



Opinia nr 1/2017
z dnia 6 października 2017
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu
do infuzji, fiolka 400 mg/20 ml, we wskazaniu: szpiczak
plazmocytowy (ICD10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu
do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD10: C90.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody nie są wystarczające aby jednoznacznie stwierdzić skuteczność wnioskowanej technologii względem komparatorów. Brak jest randomizowanych badań klinicznych, gdzie omawiana technologia byłaby porównywana z aktywnym leczeniem, z placebo czy też z opieką paliatywną. Dostępne są wyłącznie jednoramienne badania kliniczne, co w ocenie zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa Agencji, nie stanowi podstawy wiarygodnego wnioskowania o efektywności klinicznej leku. Aczkolwiek należy zaznaczyć, że wyniki wskazują na pozytywny wpływ stosowania daratumumabu na przebieg choroby. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa w zależności od badania wynosił: 29,2% - Lonial 2016; 36% - Lokhorst 2015; 60% - lida 2017. Najlepszy wynik uzyskano w badaniu, które zostało przeprowadzone w populacji japońskiej liczącej jedynie 9 pacjentów. Do pozostałych badań włączono większą i bardziej zróżnicowaną populację pacjentów, dlatego też ich wyniki należy traktować jako bliższe możliwej skuteczności Darzalexu w rzeczywistej praktyce klinicznej w naszym kraju.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi za leki stosowane w omawianym wskazaniu należy uznać: Empliciti (elotuzumab), Kyprolis (karfilzomib), Ninlaro (iksazomib), Farydak (panobinostat), Imnovid (pomalidomid). Produkty Lecznicze Imnovid (pomalidomid) oraz Farydak



(panobinostat) zostały oceniane przez Agencję, dlatego też były dostępne dla nich dane kosztowe. Oszacowano więc koszt jednego cyklu leczenia tymi substancjami. Uwzględniono wyłącznie koszt zakupu leków wnioskowanych (bez pozostałych leków, jeśli stosuje się leczenie skojarzone). Wyniki wskazują na to, że stosowanie Farydaku oraz Imnovidu jest tańsze od technologii wnioskowanej.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1793, z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Szpiczak plazmocytowy (syn. Szpiczak mnogi) (ICD-10: C90.0) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową, charakteryzującą się proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytów wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty. Stanowi on ~1% wszystkich nowotworów złośliwych i ~14% nowotworów układu krwiotwórczego.

W 2013 r. szpiczak plazmocytowy był w Polsce trzecią pod względem liczby nowych zarejestrowanych przypadków chorobą nowotworową układu limfoidalnego u dorosłych. Zachorowalność na szpiczaka na świecie (współczynnik standaryzowany) wynosi od 1 do 8 na 100 000 mieszkańców i jest większa w krajach zachodniej półkuli. W Europie wynosi 5,5 na 100 000, w USA – 5,9 na 100 000. Konsekwencją progresji choroby i oporności na leczenie jest zgon chorego. Według danych rejestrowych z 2011 r., względne przeżycie 5-letnie w USA w latach 2005–2011 wyniosło 49%, w porównaniu z 27% w okresie 1987–1989. Według aktualnych danych American Cancer Society, mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium (ISS) I, II i III wynosi odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy. 5-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio 82% dla R-ISS I, 62% dla R-ISS II oraz 40% dla R-ISS III. W 2013 r. w Polsce zarejestrowano 1504 nowych zachorowań, w tym 708 u mężczyzn i 796 u kobiet.

Aktualnie brak jest technologii medycznych prowadzących do pełnego wyleczenia, dlatego też należy uznać, że dostępne metody mają wyłącznie na celu wydłużenie przeżycia pacjenta.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów zidentyfikowano alternatywne technologie możliwe do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu, tj.:

- elotuzumab (zgodnie z Charakterystyką Produktu leczniczego (ChPL) Empliciti stosowany jest w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem),
- karfilzomib (zgodnie z ChPL Kyprolis stosowany jest w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem),
- iksazomib (zgodnie z ChPL Ninlaro stosowany jest w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem),
- panobinostat (zgodnie z ChPL Farydak stosowany jest w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem),
- pomalidomid (zgodnie z ChPL Imnovid stosowany jest w skojarzeniu z deksametazonem).

Wszystkie powyższe technologie nie są objęte refundacją w Polsce.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które łączy się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka mnogiego, a także na innych rodzajach komórek i tkanek w różnych poziomach. Białko CD38 ma wiele funkcji, takich jak: receptor pośredniczący w adhezji komórek, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatyczna.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) stosowanie leku Darzalex jest wskazany:

- w monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia;
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

Z przekazanych przez MZ informacji o dawkowaniu można wnioskować, że lek miałby być stosowany w monoterapii i w tym kierunku przeprowadzono dalszą ocenę.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy włączono trzy badania kliniczne oceniające skuteczność daratumumabu we wskazaniu szpiczak plazmocytowy, tj.:

- lida 2017 – badanie nierandomizowane, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe. Okres obserwacji wynosił 15 miesięcy. W badaniu wzięło udział 9 pacjentów. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 5/8 pkt w skali NICE (utrata punktów miała miejsce ze względu na: dane zbierane były nieprospektywnie; niewyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania; analizowane punkty końcowe nie były oceniane w warstwach);
- Lonial 2016 – badanie randomizowane, jednoramienne, otwarte, dwuetapowe, z zaślepieniem, wieloośrodkowe. W 1 etapie wzięło udział 32 pacjentów, a w 2 etapie 72 pacjentów. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 6/8 pkt w skali NICE (utrata punktów miała miejsce ze względu na: dane zbierane były nieprospektywnie; niewyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania). Okres obserwacji w wynosił: 1 etap – 8 tygodni; 2 etap – od 27.03.2008 r. do 09.01.2015 r.;
- Lokhorst 2015 – badanie jednoramienne, otwarte, dwuetapowe, wieloośrodkowe. W badaniu wzięło udział 72 pacjentów. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 5/8 pkt w skali NICE (utrata punktów miała miejsce ze względu na: dane zbierane były nieprospektywnie; niewyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania; hipoteza/założenia/cel badania nie zostały jasno opisane).

