano"
di rilievo nazionale e di alta specializzazione



Via Palasciano - 81100 Caserta (CE) centralino: telefono: 0823 231111

Direttore Generale

Dott. Mario Nicola Vittorio FERRANTE

e-mail: direzione generale@ospedalecasertapec.it - direzione generale@ospedalecaserta.it

Piano Terapeutico

Il Daratumumab sarà somministrato come agente singolo per via endovenosa alla dose standard di 16 mg/Kg diluito in 500 ml di soluzione fisiologica con cadenza:

- settimanale per le prime 8 dosi
- quindicinale per le successive 8 dosi
- mensile successivamente

La durata dell'infusione sarà (come da protocollo standard) di 8 ore per la prima somministrazione e successivamente di 4 ore in assenza di effetti collaterali

Il farmaco (come da protocollo standard) sarà premedicato con acetaminofene (650 mg), difenidramina (50 mg) e desametasone (20 mg il primo ciclo, scalato progressivamente nei cicli successivi in assenza di reazioni)

Presa in carico del paziente

Il paziente verrà preso in carico e quindi trattato presso una struttura differente da quella di appartenenza del medico richiedente

Si ☐ No ☒

Motivazione:

Se si indicare:

Medico referente della struttura che prenderà in carico il paziente:

Struttura di appartenenza:

(Indicare la struttura di appartenenza, indirizzo, recapiti telefonici e mail)

Allegati:

Blood 2016; 128: 1987-1989

Blood 2017; 130: 900-902

British Journal of Hematology 2019; 185: 342-344

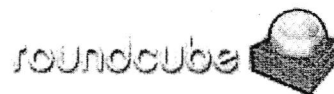
Leukemia & Lymphoma 2019; 60: 295-301

Caserta 15/07/2019

AORN Sant'Anna e San Sebastiano
Caserta
Dott. Ferdinando Frigeri
Direttore UOC Oncoematologia
Numero OM: NA22042

Dott. Ferdinando Frigeri

Oggetto **Comunicazione per Richiesta accesso al Fondo 5% pz. G.C. (ID 1229)**



Mittente 648.fondo5 <648.fondo5@aifa.gov.it>
Destinatario <ferdinando.frigeri@aorncaserta.it>
Cc 648.fondo5 <648.fondo5@aifa.gov.it>
Data 2019-09-09 14:35

Gentile dott. Frigerio,

In merito alla richiesta di accesso al fondo 5% per il trattamento con il medicinale Duratumumab per il paziente G.C., nato il 24/09/1961, si comunica che il Segretariato dell'Area Pre-Autorizzazione dell'AIFA, in data 6/09/2019, ha espresso parere favorevole all'accesso al Fondo 5% per 6 mesi di terapia, in considerazione del quadro clinico del paziente e dei dati a supporto. (seguirà determinazione di autorizzazione).

La finalizzazione della determinazione di autorizzazione all'accesso al Fondo 5% potrebbe subire dei ritardi a causa delle numerose richieste pervenute.

In ogni caso, essendo autorizzato l'accesso, il farmaco può essere acquistato ed il trattamento può essere iniziato, ove necessario.

Vi preghiamo di comunicare tempestivamente al nostro Ufficio eventuali interruzioni del trattamento al paziente, specificandone il motivo.

Si prega di voler rispondere citando sempre l'oggetto codificato presente in questa e-mail.

Si rimane a disposizione per qualsiasi ulteriore chiarimento.

Cordiali saluti



Isabella Pantaleone
Area Pre-Autorizzazione
Via del Tritone, 181 - 00187 Roma - Tel. 06.59784150

Spett.le AIFA

Il sottoscritto Dott. Ferdinando Frigeri, Direttore UOC Ematologia a Indirizzo Oncologico dell'AORN "Sant'Anna e San Sebastiano" di Caserta, chiede di accedere al fondo di cui all'oggetto per una paziente affetta da AMILOIDOSI AL refrattaria con interessamento cardiaco e renale.

All'uopo il sottoscritto, come previsto dalla normativa vigente, allega la richiesta di accesso al fondo 5% e la richiesta di preventivo fondo 5% sia in formato word che in formato pdf.

Il sottoscritto chiede possibilmente una valutazione urgente della richiesta in quanto la paziente non è suscettibile ad alcun altro trattamento (ha già espletato tutte le terapie disponibili) e presenta interessamento cardiaco da parte della patologia.

Fiducioso di un accoglimento di tale richiesta, si porgono cordiali saluti

10/9/2019

Roundcube Webmail :: Comunicazione per Richiesta accesso al Fondo 5% pz. G.C. (ID 1229)

Ferdinando Frigeri

Direttore UOC Ematologia a Indirizzo Oncologico AORN "Sant'Anna e San Sebastiano"

Via F. Palasciano

81100 Caserta

Tel: +39 0823 232192

E-mail: ferdinando.frigeri@aorncaserta.it



ALLEGATO N. 2

**Unità Operativa Complessa
Provveditorato ed Economato**

Telefono: 0823/232733

e-mail: provveditorato@ospedale.caserta.it

pec: provveditorato@ospedalecasertapec.it

ALLEGATO N. 2

Commissario Straordinario
Avv. Carmine Mariani

Al Direttore della UOC Patologia Clinica
Dott. Arnolfo Petruzzello

Al Direttore della Farmacia Ospedaliera
Dott.ssa Anna Dello Stritto

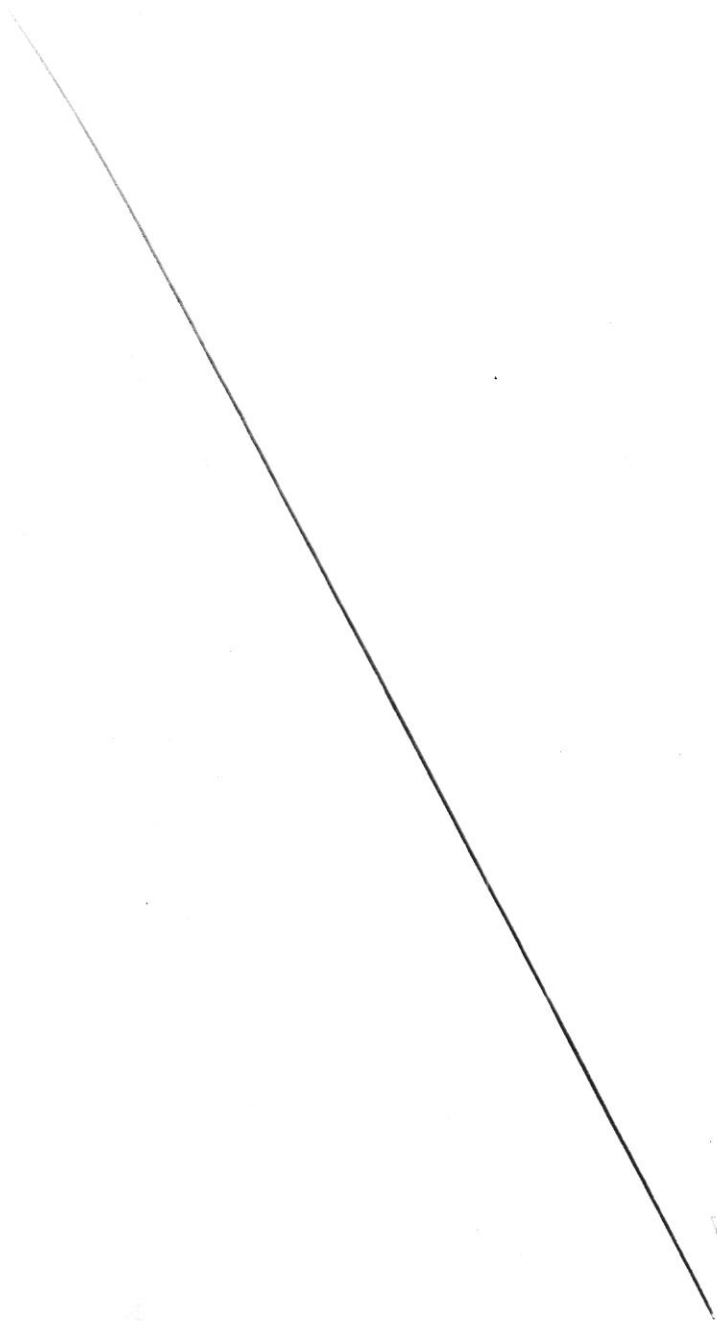
E p.c. Al Sub – Commissario Amministrativo
Dott. Gaetano Gubitosa
LL. SS.

Oggetto: Fornitura di DARATUMUMAB (nome commerciale DARLEX) - Comunicazione

Per doverosa ed opportuna informativa, si comunica che - relativamente all'acquisto del farmaco in oggetto - questa Direzione ha verificato l'inclusione di esso nella fornitura quadriennale aggiudicata dalla So.re.sa. Sp.a con determina n.12/2018 alla Ditta Janssen - Cilag Spa.

Pertanto è stata inoltrata specifica richiesta alla succitata Società, onde verificare se è possibile attingere dall'eventuale residua disponibilità.

IL DIRETTORE DEL SERVIZIO
UOC PROVVEDITORATO - ECONOMATO
Dott.ssa Antonietta Costantini



УТВЕРЖДЕНО

УТВЕРЖДЕНО И



04/10/2019 13.36-20190026120



**Unità Operativa Complessa
Provveditorato ed Economato**

Telefono: 0823/232733

e-mail: provveditorato@ospedale.caserta.it

pec: provveditorato@ospedalecasertapec.it

Commissario Straordinario
Avv. Carmine Mariani

Al Direttore della UOC Patologia Clinica
Dott. Arnolfo Petruzzello

Al Direttore della Farmacia Ospedaliera
Dott.ssa Anna Dello Stritto

E p.c. Al Sub – Commissario Amministrativo
Dott. Gaetano Gubitosa
LL. SS.

Oggetto: Fornitura di DARATUMUMAB (nome commerciale DARLEX) - Comunicazione

Per doverosa ed opportuna informativa, si comunica che - relativamente all'acquisto del farmaco in oggetto - questa Direzione ha verificato l'inclusione di esso nella fornitura quadriennale aggiudicata dalla So.re.sa. Sp.a con determina n.12/2018 alla Ditta Janssen - Cilag Spa.

Pertanto è stata inoltrata specifica richiesta alla succitata Società, onde verificare se è possibile attingere dall'eventuale residua disponibilità.

IL DIRETTORE DEL SERVIZIO
UOC PROVVEDITORATO - ECONOMATO
Dott.ssa Antonietta Costantini

Commissario Straordinario Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Sant'Anna e San Sebastiano - Caserta

Azienda Ospedaliera
di Caserta
San'Anna
e San Sebastiano
di rilievo nazionale
e di alta specializzazione

E. n. glaberrima

**Unità Operativa Complessa
Provveditorato ed Economato**
Telefono: 0823/232733
e-mail: provveditorato@ospedale.caserta.it
pec: provveditorato@ospedalecasertapec.it

A.O.O. UOC Affari Generali - Ufficio Protocollo Generale
Protocollo: 0026611/U Data: 10/10/2019 11:28
Ufficio: UFFICIO PROTOCOLLO
Classifica:

Spett.le Ditta JANSSEN – CILAG Spa.

Pec: _____

OGGETTO: Fornitura del farmaco Darzalex per UOC Oncoematologia – Richiesta di offerta – URGENTISSIMO

Si invita Codesta Società a formulare offerta per la fornitura del farmaco “DARZALEX” da destinare alla U.O. C. di Oncoematologia di questa A.O.R.N., come di seguito indicata:

Descrizione prodotto	Quantità
DARZALEX f 20 ml (400 mg) -	16 fiale
DARZALEX f. 50ml (100 mg)	48 fiale

Di seguito si forniscono le precisazioni concernenti la presente richiesta:

- le quantità inserite nell'aggiudicazione del VI appalto specifico, aggiudicato dalla So.re.sa. (Det. n.12/2018) sono relative ad una raccolta fabbisogni per una patologia diversa rispetto a quella richiesta dalla succitata UOC (nota della F.O. Prot. gen. n. 26495 del 09 us);
- il farmaco dovrà essere impiegato per il trattamento di un singolo paziente;
- l'A.I.F.A. – previa istruttoria della ns Oncoematologia – ha autorizzato l'accesso al Fondo 5% , legge n.326/2003, con previsione del rimborso della spesa sostenuta;
- il costo complessivo della fornitura è stato determinato in € 52.371,264 Iva inclusa, così distinto

Descrizione prodotto	Costo unitario
DARZALEX f 20 ml (400 mg) -	€ 1.7000,37
DARZALEX f. 50ml (100 mg)	€ 425,09

L'offerta dovrà pervenire con la **massima urgenza** al seguente indirizzo: AORN “S. ANNA E S. SEBASTIANO”, Via Palasciano - Caserta - Ufficio Protocollo, Piano Terra Palazzina A, in un plico chiuso sigillato recante all'esterno, oltre alle generalità dell'offerente ed i recapiti, la seguente dicitura: “ **OFFERTA PER LA FORNITURA DEL FARMACO DARZALEX PER UOC ONCOEMATOLOGIA** “

In particolare, detto plico dovrà includere:

- la scheda tecnica dei prodotti offerti;
- una busta chiusa e sigillata contenente l'Offerta Economica, sottoscritta dal legale rappresentante della Società, con indicazione - in cifre ed in lettere - dell'importo complessivo offerto, oltre alle seguenti ulteriori informazioni:
 - a) denominazione commerciale e codice dei prodotti offerti;
 - b) percentuale Iva.

Il Responsabile Unico del presente procedimento è la Dott.ssa Antonietta Costantini, Direttore U.O.C. Provveditorato – Economato.

Le condizioni di fornitura sono le seguenti:

Luogo di consegna:

Farmacia AORN "S. ANNA E S. SEBASTIANO" Via G. La Pira, Caserta.

Nella bolla di consegna, debitamente datata e numerata, secondo le vigenti disposizioni di legge in materia, dovrà essere indicato il numero del buono d'ordine, oltre alla descrizione del prodotto, la quantità, ecc. La Ditta effettuerà le consegne a proprio rischio e con carico delle spese di qualsiasi natura.

Fatturazione:

Si comunica che l'Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano" di Caserta accetterà le fatture solo nel formato elettronico secondo l'allegato A del DM n.55/2013 e s.m.i, da indirizzare alla medesima Azienda e recanti le seguenti informazioni (come riportato sul sito: www.indicepa.gov.it):

Denominazione Ente:	Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano" di Caserta
Codice IPA:	aosa_061
Codice Univoco Ufficio:	551B2G
Nome dell'Ufficio:	FATTURAZIONE
Cod. fisc. del Servizio di F.E.:	02201130610
Partita Iva :	02201130610

Pagamento:

Il pagamento avverrà nei 60 (sessanta) giorni dalla data di ricezione delle fatture da parte del Servizio Economico-Finanziario dell'AORN, dopo l'acquisizione del visto di regolare esecuzione del Responsabile della U.O. di destinazione.

Ai sensi e per gli effetti dell'art. 3) della L. n. 136 del 2010 e s.m.i., il Fornitore deve assumere gli obblighi di tracciabilità dei flussi finanziari; pertanto, per non incorrere nella risoluzione del contratto, ai sensi dell'art.3) comma 9 bis della suddetta legge, deve comunicare mediante dichiarazione sostitutiva dell'atto di notorietà - art. 47 DPR 445/2000 - gli estremi del c/c postale o bancario dedicato su cui effettuare i pagamenti, unitamente alle generalità ed al codice fiscale dei soggetti delegati ad operare sul conto, allegando fotocopia dei documenti di riconoscimento. Con la presente, il Fornitore prende atto che il mancato utilizzo del conto corrente postale o bancario ovvero degli altri strumenti che assicurino la tracciabilità dei movimenti finanziari, costituisce causa di risoluzione del contratto ai sensi dell'art. 3), comma 9 bis della Legge citata.

Controversie

Per la soluzione di controversie eventualmente insorte nel corso dell'esecuzione della fornitura, sarà inizialmente tentata la composizione in via amministrativa. In caso di perdurante disaccordo, la risoluzione del contenzioso sarà affidata al competente Tribunale di Santa Maria Capua Vetere.

Norme comuni

Per quanto non previsto espressamente dalla presente, si rinvia alla disciplina comunitaria e nazionale vigente in materia di contratti pubblici.

IL DIRIGENTE AMMINISTRATIVO
D^{ra}ssa Teresa Capobianco

Il Direttore U.O.C. Provveditorato - Economato

Dott.ssa Antonietta Costantini

Antonietta Costantini

Da "posta-certificata@pec.actalis.it" <posta-certificata@pec.actalis.it>

A "provveditorato@ospedalecasertapec.it" <provveditorato@ospedalecasertapec.it>

Data giovedì 10 ottobre 2019 - 11:50

CONSEGNA: fornitura del farmaco darzalex per UOC Oncoematologia

Ricevuta di avvenuta consegna

Il giorno 10/10/2019 alle ore 11:50:50 (+0200) il messaggio

"fornitura del farmaco darzalex per UOC Oncoematologia" proveniente da "provveditorato@ospedalecasertapec.it"

ed indirizzato a "janssen@pec.actalis.it"

è stato consegnato nella casella di destinazione.

Identificativo messaggio: opec292.20191010115048.03741.352.1.69@pec.aruba.it

Allegato(i)

dati-cert.xml (919 bytes)

postacert.eml (3239 Kb)

smime.p7s (7 Kb)

Da "posta-certificata@pec.aruba.it" <posta-certificata@pec.aruba.it>
A "provveditorato@ospedalecasertapec.it" <provveditorato@ospedalecasertapec.it>
Data giovedì 10 ottobre 2019 - 11:50

ACCETTAZIONE: fornitura del farmaco darzalex per UOC Oncoematologia

Ricevuta di accettazione

Il giorno 10/10/2019 alle ore 11:50:48 (+0200) il messaggio
"fornitura del farmaco darzalex per UOC Oncoematologia" proveniente da "provveditorato@ospedalecasertapec.it"
ed indirizzato a:
janssen@pec.actalis.it ("posta certificata")

Il messaggio è stato accettato dal sistema ed inoltrato.
Identificativo messaggio: opec292.20191010115048.03741.352.1.69@pec.aruba.it

Allegato(i)

daticert.xml (826 bytes)
smime.p7s (7 Kb)

provveditorato@ospedalecasertapec.it

Da: provveditorato@ospedalecasertapec.it
Inviato: lunedì 14 ottobre 2019 13:37
A: 'gare@its.jnj.com'
Oggetto: richiesta offerta Darzalex
Allegati: darzalex_20191014.pdf

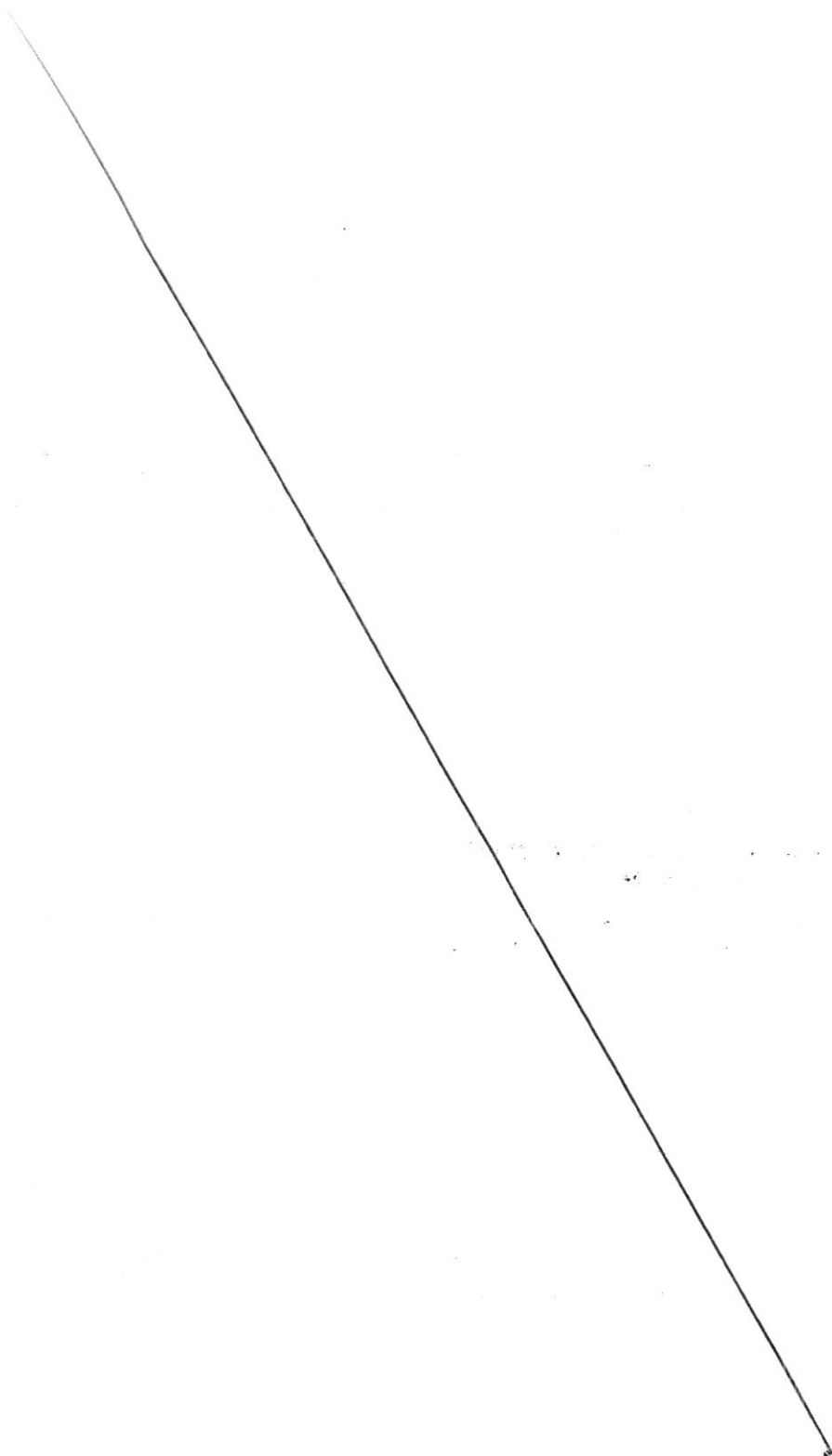
Priorità: Alta

Poiché codesta Ditta per le vie brevi ha precisato che occorre utilizzare altro indirizzo di posta elettronica certificata per garantire la maggiore celerità dell'allegata richiesta, si provvede a tanto.

Restasi in attesa di tempestivo riscontro.

Il Direttore UOC Provveditorato ed Economato

Dott.ssa Antonietta Costantini



provveditorato@ospedalecasertapec.it

Da: posta-certificata@pec.aruba.it
Inviato: lunedì 14 ottobre 2019 13:37
A: provveditorato@ospedalecasertapec.it
Oggetto: ACCETTAZIONE: richiesta offerta Darzalex
Allegati: daticert.xml
Firmato da: posta-certificata@pec.aruba.it

Ricevuta di accettazione

Il giorno 14/10/2019 alle ore 13:36:48 (+0200) il messaggio
"richiesta offerta Darzalex" proveniente da "provveditorato@ospedalecasertapec.it"
ed indirizzato a:
gare@its.jnj.com ("posta ordinaria")

Il messaggio è stato accettato dal sistema ed inoltrato.
Identificativo messaggio: opec292.20191014133648.05178.414.1.62@pec.aruba.it



16/10/2019 14.36-20190027222



ALLEGATO N. 6

**Unità Operativa Complessa
Provveditorato ed Economato**

Telefono: 0823/232733

e-mail: provveditorato@ospedale.caserta.it

pec: provveditorato@ospedalecasertapec.it

ALLEGATO N. 6

Commissario Straordinario
Avv. Carmine Mariani

Al Direttore della Farmacia Ospedaliera
Dott.ssa Anna Dello Stritto

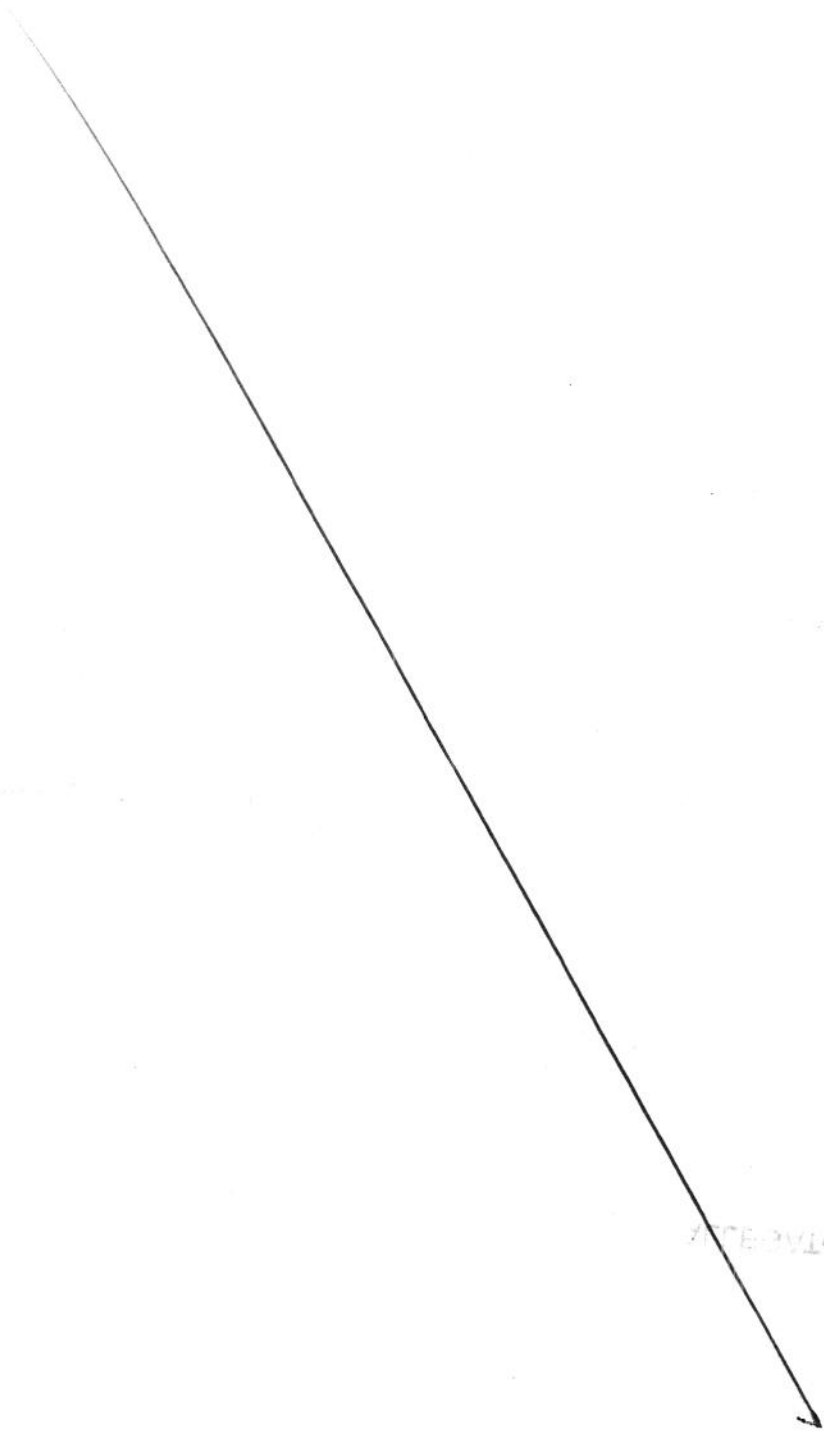
E p.c. Al Direttore della UOC di Ematologia ad indirizzo oncologico
Dott. Ferdinando Frigeri
LL. SS.

Oggetto: Fornitura di DARATUMUMAB (DARZALEX) – Remissione atti e richiesta

In riferimento alla fornitura del farmaco in oggetto, da utilizzare per il trattamento della paziente G.C., nata il 24/09/1961 (Vs. nota Prot. gen. 26495/2019), si rimette in allegato l'offerta presentata dalla Ditta JANSSEN – CILAG Spa. (ns Prot. gen. n. 26611 del 10 u.s., sollecitato a mezzo pec il 14 u.s.) per la verifica di conformità.

Restasi in attesa di riscontro, condizione imprescindibile per il prosieguo dell'istruttoria.

IL DIRETTORE DEL SERVIZIO
UOC PROVVEDITORATO - ECONOMATO
Dott.ssa Antonietta Costantini



INTERVISTA N°

INTERVISTA N°



**Unità Operativa Complessa
Provveditorato ed Economato**

Telefono: 0823/232733

e-mail: provveditorato@ospedale.caserta.it

pec: provveditorato@ospedalecasertapec.it

Commissario Straordinario
Avv. Carmine Mariani

Al Direttore della Farmacia Ospedaliera
Dott.ssa Anna Dello Stritto

E p.c. Al Direttore della UOC di Ematologia ad indirizzo oncologico
Dott. Ferdinando Frigeri
LL. SS.

Oggetto: Fornitura di DARATUMUMAB (DARZALEX) – Remissione atti e richiesta

In riferimento alla fornitura del farmaco in oggetto, da utilizzare per il trattamento della paziente G.C., nata il 24/09/1961 (Vs. nota Prot. gen. 26495/2019), si rimette in allegato l'offerta presentata dalla Ditta JANSSEN – CILAG Spa. (ns Prot. gen. n. 26611 del 10 u.s., sollecitato a mezzo pec il 14 u.s.) per la verifica di conformità.

Restasi in attesa di riscontro, condizione imprescindibile per il prosieguo dell'istruttoria.

IL DIRETTORE DEL SERVIZIO
UOC PROVVEDITORATO - ECONOMATO
Dott.ssa Antonietta Costantini

provveditorato@ospedalecasertapec.it

Da: Gare JC <garejc@actaliscertymail.it>
Inviato: lunedì 14 ottobre 2019 16:57
A: provveditorato@ospedalecasertapec.it
Oggetto: Vs. Prot. 26611/U del 10/10/2019 - Offerta DARZALEX
Allegati: azodicaserta.pdf.p7m; RCP_DARA_giugno 2019.doc

Gent.mi Dottori,

con riferimento all'offerta in oggetto,
siamo lieti di comunicarVi le migliori condizioni economiche riservate al Vostro Ente.
RingraziandoVi per l'attenzione porgiamo cordiali saluti.

Amalia Di Taranto

Tender Specialist



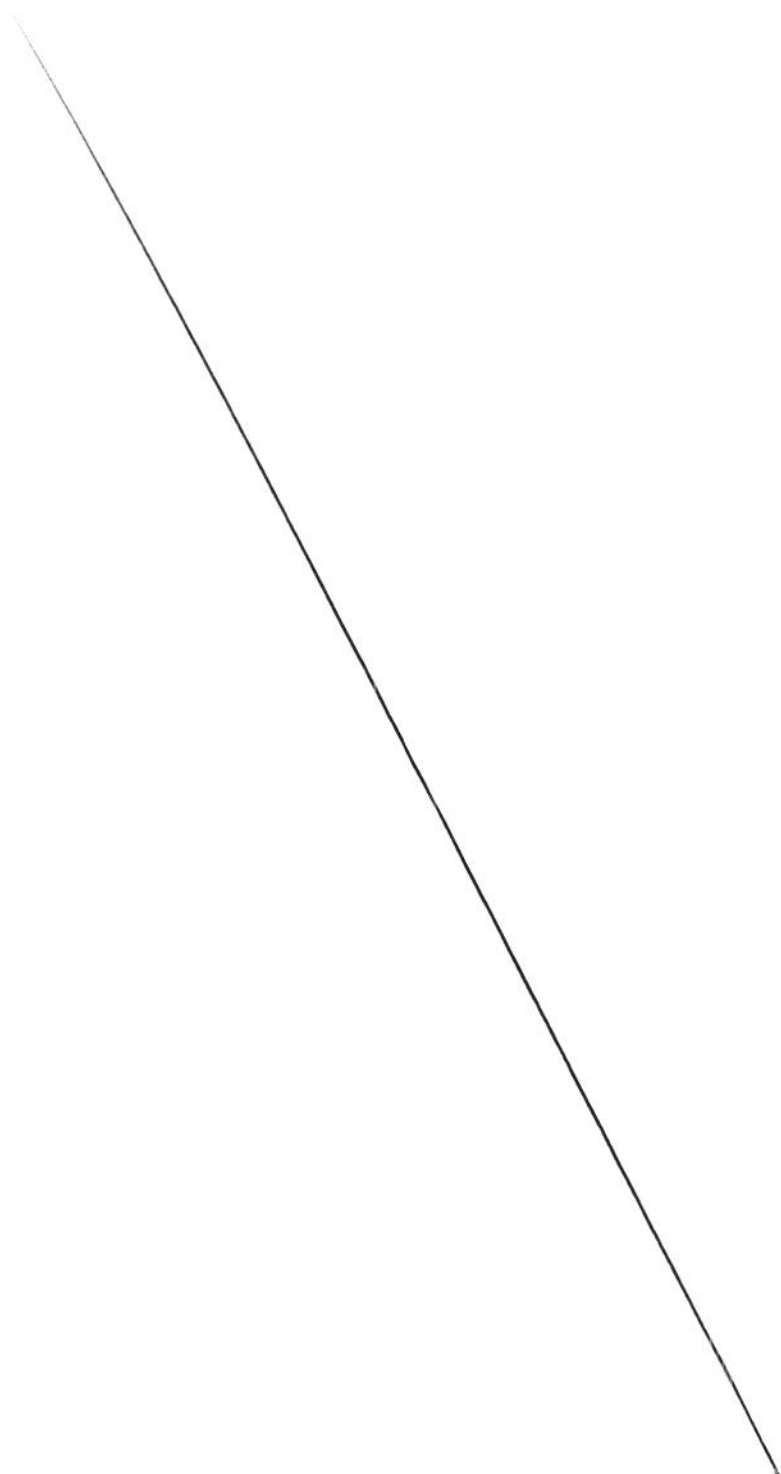
Janssen-Cilag SpA
Via Michelangelo Buonarroti 23
20093 Cologno Monzese (MI) Italy

Numero Verde 800.688.777

Fax +39 02 2510 438

✉ aditaran@its.jnj.com www.janssen-italia.it

Done
15/10/2019



Janssen-Cilag SpA

MILANO

Sede legale e amministrativa
20093 COLOGNO MONZESE
Via Michelangelo Buonarroti, 23
Numero verde 800.688.777
Dall'estero +39 022510.1
Telefax +39 0226708196 - 022546490

LATINA

Stabilimento
04100 BORGO SAN MICHELE
Via Constant Janssen
Telefono +39 0773616.1
Telefax +39 0773241312



Spett.le
AZIENDA OSP. S. ANNA S. SEBASTIANO
V. TESCIONE
81100 CASERTA

Oggetto: Fornitura del farmaco DARZALEX per UOC Oncoematologia
Vs. Prot. n. 26611/U del 10/10/2019

La sottoscritta, JANSSEN-CILAG S.p.A. - con sede legale ed amministrativa in Via M. Buonarroti, 23 - 20093 Cologno Monzese (MI) Codice Fiscale nr. 00962280590 Partita I.V.A. 02707070963, iscritta alla C.C.I.A.A. di Milano al nr. 00962280590 - tel. 02/2510.1 sottopone qui di seguito la migliore offerta per la fornitura di:

Principio Attivo: Daratumumab

Nome Commerciale: 415418 DARZALEX 20 mg/ml flaconcino da 5 ml

La scrivente Janssen Cilag S.p.a. dichiara di commercializzare il prodotto in esclusiva.

Prezzi applicati secondo la delibera CIPE del 01/02/2001.

Farmaco con prezzo definito con "Procedura Centralizzata".

DETERMINA 616/2018, GURI n. 90 del 18/04/2018

Fascia: H - Farmaci di uso ospedaliero

Reg. Min. Sanità: 044885010/E ATC: L01XC24

Prezzo al pubblico €: 701,56 (settecentouno/56)

Prezzo confezione ex-factory €: 425,09 (quattrocentoventicinque/09)

Prezzo unitario ex-factory €: 425,09000 (quattrocentoventicinque/09)

Prezzo offerto per confezione €: 425,09 (quattrocentoventicinque/09)

Prezzo offerto per flaconcino €: 425,09000 (quattrocentoventicinque/09)

Sconto sul prezzo ex-factory: 0,00% (zero/00)

Sconto sul prezzo al pubblico de-ivato: 33,35% (trentatre/35)

IVA: 10%

Principio Attivo: Daratumumab

Nome Commerciale: 415419 DARZALEX 20 mg/ml flaconcino da 20 ml

La scrivente Janssen Cilag S.p.a. dichiara di commercializzare il prodotto in esclusiva.

Prezzi applicati secondo la delibera CIPE del 01/02/2001.

Farmaco con prezzo definito con "Procedura Centralizzata".

DETERMINA 616/2018, GURI n. 90 del 18/04/2018

Fascia: H - Farmaci di uso ospedaliero

Reg. Min. Sanità: 044885022 ATC:

Prezzo al pubblico €: 2.806,30 (duemilaottocentosei/3)

Prezzo confezione ex-factory €: 1.700,37 (millesettecento/37)

Prezzo unitario ex-factory €: 1.700,37000 (millesettecento/37)

Prezzo offerto per confezione €: 1.700,37 (millesettecento/37)

Prezzo offerto per flaconcino €: 1.700,37000 (millesettecento/37)

Sconto sul prezzo ex-factory: 0,00% (zero/00)

Sconto sul prezzo al pubblico de-ivato: 33,35% (trentatre/35)

IVA: 10%

CONDIZIONI COMMERCIALI

Consegna:	Pronta
Pagamento:	R.D. 60 gg. Data Fattura (giorni di pagamento ed interessi legali di mora ai sensi del Decreto Legislativo 192/2012)
Modalità di consegna:	PORTO FRANCO
Imballo gratuito	

Tutti i prezzi esposti sono in Euro + IVA a Vostro Carico

Validità della presente offerta: dal 15/10/2019 al 31/10/2020

Per eventuali ordini Vi preghiamo di evidenziare il nostro numero di riferimento offerta:

Ns. Rif.: 2019-6423

Confermandoci a disposizione per eventuali chiarimenti o necessità, con l'occasione porgiamo distinti saluti.

Cologno Monzese, 14/10/2019

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DARZALEX 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 5 mL contiene 100 mg di daratumumab (20 mg di daratumumab per mL).
Ogni flaconcino da 20 mL contiene 400 mg di daratumumab (20 mg di daratumumab per mL).

Daratumumab è un anticorpo monoclonale IgG1κ umano anti-CD 38, prodotto in una linea cellulare di mammifero (Chinese Hamster Ovary [CHO]) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino da 5 mL e 20 mL di DARZALEX contiene 0,4 mmol e 1,6 mmol (9,3 mg e 37,3 mg) di sodio, rispettivamente.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.
La soluzione può variare da incolore al colore giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

DARZALEX è indicato:

- in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali.
- in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.
- in associazione con lenalidomide e desametasone, o bortezomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

DARZALEX deve essere somministrato da personale sanitario professionale, in un contesto in cui sono disponibili servizi di rianimazione.

Prima e dopo l'infusione devono essere somministrati medicinali per ridurre il rischio di reazioni correlate all'infusione (IRRs) con daratumumab. Vedere più sotto "Terapie concomitanti raccomandate", "Gestione delle reazioni correlate all'infusione" e paragrafo 4.4.

Posologia

Mieloma multiplo di nuova diagnosi

Schema posologico in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone (regimi basati su un ciclo di 6 settimane) per pazienti non idonei al trapianto autologo di cellule staminali:

La dose raccomandata di DARZALEX è di 16 mg/kg di peso corporeo somministrata come infusione endovenosa secondo lo schema posologico riportato in Tabella 1.

Tabella 1: Schema posologico di DARZALEX in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone ([VMP]; regime basato su un ciclo di 6 settimane)

Settimane	Schema
Settimane dalla 1 alla 6	settimanale (totale di 6 dosi)
Settimane dalla 7 alla 54 ^a	ogni tre settimane (totale di 16 dosi)
Dalla settimana 55 in poi fino a progressione della malattia ^b	ogni quattro settimane

^a La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 3 settimane viene somministrata alla Settimana 7

^b La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 4 settimane viene somministrata alla Settimana 55

Bortezomib viene somministrato due volte a settimana nelle Settimane 1, 2, 4 e 5 per il primo ciclo di 6 settimane, seguito da somministrazioni **una volta** a settimana nelle Settimane 1, 2, 4 e 5 per altri otto cicli di 6 settimane. Per informazioni sulla dose e lo schema di VMP somministrati con DARZALEX, vedere paragrafo 5.1.

Mieloma multiplo recidivato/refrattario

Schema posologico in monoterapia e in associazione con lenalidomide (regime basato su un ciclo di 4 settimane):

La dose raccomandata di DARZALEX è di 16 mg/kg di peso corporeo somministrata come infusione endovenosa secondo lo schema posologico seguente in Tabella 2.

Tabella 2: Schema posologico di DARZALEX in monoterapia e in associazione con lenalidomide (regime basato su un ciclo di 4 settimane)

Settimane	Schema
Settimane dalla 1 alla 8	settimanale (totale di 8 dosi)
Settimane dalla 9 alla 24 ^a	ogni due settimane (totale di 8 dosi)
Dalla Settimana 25 in poi fino a progressione della malattia ^b	ogni quattro settimane

^a La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 2 settimane è somministrata alla Settimana 9

^b La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 4 settimane è somministrata alla Settimana 25

Per la dose e lo schema dei medicinali somministrati con DARZALEX, vedere paragrafo 5.1 e il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Schema posologico in associazione con bortezomib (regime basato su un ciclo di 3 settimane):

La dose raccomandata di DARZALEX è di 16 mg/kg di peso corporeo somministrata come infusione endovenosa secondo lo schema posologico riportato in Tabella 3.

Tabella 3: Schema posologico di DARZALEX in associazione con bortezomib (regime basato su un ciclo di 3 settimane)

Settimane	Schema
Settimane dalla 1 alla 9	settimanale (totale di 9 dosi)
Settimane dalla 10 alla 24 ^a	ogni tre settimane (totale di 5 dosi)
Dalla Settimana 25 in poi fino a progressione della malattia ^b	ogni quattro settimane

^a La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 3 settimane è somministrata alla Settimana 10

^b La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 4 settimane è somministrata alla Settimana 25

Per la dose e lo schema dei medicinali somministrati con DARZALEX, vedere paragrafo 5.1 e il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Velocità dell'infusione

Dopo la diluizione, l'infusione di DARZALEX deve essere somministrata per via endovenosa alla velocità di infusione iniziale riportata in Tabella 4. L'incremento della velocità di infusione deve essere considerato solo in assenza di reazioni all'infusione.

Per facilitare la somministrazione, la prima dose prescritta di 16 mg/kg alla Settimana 1 può essere frazionata e somministrata in due giorni consecutivi, ovvero 8 mg/kg rispettivamente il Giorno 1 e il Giorno 2, vedere Tabella 4 sottostante.

Tabella 4: Velocità dell'infusione per la somministrazione di DARZALEX (16 mg/kg)

	Volume di diluizione	Velocità iniziale (prima ora)	Incrementi di velocità^a	Velocità massima
Infusione Settimana 1				
<i>Opzione 1 (infusione in dose singola)</i>				
Settimana 1 Giorno 1 (16 mg/kg)	1.000 mL	50 mL/ora	50 mL/ora ogni ora successiva	200 mL/ora
<i>Opzione 2 (infusione in dose frazionata)</i>				
Settimana 1 Giorno 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/ora	50 mL/ora ogni ora successiva	200 mL/ora
Settimana 1 Giorno 2 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/ora	50 mL/ora ogni ora successiva	200 mL/ora
Infusione Settimana 2 (16 mg/kg)^b	500 mL	50 mL/ora	50 mL/ora ogni ora successiva	200 mL/ora
Infusioni successive (dalla Settimana 3 in poi, 16 mg/kg)^c	500 mL	100 mL/ora	50 mL/ora ogni ora successiva	200 mL/ora

^a L'incremento della velocità di infusione deve essere considerato solo in assenza di reazioni all'infusione.

^b Un volume di diluizione pari a 500 mL per la dose da 16 mg/kg deve essere adottato solo in assenza di IRRs durante l'infusione della settimana precedente. Diversamente, adottare un volume di diluizione pari a 1.000 mL.

^c Una velocità iniziale modificata (100 mL/ora) per le infusioni successive (ovvero, dalla infusione alla Settimana 3 in poi) deve essere adottata solo in assenza di IRRs durante l'infusione precedente. Diversamente, continuare ad adottare le istruzioni indicate in tabella per la velocità di infusione della Settimana 2.

Gestione delle reazioni correlate all'infusione

Per ridurre il rischio di reazioni correlate all'infusione (IRRs) deve essere somministrata una terapia pre-infusione prima del trattamento con DARZALEX.

In caso di IRRs di qualsiasi grado/severità, interrompere immediatamente l'infusione di DARZALEX e gestire i sintomi.

La gestione delle IRRs può richiedere una ulteriore riduzione della velocità di infusione o l'interruzione del trattamento con DARZALEX come indicato di seguito (vedere paragrafo 4.4).

- Grado 1-2 (lieve - moderato): una volta che i sintomi correlati alla reazione si risolvono, l'infusione deve essere ripresa a una velocità non superiore alla metà di quella a cui è comparsa la IRR. Se il paziente non sviluppa nessun altro sintomo di IRR, la velocità dell'infusione può essere di nuovo aumentata con gli incrementi e gli intervalli clinicamente appropriati fino alla velocità massima pari a 200 mL/ora (Tabella 4).
- Grado 3 (severo): una volta che i sintomi correlati alla reazione si risolvono, può essere considerata la ripresa dell'infusione a una velocità non superiore alla metà di quella a cui è comparsa la reazione. Se il paziente non sviluppa altri sintomi, la velocità dell'infusione può

essere di nuovo aumentata con gli incrementi e gli intervalli appropriati (Tabella 4). La suddetta procedura deve essere ripetuta in caso di ricorrenza di sintomi di Grado 3. Alla terza comparsa di una reazione all'infusione pari o superiore al Grado 3, interrompere definitivamente DARZALEX.

- Grado 4 (pericoloso per la vita): interrompere definitivamente il trattamento con DARZALEX.

Dosi mancate

Se una dose pianificata di DARZALEX non viene somministrata, questa deve essere somministrata il prima possibile e la posologia deve essere aggiustata di conseguenza, mantenendo tra le somministrazioni l'intervallo indicato.

Modifiche alla dose

Non sono raccomandate riduzioni della dose di DARZALEX. Un ritardo nella somministrazione della dose può rendersi necessario per permettere il recupero della conta delle cellule ematiche in caso di tossicità ematologica (vedere paragrafo 4.4). Per informazioni relative ai medicinali somministrati in associazione con DARZALEX, vedere il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Terapie concomitanti raccomandate

Terapia pre-infusione

Al fine di ridurre il rischio di IRRs deve essere somministrata una terapia pre-infusione a tutti i pazienti 1-3 ore prima di ogni infusione di DARZALEX come segue:

- Corticosteroidi (ad azione lunga o ad azione intermedia)
 - Monoterapia:
Metilprednisolone 100 mg, o equivalente, somministrato per via endovenosa. Dopo la seconda infusione, la dose di corticosteroidi può essere ridotta (metilprednisolone 60 mg per via orale o endovenosa).
 - Terapia di associazione:
Desametasone 20 mg (o equivalente), somministrato prima di ogni infusione di DARZALEX (vedere paragrafo 5.1).
Desametasone è somministrato per via endovenosa prima della prima infusione di DARZALEX e la somministrazione orale può essere presa in considerazione prima delle infusioni successive. Ulteriori corticosteroidi specifici del regime di base (es. prednisone) non devono essere assunti nei giorni dell'infusione di DARZALEX se i pazienti hanno ricevuto desametasone come premedicazione.
- Antipiretico (paracetamolo 650-1.000 mg per via orale)
- Antistaminico (difendramina 25-50 mg o equivalente per via orale o endovenosa).

Terapia post-infusione

Per ridurre il rischio di reazioni ritardate correlate all'infusione, terapie post-infusione devono essere somministrate come segue:

Monoterapia:

Il corticosteroide orale (metilprednisolone 20 mg o dose equivalente di un corticosteroide ad azione intermedia o lunga, in accordo con gli standard locali) deve essere somministrato in ognuno dei due giorni successivi tutte le infusioni (partendo dal giorno dopo l'infusione).

Terapia di associazione:

Considerare la somministrazione di metilprednisolone a basso dosaggio (≤ 20 mg) per via orale o equivalente il giorno dopo l'infusione di DARZALEX. Tuttavia, se un corticosteroide di base specifico per il regime (ad es., desametasone, prednisone) viene somministrato il giorno dopo l'infusione di DARZALEX, ulteriori farmaci post-infusione potrebbero non essere necessari (vedere paragrafo 5.1).

Inoltre, per i pazienti con una storia di malattia polmonare ostruttiva cronica, deve essere considerato l'impiego di una terapia post-infusione comprendente broncodilatatori ad azione breve e lunga, e

corticosteroidi inalatori. Dopo le prime quattro infusioni, se il paziente non presenta IRRs maggiori, questi medicinali inalatori post-infusionali possono essere interrotti a discrezione del medico.

Profilassi della riattivazione del virus Herpes zoster

Deve essere effettuata la profilassi antivirale per la prevenzione della riattivazione del virus herpes zoster.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali con daratumumab in pazienti con compromissione renale. Sulla base di analisi farmacocinetiche (PK) di popolazione non è necessario l'aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali con daratumumab in pazienti con compromissione epatica. Sulla base di analisi PK di popolazione, non è necessario l'aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di DARZALEX in pazienti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili su tale popolazione (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

DARZALEX è per uso endovenoso. Esso viene somministrato per infusione endovenosa previa diluizione in soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni correlate all'infusione

DARZALEX può provocare gravi reazioni correlate all'infusione (infusion related reaction, IRRs), comprese reazioni anafilattiche (vedere paragrafo 4.8).

Tutti i pazienti devono essere monitorati per tutta la durata dell'infusione per lo sviluppo di IRRs. Nei pazienti che sviluppano IRRs di qualsiasi grado, continuare il monitoraggio dopo l'infusione fino alla risoluzione dei sintomi.

Nelle sperimentazioni cliniche sono state riportate IRRs in circa la metà di tutti i pazienti trattati con DARZALEX.

La maggioranza delle IRRs si è verificata alla prima infusione ed era di grado 1-2 (vedere paragrafo 4.8). Il 4% di tutti i pazienti ha mostrato una IRR a più di una infusione. Si sono verificate reazioni severe come broncospasmo, ipossia, dispnea, ipertensione, edema laringeo ed edema polmonare. I sintomi includevano prevalentemente congestione nasale, tosse, gola irritata, brividi, vomito e nausea. I sintomi meno comuni erano respiro sibilante, rinite allergica, ipertensione, dolore toracico, prurito e ipotensione (vedere paragrafo 4.8).

Per ridurre il rischio di IRRs i pazienti devono essere trattati con antistaminici, antipiretici e corticosteroidi prima del trattamento con DARZALEX. L'infusione di DARZALEX deve essere

interrotta per IRRs di qualsiasi severità e se necessario deve essere istituito un trattamento medico e di supporto per le IRRs. Nei pazienti che sviluppano IRRs di grado 1, 2 o 3 la velocità d'infusione deve essere ridotta alla ripresa dell'infusione (vedere paragrafo 4.2). Se si verifica una reazione anafilattica o una reazione correlata all'infusione, pericolosa per la vita (grado 4), deve essere avviata immediatamente un'appropriata procedura di rianimazione di emergenza. La terapia con DARZALEX deve essere interrotta immediatamente e definitivamente (vedere paragrafi 4.2 e 4.3). Per ridurre il rischio di IRRs ritardate a tutti i pazienti devono essere somministrati corticosteroidi orali dopo le infusioni di DARZALEX. Inoltre, per i pazienti con una storia di malattia polmonare ostruttiva cronica devono essere utilizzati medicinali post-infusione (ad esempio corticosteroidi inalatori, broncodilatatori a breve e lunga durata d'azione) per gestire eventuali complicazioni respiratorie (vedere paragrafo 4.2).

Neutropenia/Trombocitopenia

DARZALEX può aumentare la neutropenia e la trombocitopenia indotta dalla terapia di base (vedere paragrafo 4.8).

Durante il trattamento monitorare periodicamente la conta completa delle cellule ematiche in base alle informazioni di prescrizione del produttore per le terapie di base. Monitorare i pazienti con neutropenia per rispetto a segni di infezione. Il ritardo nella somministrazione di DARZALEX può essere necessario per permettere il recupero della conta delle cellule ematiche. Non si raccomanda la riduzione della dose di DARZALEX. Prendere in considerazione una terapia di supporto con trasfusioni o fattori di crescita.

Interferenza con Test dell'Antiglobulina Indiretto (Test indiretto di Coombs)

Daratumumab si lega all'antigene CD38 che si trova in piccole quantità sui globuli rossi e può causare positività al test di Coombs indiretto. La positività mediata da daratumumab può persistere fino a 6 mesi dopo l'ultima infusione di daratumumab. Deve essere riconosciuto che daratumumab legato ai globuli rossi può mascherare la rilevazione di anticorpi verso antigeni minori nel siero del paziente. La determinazione del gruppo sanguigno col sistema AB0 e del fattore Rh di un paziente non viene tuttavia influenzata.

I pazienti devono essere tipizzati e sottoposti a *screening* adeguato prima di iniziare il trattamento con daratumumab. Prima di iniziare il trattamento con daratumumab dovrebbe essere considerato il fenotipo, come definito dalla pratica locale. La genotipizzazione dei globuli rossi non è influenzata da daratumumab e può essere effettuata in qualsiasi momento.

In caso di trasfusione pianificata è necessario rendere nota ai centri trasfusionali questa interferenza con il test dell'antiglobulina indiretto (vedere paragrafo 4.5). Se è necessaria una trasfusione di emergenza, possono essere somministrati globuli rossi AB0/RhD-compatibili *non-cross-matched* secondo la prassi della banca del sangue locale.

Interferenza con la determinazione della Risposta Completa

Daratumumab è un anticorpo monoclonale IgG kappa umano che può essere rilevato sia attraverso l'analisi elettroforetica delle proteine sieriche (SPE) che dall'immunofissazione (IFE) usate per il monitoraggio clinico delle proteine M endogene (vedere paragrafo 4.5). Questa interferenza può impattare sulla determinazione della risposta completa e sulla progressione della malattia in alcuni pazienti con mieloma caratterizzato da proteine IgG kappa.

Riattivazione del virus dell'epatite B (HBV)

La riattivazione del virus dell'epatite B, in alcuni casi fatale, è stata riportata in pazienti trattati con DARZALEX. Lo screening HBV deve essere eseguito in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con DARZALEX.

Per i pazienti con evidenza di positività sierologica per HBV, monitorare i segni clinici e di laboratorio della riattivazione dell'HBV durante il trattamento con DARZALEX e per almeno sei mesi dopo la fine del trattamento con DARZALEX. I pazienti devono essere gestiti secondo le attuali linee guida cliniche. E' necessario considerare di consultare un esperto di malattie epatiche se indicato dalle condizioni cliniche dei pazienti.

Nei pazienti che sviluppano una riattivazione dell'HBV durante il trattamento con DARZALEX, sospendere il trattamento con DARZALEX e stabilire un trattamento appropriato. La ripresa del trattamento con DARZALEX in pazienti la cui riattivazione dell'HBV è adeguatamente controllata deve essere discussa con medici esperti nella gestione dell'HBV.

Eccipienti

Ogni flaconcino da 5 mL e 20 mL di DARZALEX contiene, rispettivamente, 0,4 mmol e 1,6 mmol (9,3 mg e 37,3 mg) di sodio, che corrispondono rispettivamente allo 0,46% e allo 1,86% del consumo giornaliero massimo raccomandato dall'OMS per un adulto, pari a 2 g di sodio.

Tracciabilità

Allo scopo di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere registrati in modo chiaro.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Essendo un anticorpo monoclonale IgG1κ, è improbabile che l'escrezione renale e il metabolismo enzimatico epatico di daratumumab intatto rappresentino le vie di eliminazione principali. Di conseguenza non ci si aspetta che le variazioni degli enzimi deputati al metabolismo dei farmaci influenzino l'eliminazione di daratumumab. A causa dell'alta affinità a un unico epitopo su CD38, è prevedibile che daratumumab non alteri tali enzimi.

Le valutazioni clinico-farmacocinetiche di pomalidomide, talidomide e bortezomib non hanno indicato interazione farmacologica clinicamente rilevante tra DARZALEX e queste terapie di associazione.

Interferenza con Test dell'Antiglobulina Indiretto (Test indiretto di Coombs)

Daratumumab si lega all'antigene CD38 sui globuli rossi e interferisce con i test di compatibilità, inclusi lo *screening* e il *cross matching* anticorpale (vedere paragrafo 4.4). I metodi per attenuare l'interferenza di daratumumab comprendono il trattamento dei globuli rossi reagenti con ditiotreitolo (DTT) per rompere il legame di daratumumab o altri metodi validati localmente. Poiché anche il sistema Kell dei gruppi sanguigni è sensibile al trattamento con DTT, devono essere fornite unità Kell-negative dopo esclusione o identificazione di alloanticorpi qualora si impieghino globuli rossi trattati con DTT. In alternativa, possono essere prese in considerazione anche la fenotipizzazione o la genotipizzazione (vedere paragrafo 4.4).

Interferenza con i test di elettroforesi delle proteine sieriche e di immunofissazione

Daratumumab può essere rilevato dai test usati per il monitoraggio delle immunoglobuline monoclonali della malattia (proteina M) ovvero l'elettroforesi delle proteine sieriche (SPE) e l'immunofissazione (IFE). Questo può portare ad avere dei falsi positivi nei risultati dei saggi SPE e IFE per i pazienti con mieloma caratterizzato da proteine IgG kappa influenzando la valutazione iniziale di risposta completa secondo i criteri dell'*International Myeloma Working Group* (IMWG). Nei pazienti che mostrino una risposta parziale molto buona persistente, in cui si sospetti l'interferenza di daratumumab, considerare l'uso di un test IFE convalidato, specifico per daratumumab per distinguere daratumumab da qualsiasi proteina M endogena residua nel siero del paziente, al fine di facilitare la determinazione di una risposta completa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione

Le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante la somministrazione e nei 3 mesi successivi al trattamento con daratumumab.

Gravidanza

Non ci sono dati, nell'uomo o negli animali, per valutare il rischio dell'utilizzo di daratumumab durante la gravidanza. È noto che gli anticorpi monoclonali IgG1 attraversino la placenta dopo il

primo trimestre di gravidanza. Pertanto daratumumab non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che il beneficio del trattamento per la donna sia considerato superiore ai potenziali rischi per il feto. Se la paziente inizia una gravidanza durante la terapia, deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se daratumumab sia escreto nel latte materno, umano o animale.

Le IgG materne sono escrete nel latte umano, ma non entrano nella circolazione sanguigna del neonato e del lattante in quantità sostanziale poiché vengono degradate nel tratto gastrointestinale e non sono assorbite.

Non è noto l'effetto di daratumumab sui neonati/lattanti. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o la terapia con DARZALEX, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili per determinare i potenziali effetti di daratumumab sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

DARZALEX non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, è stato riportato affaticamento nei pazienti che ricevono daratumumab e questo deve essere preso in considerazione quando si guida o si usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti ($\geq 20\%$) sono state reazioni in sede di infusione, stanchezza, nausea, diarrea, spasmi muscolari, ipertensione, tosse, neutropenia, trombocitopenia, anemia, neuropatia sensitiva periferica e infezione delle vie respiratorie superiori. Reazioni avverse gravi sono state polmonite, infezione delle vie respiratorie superiori, edema polmonare, influenza, ipertensione, diarrea e fibrillazione atriale.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 5 riassume le reazioni avverse al farmaco comparse in pazienti che hanno ricevuto DARZALEX. I dati riflettono l'esposizione a DARZALEX (16 mg/kg) in 1.166 pazienti con mieloma multiplo tra cui 872 pazienti provenienti da tre sperimentazioni di Fase III con controllo attivo che hanno ricevuto DARZALEX in associazione con lenalidomide e desametasone (DRd; n=283; studio MMY3003), bortezomib e desametasone (DVRd; n=243; studio MMY3004) o bortezomib, melfalan e prednisone (D-VMP, n=346; studio MMY3007) e cinque sperimentazioni cliniche in aperto in cui i pazienti hanno ricevuto DARZALEX in associazione con pomalidomide e desametasone (DPRd; n=103), in associazione con lenalidomide e desametasone (n=35) o in monoterapia (n=156). Sono incluse anche le reazioni avverse osservate dopo l'immissione in commercio.

La frequenza è classificata come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10.000$). All'interno dei gruppi di frequenze, dove rilevante, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 5: Reazioni avverse in pazienti con mieloma multiplo trattati con DARZALEX 16 mg/kg

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza	Incidenza (%)	
			Tutti i gradi	Grado 3-4
Infezioni ed infestazioni	Polmonite ^a	Molto comune	16	11
	Infezione delle vie respiratorie superiori ^a		50	5
	Influenza	Comune	4	1*

	Riattivazione del Virus dell'Epatite B	Non comune	-	-
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia ^a	Molto comune	46	38
	Trombocitopenia ^a		40	27
	Anemia ^a		30	16
	Linfopenia ^a		10	8
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica ^b	Rara	-	-
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensitiva periferica	Molto comune	22	2
	Mal di testa	Molto comune	11	< 1*
Patologie cardiache	Fibrillazione atriale	Comune	4	1
Patologie vascolari	Ipertensione ^a	Molto comune	10	5
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse ^a	Molto comune	27	< 1*
	Dispnea ^a		19	3
	Edema polmonare ^a	Comune	1	1
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune	31	3
	Nausea		22	1*
	Vomito		15	1*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari	Molto comune	13	< 1*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Molto comune	28	5
	Piressia		21	1*
	Edema periferico ^a		19	1
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Reazione correlata a infusione ^c	Molto comune	42	5

* Nessuna di Grado 4

^a Indica raggruppamento di termini

^b Reazione avversa dopo l'immissione in commercio

^c Reazioni correlate all'infusione include i termini che, a giudizio degli sperimentatori, sono correlati all'infusione, vedere di seguito.

Reazioni correlate all'infusione

Nelle sperimentazioni cliniche (trattamenti in monoterapia e in associazione; N=1.166), l'incidenza di reazioni correlate all'infusione di qualsiasi grado è stata del 40% con la prima infusione (16 mg/kg, Settimana 1) di DARZALEX, del 2% con l'infusione alla Settimana 2 e del 4% con le infusioni successive. Meno dell'1% dei pazienti ha manifestato una reazione correlata all'infusione di Grado 3 con l'infusione alla Settimana 2 o con le infusioni successive. Sono state riportate reazioni in sede di infusione di grado 4 in 2 pazienti su 1.166 (0,2%).

Il tempo mediano di comparsa di una reazione è stato di 1,4 ore (intervallo: 0-72,8 ore). L'incidenza di modifiche delle infusioni dovute a reazioni è stata del 37%. La durata mediana delle infusioni da 16 mg/kg per la Settimana 1, la Settimana 2 e le successive infusioni è stata rispettivamente di 7, 4,3 e 3,4 ore.

Reazioni severe correlate all'infusione hanno incluso broncospasmo, dispnea, edema laringeo, edema polmonare, ipossia e ipertensione. Altre reazioni avverse correlate all'infusione hanno incluso congestione nasale, tosse, brividi, irritazione della gola, vomito e nausea (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio MMY1001, i pazienti in terapia con daratumumab in associazione (N=97) hanno ricevuto la prima dose di daratumumab da 16 mg/kg alla Settimana 1 frazionata in due giorni, ovvero 8 mg/kg rispettivamente il Giorno 1 e il Giorno 2. L'incidenza di reazioni di qualsiasi grado correlate all'infusione è stata pari al 42%, con il 36% dei pazienti che ha manifestato reazioni correlate all'infusione al Giorno 1 della Settimana 1, il 4% al Giorno 2 della Settimana 1 e l'8% nelle infusioni successive. Il tempo mediano di comparsa di una reazione è stato di 1,8 ore (range da 0,1 a 5,4 ore). L'incidenza di interruzioni dell'infusione dovute alla comparsa di reazioni è stata pari al 30%. La

durata mediana delle infusioni è stata di 4,2 ore per la Settimana 1-Giorno 1, 4,2 ore per la Settimana 1-Giorno 2 e 3,4 ore per le infusioni successive.

Infezioni

Nei pazienti sottoposti a terapia di associazione con DARZALEX, sono state riportate infezioni di Grado 3 o 4 con le associazioni di DARZALEX e le terapie di base (DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; D-VMP: 23%, VMP: 15%, DPd: 28%). La polmonite è stata l'infezione severa (Grado 3 o 4) più comunemente riportata negli studi. Interruzioni del trattamento a causa di infezioni sono state riportate nell'1%-5% dei pazienti. Le infezioni fatali sono risultate generalmente equilibrate tra i regimi contenenti DARZALEX e i bracci di controllo attivi (<2%) negli studi controllati ed erano dovute soprattutto a polmonite e sepsi.

Emolisi

Vi è un rischio teorico di emolisi. Verrà eseguito un continuo monitoraggio di questo segnale di sicurezza negli studi clinici e nei dati di sicurezza post-marketing.

Altre popolazioni speciali

Nello studio di Fase III MMY3007, che confrontava il trattamento con D-VMP al trattamento con VMP in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non idonei al trapianto autologo di cellule staminali, l'analisi di sicurezza nei sottogruppi di pazienti con un performance status ECOG di 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), era consistente con la popolazione totale (vedere paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

Non si sono registrati casi di sovradosaggio negli studi clinici. In uno studio clinico sono state somministrate per via endovenosa dosi fino a 24 mg/kg.

Trattamento

Non è noto un antidoto specifico per il sovradosaggio di daratumumab. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per qualsiasi segno o sintomo di effetti avversi per i quali deve essere istituito immediatamente un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antineoplastici, anticorpi monoclonali, Codice ATC: L01XC24

Meccanismo d'azione

Daratumumab è un anticorpo monoclonale (mAb) IgG1κ umano che si lega alla proteina CD38 altamente espressa sulla superficie delle cellule di mieloma multiplo e, a vari livelli, anche in altri tipi di cellule e tessuti. La proteina CD38 ha molteplici funzioni, quali adesione mediata dal recettore, attività di trasduzione del segnale ed attività enzimatica.

Daratumumab si è dimostrato un potente inibitore della crescita *in vivo* delle cellule tumorali che esprimono CD38. In base agli studi *in vitro*, daratumumab può utilizzare funzioni effettrici multiple, che portano alla morte immuno-mediata della cellula tumorale. Questi studi suggeriscono che daratumumab può indurre in tumori che esprimono CD38 la lisi della cellula tumorale mediante

citotossicità complemento-dipendente, citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente e fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente. Un sottogruppo di cellule soppressorie di derivazione mieloide (CD38+MDSCs), cellule T regolatorie (CD38+T_{regs}) e cellule B (CD38+B_{regs}) sono ridotte dalla lisi cellulare mediata da daratumumab. Anche le cellule T (CD3+, CD4+ e CD8+) sono note per esprimere CD38 a seconda del loro stadio di sviluppo e del livello di attivazione. Durante il trattamento con daratumumab sono stati osservati incrementi significativi della conta assoluta di cellule T CD4+ e CD8+ e della percentuale di linfociti nel sangue intero periferico e nel midollo osseo. Inoltre, con il sequenziamento del DNA del recettore della cellula T, è stato verificato che la clonalità delle cellule T risultava aumentata con il trattamento con daratumumab, indicando effetti immunomodulatori che possono contribuire alla risposta clinica.

Daratumumab induce l'apoptosi *in vitro* dopo *cross-linking* mediato dall'Fc. Inoltre, daratumumab modula l'attività enzimatica di CD38, inibendo l'attività ciclasica dell'enzima e stimolando l'attività idrolasica. Il significato in ambito clinico di questi effetti *in vitro*, e le implicazioni sulla crescita tumorale non sono ancora ben conosciuti.

Effetti farmacodinamici

Conta di cellule Natural Killer (NK) e cellule T

È noto che le cellule NK esprimono livelli elevati di CD38 e sono suscettibili alla lisi cellulare mediata da daratumumab. Durante il trattamento con daratumumab sono stati osservati decrementi nella conta assoluta e percentuale delle cellule NK totali (CD16+CD56+) e attivate (CD16+CD56^{dim}) nel sangue intero periferico e nel midollo osseo. Tuttavia, i livelli basali di cellule NK non hanno mostrato un'associazione alla risposta clinica.

Immunogenicità

In alcuni pazienti trattati con daratumumab in monoterapia (n=199) e in terapia di associazione (n = 412) sono state valutate le risposte anticorpali anti-daratumumab in diversi momenti di verifica durante il trattamento e fino a 8 settimane dopo il suo termine. Dopo l'inizio del trattamento con daratumumab, nessuno dei pazienti in monoterapia e 2 dei 412 pazienti trattati con la terapia di associazione sono risultati positivi ad anticorpi anti-daratumumab; uno dei pazienti trattati con la terapia di associazione ha sviluppato anticorpi neutralizzanti transitori contro daratumumab. Tuttavia, il test utilizzato ha delle limitazioni nel rilevare gli anticorpi anti-daratumumab in presenza di alte concentrazioni di daratumumab. Pertanto, è possibile che l'incidenza dello sviluppo anticorpale non sia stato determinato in modo attendibile.

Efficacia e sicurezza clinica

Mieloma multiplo di nuova diagnosi

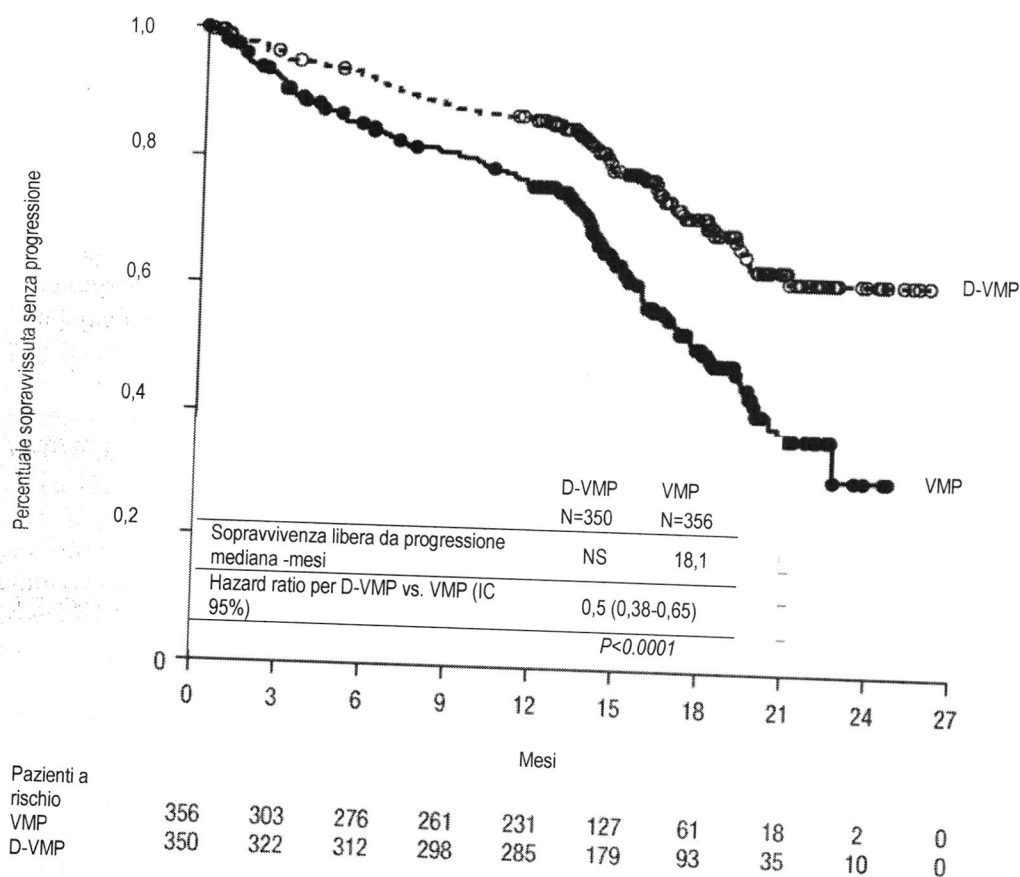
Trattamento in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone (VMP) in pazienti non idonei al trapianto autologo di cellule staminali:

Lo studio MMY3007, di fase III, in aperto, randomizzato, con braccio di controllo attivo, ha messo a confronto il trattamento a base di DARZALEX 16 mg/kg in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone (D-VMP) con il trattamento VMP in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi. Bortezomib è stato somministrato mediante iniezione sottocutanea (SC) a una dose di 1,3 mg/m² di superficie corporea due volte a settimana nelle settimane 1, 2, 4 e 5 per il primo ciclo di 6 settimane (Ciclo 1; 8 dosi), seguito da somministrazioni una volta a settimana nelle settimane 1, 2, 4 e 5 per altri otto cicli di 6 settimane (Cicli 2-9; 4 dosi per ciclo). Melfalan 9 mg/m² e prednisone 60 mg/m² sono stati somministrati per via orale nei giorni da 1 a 4 dei nove cicli di 6 settimane (Cicli 1-9). Il trattamento con DARZALEX è continuato fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile. È stato randomizzato un totale di 706 pazienti: 350 al braccio D-VMP e 356 al braccio VMP. Le caratteristiche basali demografiche e della malattia dei due gruppi di trattamento erano simili. L'età mediana era di 71 anni (intervallo: 40-93 anni), con il 30% dei pazienti di età ≥75 anni. La maggioranza dei pazienti era caucasica (85%), di sesso femminile (54%), il 25% aveva un performance status pari a 0 secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), il 50% aveva un performance status ECOG 1 e il 25% aveva un performance status ECOG 2. I pazienti presentavano un mieloma di tipo IgG/IgA/a catene leggere nel 64%/22%/10% dei casi, il 19% era in stadio ISS I, il 42% in stadio ISS II, il 38% in stadio III e l'84% presentava citogenetica a rischio standard.

L'efficacia è stata valutata mediante la sopravvivenza libera da progressione (PFS), in base ai criteri dell'International Myeloma Working Group (IMWG).

L'analisi primaria della PFS nello studio MMY3007 ha evidenziato un miglioramento nel braccio D-VMP rispetto al braccio VMP; la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio D-VMP ed è stata pari a 18,1 mesi nel braccio VMP (tasso di rischio [HR]=0,5; IC 95%: 0,38, 0,65; $p<0,0001$), corrispondente a una riduzione del 50% del rischio di progressione della malattia o di decesso nei pazienti trattati con D-VMP. I risultati di un'analisi aggiornata della PFS circa 4 mesi dopo il cutoff clinico originale hanno continuato a evidenziare un miglioramento della PFS nei pazienti del braccio D-VMP rispetto al braccio VMP. La PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio D-VMP ed è stata pari a 19,3 mesi nel braccio VMP (HR=0,46; IC 95%: 0,36, 0,60; $p<0,0001$).

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier dell'analisi primaria della PFS nello studio MMY3007



Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY3007 sono presentati nella Tabella 6.

Tabella 6: Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Risposta complessiva (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
Valore di p^b	<0,0001	
Risposta completa stringente (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Risposta completa (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Risposta parziale molto buona (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Risposta parziale (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Tasso di negatività per MRD (IC 95%) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Odds ratio con IC 95% ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
Valore di p^e	<0,0001	

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melfalan-prednisone; VMP=bortezomib-melfalan-prednisone; MRD=malattia minima residua; IC=intervallo di confidenza

- a Basato sulla popolazione intent-to-treat
- b Valore di p in base al test del chi quadrato di Cochran Mantel-Haenszel.
- c Basato su una soglia di 10^{-5}
- d È stata utilizzata una stima di Mantel-Haenszel dell'odds ratio comune per le tabelle stratificate. Un odds ratio >1 indica un vantaggio per D-VMP.
- e Valore di p in base al test esatto di Fisher.

Nei pazienti responsivi al trattamento il tempo mediano alla risposta era di 0,79 mesi (range da 0,4 a 15,5 mesi) nel gruppo D-VMP e di 0,82 mesi (range da 0,7 a 12,6 mesi) nel gruppo VMP. La durata mediana della risposta non è stata raggiunta nel gruppo D-VMP ed è stata di 21,3 mesi (range da 18,4 mesi a non stimabile) nel gruppo VMP.

È stata condotta un'analisi nel sottogruppo di pazienti di almeno 70 anni di età, su pazienti di 65-69 anni con performance status ECOG 2 oppure su pazienti di età inferiore a 65 anni con comorbilità significative o performance status ECOG 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). I risultati di efficacia di questo sottogruppo sono risultati comparabili a quelli della popolazione complessiva. In questo sottogruppo la PFS mediana non è stata raggiunta nel gruppo D-VMP ed è stata pari a 17,9 mesi nel gruppo VMP (HR=0,56; IC 95%: 0,42, 0,75); $p<0,0001$). Il tasso di risposta complessiva è stato del 90% nel gruppo D-VMP e del 74% nel gruppo VMP (tasso di VGPR: 29% nel gruppo D-VMP e 26% nel gruppo VMP; CR: 22% nel gruppo D-VMP e 18% nel gruppo VMP; tasso di sCR: 20% nel gruppo D-VMP e 7% nel gruppo VMP). Anche i risultati di sicurezza di questo sottogruppo sono risultati consistenti con quelli della popolazione complessiva. Inoltre, l'analisi di sicurezza del sottogruppo di pazienti con performance status ECOG 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) è risultata anch'essa comparabile a quella della popolazione complessiva.

Mieloma multiplo recidivato/refrattario

Monoterapia:

L'efficacia clinica e la sicurezza di DARZALEX in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, la cui precedente terapia includeva un inibitore del proteasoma e un agente immunomodulatore e che hanno manifestato progressione della malattia con l'ultima terapia, sono state dimostrate in due studi in aperto.

Nello Studio MMY2002, 106 pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario hanno ricevuto 16 mg/kg di DARZALEX fino a progressione della malattia. L'età mediana dei pazienti era pari a 63,5 anni (range da 31 a 84 anni), l'11% dei pazienti aveva età ≥ 75 anni, il 49% era costituito da maschi e il 79% da caucasici. I pazienti avevano ricevuto una mediana di 5 linee precedenti di terapia. L'80% dei pazienti aveva ricevuto un precedente trapianto autologo di cellule staminali (ASCT). Le terapie antecedenti includevano bortezomib (99%), lenalidomide (99%), pomalidomide (63%) e carfilzomib (50%). Al basale, il 97% dei pazienti era refrattario all'ultima linea di trattamento, il 95% era refrattario sia ad inibitori del proteosoma (IP) sia ad immunomodulatori (IMiD), il 77% era refrattario agli alchilanti, il 63% a pomalidomide e il 48% a carfilzomib.

I risultati di efficacia dell'analisi *ad interim* prestabilita, basati sulla valutazione di un Comitato Indipendente di Revisione (IRC), sono riportati nella Tabella 7.

Tabella 7: Risultati di efficacia (valutazione dell'IRC) nello studio MMY2002

Endpoint di efficacia	DARZALEX 16 mg/kg N=106
Tasso di risposta globale ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29,2)
IC 95% (%)	(20,8; 38,9)
Risposta completa stringente (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Risposta completa (CR) [n]	0
Risposta parziale molto buona (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Risposta parziale (PR) [n (%)]	18 (17,0)

Tasso di Beneficio Clinico (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Durata Mediana della Risposta [mesi (IC 95%)]	7,4 (5,5; NE)
Tempo Mediano alla Risposta [mesi (range)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Endpoint primario di efficacia (criteri International Myeloma Working Group)

IC=intervallo di confidenza; NS=non stimabile; MR=risposta minima

Il tasso di risposta globale (ORR) nello studio MMY2002 è risultato simile indipendentemente dal tipo di terapia contro il mieloma precedentemente impiegata:

In un aggiornamento dell'analisi di sopravvivenza con una durata mediana del follow-up di 14,7 mesi, la sopravvivenza globale (OS) mediana è risultata pari a 17,5 mesi (IC 95%:13,7-non stimabile).

Nello studio GEN501, 42 pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario hanno ricevuto 16 mg/kg di DARZALEX fino a progressione della malattia. L'età mediana dei pazienti era pari a 64 anni (range da 44 a 76 anni), il 64% era costituito da maschi e il 76% da caucasici. I pazienti in studio avevano ricevuto una mediana di 4 linee precedenti di terapia. Il 74% dei pazienti aveva già ricevuto ASCT. Le terapie precedenti includevano bortezomib (100%), lenalidomide (95%), pomalidomide (36%) e carfilzomib (19%). Al basale, il 76% dei pazienti era refrattario all'ultima linea di trattamento, il 64% era refrattario sia a PI che a IMiD, il 60% agli alchilanti, il 36% a pomalidomide e il 17% a carfilzomib.

L'analisi *ad interim* prestabilita ha indicato che il trattamento con daratumumab 16 mg/kg ha portato ad una ORR del 36%, con il 5% di CR e il 5% di VGPR. Il tempo mediano alla risposta è risultato pari ad 1 mese (range: 0,5-3,2). La durata mediana della risposta non è stata raggiunta (IC 95%: 5,6 mesi-non stimabile).

In un aggiornamento dell'analisi di sopravvivenza con una durata mediana del follow-up di 15,2 mesi, la OS mediana non è stata raggiunta (IC 95%: 19,9 mesi, non stimabile), con il 74% dei soggetti ancora in vita.

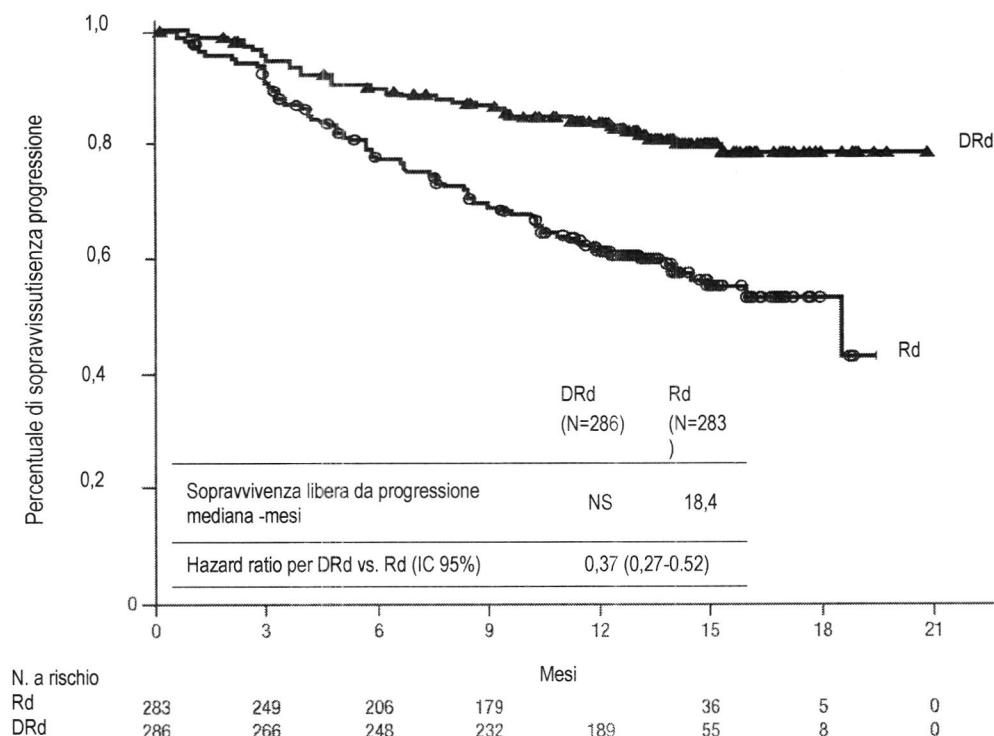
Trattamento in associazione con lenalidomide:

Lo studio MMY3003, di fase III in aperto, randomizzato, con controllo attivo, ha messo a confronto il trattamento con DARZALEX 16 mg/kg in associazione con lenalidomide e desametasone a basso dosaggio (DRd) e il trattamento con lenalidomide e desametasone a basso dosaggio (Rd) in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario che avevano ricevuto almeno una precedente terapia. Lenalidomide (25 mg una volta al giorno per via orale nei Giorni 1-21 dei cicli ripetuti da 28 giorni [4 settimane]) è stato somministrato con desametasone a basso dosaggio a 40 mg/settimana (o a una dose ridotta pari a 20 mg/settimana per i pazienti di età >75 anni o con indice di massa corporea [IMC] <18,5). Nei giorni di infusione di DARZALEX, sono stati infusi 20 mg della dose di desametasone come farmaco pre-infusione, mentre la dose rimanente è stata somministrata il giorno successivo all'infusione. Il trattamento è stato continuato in entrambi i bracci fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

In totale sono stati randomizzati 569 pazienti; 286 al braccio DRd e 283 al braccio Rd. I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano simili tra il braccio DARZALEX e quello di controllo. L'età mediana dei pazienti era pari a 65 anni (range da 34 a 89 anni), l'11% dei pazienti aveva età ≥75 anni. La maggior parte dei pazienti (86%) aveva ricevuto un precedente IP, il 55% dei pazienti aveva ricevuto un precedente IMiD, di cui il 18% dei pazienti aveva ricevuto lenalidomide in precedenza; e il 44% dei pazienti aveva ricevuto sia un precedente IP sia un IMiD. Al basale, il 27% dei pazienti era refrattario all'ultima linea di trattamento. Il 18% era refrattario solo a un IP e il 21% era refrattario a bortezomib. I pazienti refrattari a lenalidomide sono stati esclusi dallo studio.

Lo studio MMY3003 ha dimostrato un miglioramento nella sopravvivenza libera da progressione (PFS) nel braccio DRd rispetto al braccio Rd; la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio DRd ed era pari a 18,4 mesi nel braccio Rd (hazard ratio [HR]=0,37; IC 95%: 0,27, 0,52; p <0,0001), indicando una riduzione del 63% del rischio di progressione della malattia o morte nei pazienti trattati con DRd (vedere Figura 2).

Figura 2: Curva Kaplan-Meier di sopravvivenza libera da progressione nello studio MMY3003



Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY3003 sono presentati nella Tabella 8.

Tabella 8: Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY3003

Risposta basata sul numero di pazienti valutabili	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Risposta globale (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
Valore di p ^a	< 0,0001	
Risposta completa stringente (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Risposta completa (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Risposta parziale molto buona (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Risposta parziale (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Tempo mediano alla risposta [mesi (IC 95%)]	1,0 (1,0, 1,1)	1,3 (1,1, 1,9)
Durata mediana della risposta [mesi (IC 95%)]	NS (NS, NS)	17,4 (17,4, NS)
Tasso di negatività per MRD (IC 95%) ^b (%)	29,0 (23,8, 34,7)	7,8 (4,9, 11,5)
Odds ratio IC 95% ^c	4,85 (2,93, 8,03)	
Valore di p ^d	< 0,000001	

DRd=daratumumab-lenalidomide-desametasone; Rd=lenalidomide-desametasone; MRD=malattia residua minima; IC=intervallo di confidenza; NS=non stimabile.

^a valore di p derivato dal test del chi quadrato di Cochran Mantel-Haenszel.

^b Basato sulla popolazione Intent-to-treat sulla soglia pari a 10⁻⁴

^c È utilizzata una stima del chi quadrato dell'odds ratio comune. Un odd ratio >1 indica un vantaggio per il braccio DRd.

^d Il valore p è derivato da un rapporto di verosimiglianza del test del chi quadrato.

L'OS mediana non è stata raggiunta in entrambi i gruppi di trattamento. Con un follow-up mediano complessivo pari a 13,5 mesi, l'hazard ratio per l'OS era pari a 0,64 (IC 95%: 0,40, 1,01; p=0,0534).

Trattamento in associazione con bortezomib:

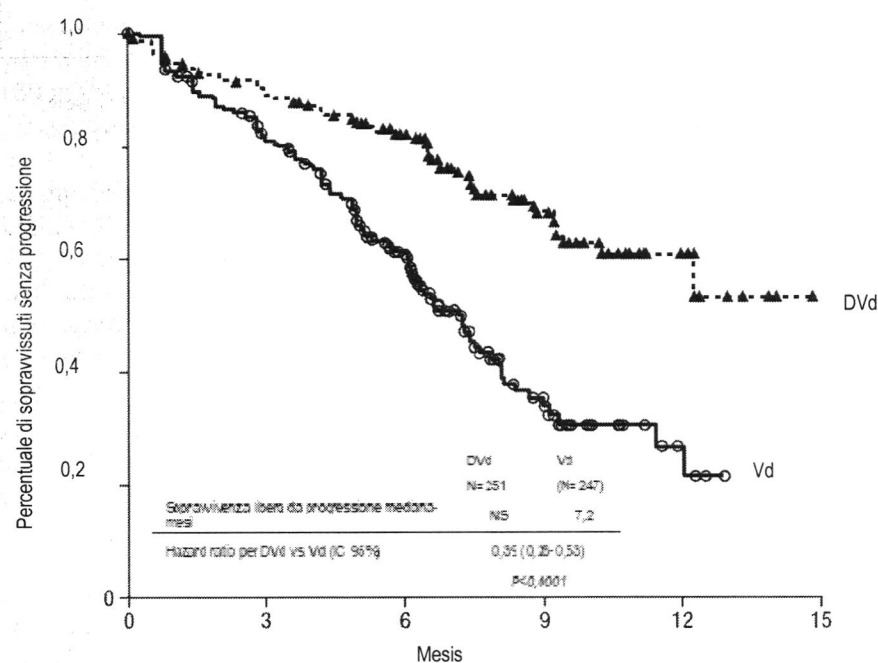
Lo studio MMY3004, di fase III in aperto, randomizzato, con controllo attivo, ha messo a confronto il trattamento con DARZALEX 16 mg/kg in associazione con bortezomib e desametasone (DVd) e il trattamento con bortezomib e desametasone (Vd) in pazienti con mieloma multiplo recidivato o

refrattario che avevano ricevuto almeno una precedente terapia. Bortezomib è stato somministrato mediante iniezione SC o infusione EV a una dose pari a $1,3 \text{ mg/m}^2$ di superficie corporea due volte a settimana per due settimane (Giorni 1, 4, 8 e 11) dei cicli ripetuti di trattamento da 21 giorni (3 settimane) per un totale di 8 cicli. Desametasone è stato somministrato per via orale ad una dose pari a 20 mg nei giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 di ognuno degli 8 cicli con bortezomib (80 mg/settimana per due settimane su tre del ciclo con bortezomib) o a una dose ridotta pari a 20 mg/settimana per i pazienti di età >75 anni o con IMC $<18,5$, diabete mellito scarsamente controllato o intolleranza pregressa alla terapia steroidea. Nei giorni di infusione di DARZALEX, 20 mg della dose di desametasone sono stati somministrati come farmaco pre-infusione. Il trattamento con DARZALEX è continuato fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

In totale sono stati randomizzati 498 pazienti; 251 al braccio DVd e 247 al braccio Vd. I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano simili tra il braccio DARZALEX e quello di controllo. L'età mediana dei pazienti era pari a 64 anni (range da 30 a 88 anni) e il 12% aveva età ≥ 75 anni. Il sessantanove per cento (69%) dei pazienti aveva ricevuto un precedente IP (il 66% aveva ricevuto bortezomib) e il 76% dei pazienti aveva ricevuto un IMiD (il 42% aveva ricevuto lenalidomide). Al basale, il 32% dei pazienti era refrattario all'ultima linea di trattamento. Il trentatre per cento (33%) dei pazienti era refrattario solo a un IMiD e il 28% era refrattario a lenalidomide. I pazienti refrattari a bortezomib sono stati esclusi dallo studio.

Lo studio MMY3004 ha dimostrato un miglioramento nella PFS nel braccio DVd rispetto al braccio Vd; la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio DVd ed era pari a 7,2 mesi nel braccio Vd (HR [IC 95%]: 0,39 [0,28, 0,53]; p-value $<0,0001$), indicando una riduzione del 61% del rischio di progressione della malattia o morte per i pazienti trattati con DVd versus Vd. (vedere Figura 3).

Figura 3: Curva Kaplan-Meier di sopravvivenza libera da progressione nello studio MMY3004



N. a rischio						
Vd	247	182	106	25	5	0
DVd	251	215	146	56	11	0

Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY30043 sono presentati in Tabella 9.

Tabella 9: Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY3004

Risposta basata sul numero di pazienti valutabili	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Risposta globale (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
Valore di p ^a	< 0,0001	
Risposta completa stringente (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Risposta completa (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Risposta parziale molto buona (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Risposta parziale (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Tempo mediano alla risposta [mesi (range)]	0,9 (0,8, 1,4)	1,6 (1,5, 2,1)
Durata mediana della risposta [mesi (IC 95%)]	NS (11,5, NS)	7,9 (6,7, 11,3)
Tasso di negatività per MRD (IC 95%) ^b	13,5% (9,6%, 18,4%)	2,8% (1,1%, 5,8%)
Odds ratio IC 95% ^c	5,37 (2,33, 12,37)	
Valore di p ^d	0,000006	

DVd=daratumumab-bortezomib-desametasone; Vd=bortezomib-desametasone; MRD=malattia residua minima; IC=intervallo di confidenza; NS=non stimabile.

^a valore di p derivato dal test del chi quadrato di Cochran Mantel-Haenszel.

^b Basato sulla popolazione Intent-to-treat sulla soglia pari a 10^{-4}

^c È utilizzata una stima del chi quadrato dell'odds ratio comune. Un odds ratio > 1 indica un vantaggio per il braccio DVd.

^d Il valore p è derivato da un rapporto di verosimiglianza del test del chi quadrato.

L'OS mediana non è stata raggiunta in entrambi i gruppi di trattamento. Con un follow-up mediano complessivo pari a 7,4 mesi (IC 96%: 0,0, 14,9), l'hazard ratio per l'OS è stato pari al 0,77 (IC 95%: 0,47, 1,26; p=0,2975).

Elettrofisiologia cardiaca

Daratumumab, essendo una grande proteina, ha una bassa probabilità di interagire direttamente con i canali ionici. L'effetto di daratumumab sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio in aperto di 83 pazienti (Studio GEN501) con mieloma multiplo recidivato e refrattario dopo infusioni di daratumumab (4 a 24 mg/kg). Modelli lineari di farmacocinetica-farmacodinamica ad effetti misti non hanno indicato un grande aumento nella media dell'intervallo QTcF interval (cioè più grande di 20 ms) alla C_{max} di daratumumab.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con DARZALEX in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con mieloma multiplo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di daratumumab dopo somministrazione endovenosa di daratumumab in monoterapia è stata valutata in pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario a dosi comprese tra 0,1 mg/kg e 24 mg/kg.

Nelle coorti da 1 a 24 mg/kg, il picco delle concentrazioni sieriche (C_{max}) dopo la prima dose è aumentato in modo quasi proporzionale alla dose, e il volume di distribuzione è risultato coerente con la distribuzione iniziale nel compartimento plasmatico. Dopo l'ultima infusione settimanale, la C_{max} è aumentata in modo più che proporzionale alla dose, in linea con la disposizione target-mediata del farmaco. L'incremento delle AUC è risultata più che proporzionale alla dose e la clearance (CL) è diminuita con l'aumentare della dose. Queste osservazioni suggeriscono che alle dosi più alte il recettore CD38 può giungere a saturazione, evento a seguito del quale l'impatto della clearance

target-binding diventa minimo e la *clearance* di daratumumab si avvicina alla *clearance* lineare tipica delle IgG1 endogene. La *clearance* inoltre diminuisce con le dosi multiple, probabilmente in relazione alla riduzione del carico tumorale.

L'emivita terminale aumenta con l'aumentare della dose e con le dosi ripetute. L'emivita terminale media stimata (deviazione standard [DS]) di daratumumab dopo la prima dose di 16 mg/kg è pari a 9 (4,3) giorni. L'emivita terminale stimata di daratumumab è aumentata dopo l'ultima dose di 16 mg/kg, ma non ci sono dati sufficienti per una stima attendibile. Sulla base dell'analisi della PK su soggetti, l'emivita media (DS) associata a eliminazione lineare non-specifica è circa 18 (9) giorni; questa è l'emivita terminale che ci si può attendere alla saturazione completa della *clearance* target-mediata e con dosi ripetute di daratumumab.

Al termine delle somministrazioni settimanali attuate secondo lo schema in monoterapia e la dose di 16 mg/kg raccomandati, il valore medio (DS) di C_{max} nel siero è risultato pari a 915 (410,3) microgrammi/mL, circa 2,9 volte superiore a quello rilevato dopo la prima infusione. La concentrazione nel siero media (DS) pre-dose (*trough*) al termine delle somministrazioni settimanali era di 573 (331,5) microgrammi/mL.

Sono state condotte tre analisi di PK di popolazione per descrivere le caratteristiche della PK di daratumumab e per valutare l'influenza delle covariate sulla disposizione di daratumumab nei pazienti con mieloma multiplo; l'Analisi 1 (n=223) ha incluso pazienti trattati con DARZALEX in monoterapia, mentre l'Analisi 2 (n=694) e l'Analisi 3 (n=352) sono state condotte su pazienti con mieloma multiplo trattati con daratumumab in terapie di associazione. L'Analisi 2 ha incluso 694 pazienti (n=326 per lenalidomide-desametasone; n=246 per bortezomib-desametasone; n=99 per pomalidomide-desametasone; n=11 per bortezomib-melfalan-prednisone e n=12 per bortezomib-talidomide-desametasone); l'Analisi 3 ha incluso 352 pazienti (bortezomib-melfalan-prednisone).

Sulla base dell'analisi della PK di popolazione di daratumumab in monoterapia (Analisi 1), daratumumab raggiunge lo *steady state* in circa 5 mesi nel periodo di somministrazione con schema ogni 4 settimane (alla 21^a infusione), con un rapporto medio (DS) tra C_{max} allo *steady-state* e C_{max} dopo la prima dose di 1,6 (0,5). Il volume di distribuzione centrale medio (DS) è pari a 56,98 (18,07) mL/kg.

Due ulteriori analisi della PK di popolazione (Analisi 2 e Analisi 3) sono state condotte su pazienti con mieloma multiplo che hanno ricevuto daratumumab in terapie di associazione. I profili di concentrazione-tempo relativi a daratumumab risultavano simili in seguito alla monoterapia e alle terapie di associazione. La stima dell'emivita terminale media associata alla *clearance* lineare nella terapia di associazione era di circa 22-23 giorni.

Sulla base delle tre analisi della PK di popolazione (Analisi 1-3), il peso corporeo è stato identificato come una covariata statisticamente significativa per la *clearance* di daratumumab. Pertanto, il dosaggio basato sul peso corporeo è una strategia appropriata per i pazienti con mieloma multiplo.

La simulazione della farmacocinetica di daratumumab è stata condotta per tutti gli schemi posologici raccomandati in 1.309 pazienti con mieloma multiplo. I risultati di tale simulazione hanno confermato che la somministrazione singola e la somministrazione frazionata per la prima dose presentano una PK simile, fatta eccezione per il profilo PK durante il primo giorno di trattamento.

Popolazioni speciali

Età e sesso

Sulla base delle tre singole analisi della PK di popolazione (1-3), nei pazienti che ricevevano daratumumab in monoterapia o varie terapie di associazione (Analisi 1-3), l'età (range: 31-93 anni) non ha un effetto clinicamente importante sulla PK di daratumumab, e l'esposizione è risultata simile nei pazienti più giovani (età <65 anni, n=515) e più anziani (età da ≥65 anni a <75 anni, n=562; età ≥75 anni, n=181).

Il sesso non ha influenzato l'esposizione a daratumumab in modo clinicamente rilevante nelle analisi della PK di popolazione.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali di daratumumab in pazienti con compromissione renale. Sono state condotte tre singole analisi della PK su popolazione di pazienti sulla base dei dati preesistenti della funzione renale di pazienti che ricevevano daratumumab in monoterapia o varie terapie di associazione (Analisi 1-3), che hanno incluso un totale di 381 pazienti con funzionalità renale normale (*clearance* della creatinina [CRCL] ≥ 90 mL/min), 480 con compromissione renale lieve (CRCL < 90 e ≥ 60 mL/min), 376 con compromissione renale moderata (CRCL < 60 e ≥ 30 mL/min), e 20 con compromissione renale severa o malattia renale in stadio terminale (CRCL < 30 mL/min). Non sono state osservate differenze clinicamente importanti nell'esposizione a daratumumab tra i pazienti con compromissione renale e quelli con funzionalità normale.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali di daratumumab in pazienti con compromissione epatica. È improbabile che le alterazioni di funzionalità epatica abbiano qualche effetto sull'eliminazione di daratumumab, poiché le molecole IgG1 come daratumumab non sono metabolizzate per via epatica. Sono state condotte tre analisi della PK di popolazione su pazienti che avevano ricevuto daratumumab in monoterapia o in varie terapie di associazione, e hanno incluso un totale di 1.081 pazienti con funzionalità epatica normale (bilirubina totale [BT] e aspartato aminotransferasi [AST] $\leq$ limite superiore della norma [LSN]), 159 pazienti con compromissione epatica lieve (BT $1,0 - 1,5 \times$ LSN o AST $>$ LSN) e 7 pazienti con compromissione epatica moderata (BT $> 1,5 \times - 3,0 \times$ LSN; n=6) o severa (BT $> 3,0 \times$ LSN; n=1). Non sono state riscontrate differenze clinicamente importanti nell'esposizione a daratumumab tra i pazienti con compromissione della funzionalità epatica e quelli con funzionalità epatica normale.

Razza

Sulla base di tre singole analisi della PK su popolazione di pazienti che ricevevano daratumumab in monoterapia o in varie terapie di associazione (Analisi 1-3), l'esposizione a daratumumab è risultata simile nei soggetti caucasici (n=1.046) e non caucasici (n=212),

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati tossicologici derivano da studi con daratumumab in scimpanzé e con un surrogato dell'anticorpo anti-CD38 in scimmie cynomolgus. Non sono stati condotti test di tossicità cronica.

Carcinogenesi e mutagenesi

Non sono stati eseguiti studi su animali per stabilire il potenziale cancerogeno di daratumumab.

Tossicologia riproduttiva

Non sono stati condotti studi negli animali per valutare i potenziali effetti di daratumumab sulla riproduzione e lo sviluppo.

Fertilità

Non sono stati condotti studi negli animali per determinare i potenziali effetti sulla fertilità maschile e femminile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico glaciale
Mannitolo (E421)
Polisorbato 20
Sodio acetato triidrato

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto
24 mesi

Dopo la diluizione

Dal punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di apertura/diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, è responsabilità dell'utilizzatore il rispetto delle condizioni e dei tempi di conservazione del medicinale prima del suo impiego, che devono essere non più di 24 ore in condizioni refrigerate (2 °C -8 °C) protetto dalla luce, seguite da 15 ore (incluso il tempo di infusione) a temperatura ambiente (15 °C -25 °C) e a luce ambiente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Concentrato di 5 mL in un flaconcino di vetro di Tipo I con tappo in elastomero e ghiera di alluminio con sigillo a strappo contenente 100 mg di daratumumab. Confezione da 1 flaconcino.
Concentrato di 20 mL in un flaconcino di vetro di Tipo I con tappo in elastomero e ghiera di alluminio con sigillo a strappo contenente 400 mg di daratumumab. Confezione da 1 flaconcino.
DARZALEX è anche venduto come confezionamento di inizio trattamento contenente 11 flaconcini: (6 flaconcini x 5mL + 5 flaconcini x 20 mL).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale è monouso.
Preparare la soluzione per l'infusione utilizzando la seguente tecnica asettica:

- Calcolare la dose (mg), il volume totale (mL) della soluzione di DARZALEX necessari e il numero di flaconcini di DARZALEX necessari in base al peso del paziente.
- Controllare che la soluzione di DARZALEX sia incolore o gialla. Non utilizzare la soluzione se sono presenti particelle opache, cambiamento di colore o altre particelle estranee.
- Utilizzando una tecnica asettica, rimuovere dalla sacca/contenitore per infusione un volume di sodio cloruro 0,9% pari al volume di soluzione di DARZALEX necessario.
- Prelevare la quantità necessaria di soluzione di DARZALEX e diluirla al volume appropriato aggiungendola a una sacca/contenitore per infusione contenente sodio cloruro 0,9% (vedere paragrafo 4.2). Le sacche/contenitori per infusione devono essere realizzate in polivinilcloruro (PVC), polipropilene (PP), polietilene (PE) o miscela poliolefinica (PP+PE). Diluire mantenendo condizioni asettiche appropriate. L'eventuale frazione non utilizzata rimasta nel flaconcino deve essere eliminata.
- Capovolgere delicatamente la sacca/contenitore per miscelare la soluzione. Non agitare.

- I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per controllare la presenza di particelle o cambiamento di colore. Poiché daratumumab è una proteina la soluzione diluita può sviluppare piccolissime particelle proteiche, da semitrasparenti a bianche. Non utilizzare la soluzione se sono visibili particelle opache, cambiamento di colore o particelle estranee.
- Dal momento che DARZALEX non contiene conservanti, la soluzione diluita deve essere utilizzata entro 15 ore (incluso il tempo di infusione) a temperatura ambiente (15 °C-25 °C) e a luce ambiente.
- Se non utilizzata immediatamente, la soluzione diluita prima della somministrazione può essere conservata fino a 24 ore in condizioni refrigerate (2 °C -8 °C) e protetta dalla luce. Non congelare.
- Somministrare la soluzione diluita mediante infusione endovenosa utilizzando un kit per infusione dotato di regolatore di flusso con un filtro in linea, sterile, non pirogeno, a basso legame proteico, in polietersulfone (PES) (grandezza dei pori 0,22 o 0,2 micrometri). Devono essere impiegati kit di somministrazione in poliuretano (PU), polibutadiene (PBD), PVC, PP o PE.
- DARZALEX non deve essere infuso insieme ad altre sostanze nella stessa linea endovenosa.
- Non conservare per un uso successivo eventuali porzioni di soluzione non utilizzata nell'infusione. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1101/001
EU/1/16/1101/002
EU/1/16/1101/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 maggio 2016
Data del rinnovo più recente: 24 aprile 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06/2019

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

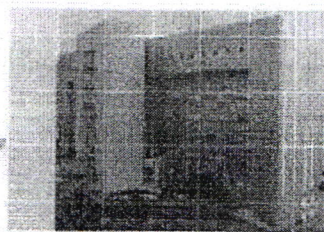


**Azienda Ospedaliera
di Caserta**
"Sant'Anna e San Sebastiano"

di rilievo nazionale e di alta specializzazione

Via Palasciano - 81100 Caserta (CE) centralino: telefono: 0823 231111

Commissario Straordinario
Avv. Carmine Mariano



ALLEGATO N. 7

U.O.C. Farmacia

Caserta, 17/10/2019

Al Direttore dell'U.O.C. Provveditorato ed Economato
Dott.ssa Antonietta Costantini

OGGETTO: riscontro prot. 0027222/i del 16/10/2019

Si conferma che il farmaco offerto dalla ditta JANSSEN - CILAG SpA è conforme e che i prezzi offerti sono quelli presenti in Soresa:

- 1) Darzalex 400 → € 1,700,37 + IVA 10%;
- 2) Darzalex 100 → € 425,09 + IVA 10%.

Il responsabile
UOS Farmacoeconomia - UMACA
Dott.ssa Teresa Marzano

Direttore U.O.C. Farmacia
Dott.ssa Anna Dello Stritto

Tenere

ad m/roba
@ me
10

11

TECHNOLOGY

Oggetto **Re: Raccolta fabbisogni defibrillatori semiautomatici**
Mittente <tecnologiaospedaliera@ospedale.caserta.it>
Destinatario <provveditorato@ospedale.caserta.it>,
<farmacia@ospedale.caserta.it>
Data 18/10/2019 09:19



-
- fabbisogno defibrillatori semiautomatici DEA-218102019.pdf (~603 KB)
-

Con la presente si trasmette in allegato il modulo compilato con i fabbisogni di defibrillatori semiautomatici DAE-2.

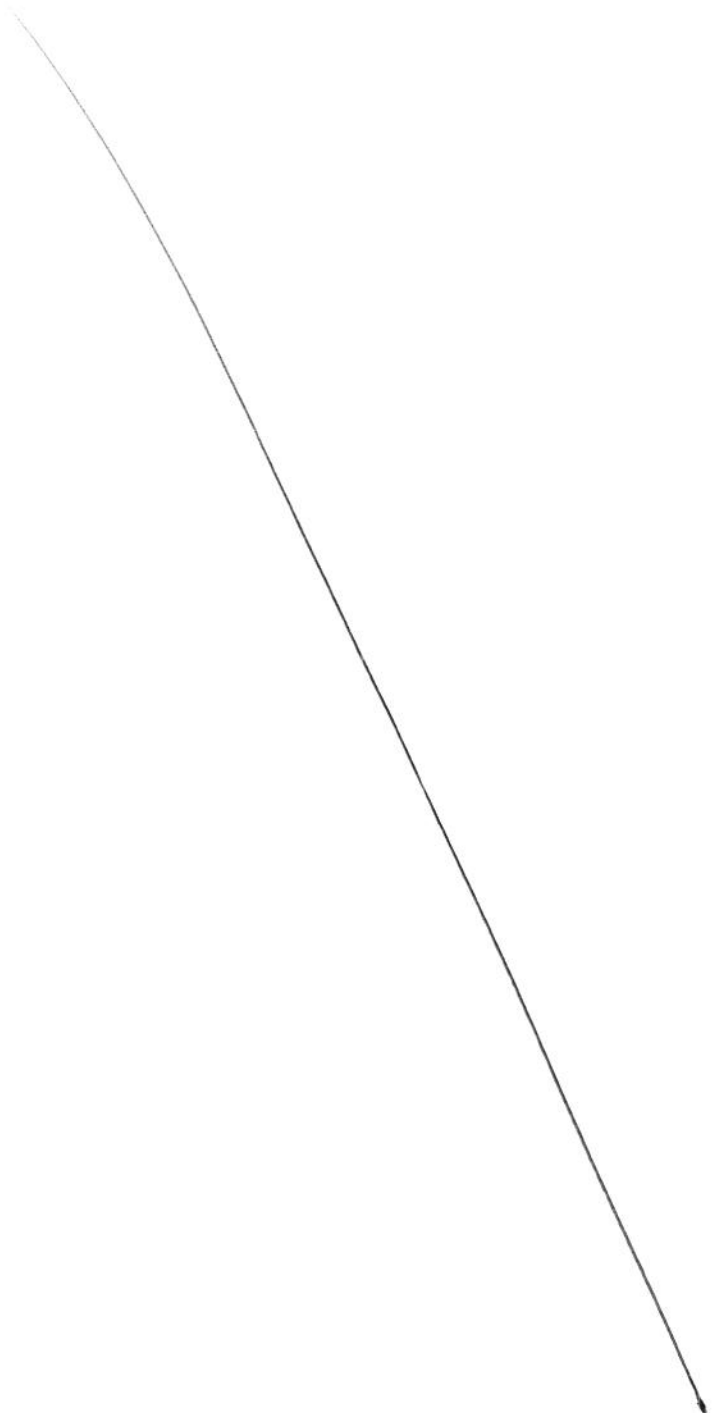
Cordiali saluti.

Ing. V. Romallo

Raccolta Fabbisogni Defibrillatori Semiautomatici DAE - 2

DENOMINAZIONE	CND	CARATTERISTICHE	QUANTITA'
Defibrillatore semi-automatico a uso esterno transtoracico	Z12030501	Consentono di ripristinare la normale attività cardiaca mediante scariche elettriche applicate al torace del paziente aventi durata e intensità determinate. Tali defibrillatori sono dotati di un sistema incorporato per il rilevamento e l'analisi del tracciato eeg in base alla cui interpretazione guidano il soccorritore con messaggi vocali e scritti sul display. Una volta avuta l'indicazione del momento preciso adatto alla scarica, il soccorritore può decidere di rilasciarla con un comando manuale.	5,00
Teca uso interno		Armadio chiuso per alloggiare il DAE per proteggerlo ed averlo sempre visibile in luoghi "interni".	
Teca uso esterno		Armadio chiuso per alloggiare il DAE per proteggerlo ed averlo sempre visibile in luoghi "esterni".	5,00
Borsa da trasporto		Borsa per alloggiare il DAE per protezione e trasporto	
Numero medio di coppie di elettrodi ritenute occorrenti in dotazione per caduno DAE da acquisire		Adulti	
		Pediatrici	

UOC Tecnologie e Servizi della
Innovazione Tecnologica e HTA
Il Direttore



0.00

0.00

Oggetto **Re: Raccolta fabbisogni defibrillatori semiautomatici**
Mittente <farmacia@ospedale.caserta.it>
Destinatario <tecnologiaospedale.caserta.it>
Cc <provveditorato@ospedale.caserta.it>
Data 21/10/2019 11:53



Visto il Fabbisogno di n 5 Defibrillatori Semi automatici indicati dalla SV si prega di prevedere all'invio di tale Fabbisogno come materiale consumabile:

- N 10 Elettrodi ADULTI/ ANNO
- N 5 Elettrodi PEDIATRICI/ ANNO

Cordialmente

UOC Farmacia

Il 18.10.2019 09:19 tecnologiaospedale.caserta.it ha scritto:

Con la presente si trasmette in allegato il modulo compilato con i fabbisogni di defibrillatori semiautomatici DAE-2.

Cordiali saluti.

Ing. V. Romallo

ATTESTATO DI PUBBLICAZIONE

La presente deliberazione è stata pubblicata sull'Albo Pretorio "on line" di quest'Azienda Ospedaliera dal giorno 24.10.2019

P. IL FUNZIONARIO t.a.

☐

La presente deliberazione è IMMEDIATAMENTE ESEGUIBILE

IL DIRIGENTE AFFARI GENERALI



La presente deliberazione diventa ESECUTIVA il 03 novembre 2019
per il decorso termine di gg. 10 (dieci) dalla data di pubblicazione, ai sensi dell'art. 35 comma 6 della Legge Regionale n° 32 del 03/11/1994.

IL DIRIGENTE AFFARI GENERALI

Trasmessa copia della presente deliberazione al COLLEGIO SINDACALE, ai sensi dell'art. 35 della L.R. 03/11/1994 n° 32, in data _____

PER RICEVUTA

La presente deliberazione è stata trasmessa alla STRUTTURA DI CONTROLLO DELLA G.R.C., ai sensi dell'art.35 della L.R. 03/11/1994 n°32, con nota protocollo n° _____ del _____

IL FUNZIONARIO

Deliberazione della G.R. n° _____ del _____

Decisione:

IL DIRETTORE AFFARI GENERALI

La trasmissione di copia della presente Deliberazione viene effettuata ai destinatari indicati nell'atto nelle modalità previste dalla normativa vigente. L'inoltro alle UU.OO. aziendali avverrà in forma digitale ai sensi degli artt. 22 e 45 del D.Lgs. n° 82/2005 e successive modificazioni ed integrazioni.