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej.

Skuteczność

W powyżej przedstawionych badaniach uzyskano następujące wyniki:

- przeżycie całkowite (OS – ang. *overall survival*);
 - Lonial 2016 – mediana OS wynosiła 17,5 miesiąca (95% CI: 13,7- nie do oszacowania (NE – ang. *not estimable*));
 - Lokhorst 2015 – roczne przeżycie całkowite wynosiło 77% (95% CI: 58-88);
- przeżycie wolne od progresji (PFS – ang. *progression free survival*)
 - lida 2017 – mediana PFS wynosiła 9,5 miesiąca (95%CI: 1,84-NE);

- Lonial 2016 – mediana PFS wynosiła 3,7 miesiąca (95% CI: 2,8-4,6);
- Lokhorst 2015 – mediana PFS wynosiła 5,6 miesiąca (95%CI: 4,2-8,1);
- odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa (ORR – ang. *objective response rate*)
 - lida 2017 – 60% (95%CI: NE);
 - Lonial 2016 – 29,2% (95% CI: 20,8-38,9);
 - Lokhorst 2015 – 36% (95%CI: 22-52).

Bezpieczeństwo

W ramach przedstawionych badań zaraportowano następujące zdarzenia niepożądane w stopniu 3 i 4:

- lida 2017 – gorączka (n=3; 60%), zapalenie płuc (n=1; 20%), neutropenia (n=4; 80%), leukopenia (n=3, 60%), limfopenia (n=5, 100%), anemia (n=1, 20%), zapalenie kości (n=1, 20%), małopłytkowość (n=1, 20%)
- Loniall 2016 – zmęczenie (n=3, 3%), neutropenia (n=13, 12%), anemia (n=25, 24%), ból pleców (n=3, 3%), małopłytkowość (n=20, 19%);
- Lokhorst 2015 – gorączka (n=1, 2%).

Do bardzo częstych działań niepożądanych wymienionych w ChPL Darzalex należą: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, limfopenia, obwodowa neuropatia, ból głowy, kaszel, duszność, biegunka, nudności, wymioty, skurcze mięśni, zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy, reakcje związane z infuzją.

Jako częste działania niepożądane ($\geq 1/100 < 1/10$) wymienione zostały: grypa, migotanie przedsionków.

Ze względu na dużą częstość ciężkich działań niepożądanych Darzalex podlega dodatkowemu monitorowaniu EMA.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Darzalex posiada rejestrację i jest wskazany w:

- monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.
- skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, że brak jest randomizowanych badań w porównaniu z komparatorem, placebo czy też standardową opieką. Dlatego też nie można jednoznacznie wskazać w jakim stopniu wnioskowana technologia, może przysłużyć się pacjentowi. Dodatkowo należy wskazać następujące aspekty wpływające na niepewność przedstawionych wyników:

- badanie lida 2017 zostało przeprowadzone dla populacji japońskiej liczącej jedynie 9 pacjentów.

- nie jest znany wpływ omawianej technologii na jakość życia u stosujących ją pacjentów, gdyż w żadnym z badań nie przeprowadzono oceny.

Efektywność technologii alternatywnych

Dane dotyczące efektywności klinicznej technologii alternatywnych zaczerpnięto z wytycznych Mayo 2017. Natomiast dane dotyczące działań niepożądanych z ChPL nw. produktów leczniczych:

- Elotuzumab (Empliciti):
 - efektywność kliniczna: ORR = 79%, PFS = 19,4 mies.,
 - działania niepożądane: reakcje na wlew (gorączka, dreszcze, podwyższone ciśnienie tętnicze), gorączka, ból gardła, zapalenie płuc, bolesna wysypka skórna z pęcherzami (półpasiec), zmniejszenie masy ciała, mała liczba białych krwinek, kaszel, przeziębienie, ból głowy, biegunka, uczucie zmęczenia lub osłabienie),
- Iksazomib (Ninlaro):
 - efektywność kliniczna: ORR = 78%, PFS = 20,6 mies.,
 - działania niepożądane: zakażeni górnych dróg oddechowych, małopłytkowość, neutropenia, neuropatie obwodowe, biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, wysypka, ból pleców, obrzęki obwodowe,
- Panobinostat (Farydak):
 - efektywność kliniczna: ORR = 60,7%, PFS = 11,99 mies.,
 - działania niepożądane: uczucie zmęczenia, bladość skóry (mogą to być objawy małej liczby czerwonych krwinek), zmniejszony apetyt lub zmniejszenie masy ciała, trudności z zasypianiem lub snem (bezsennność), ból głowy, zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub osłabienia, wymioty, nudności, rozstrój żołądka, niestrawność, obrzęk nóg lub ramion, obniżone stężenie fosforanów lub sodu we krwi,
- Pomalidomid (Imnovid):
 - efektywność kliniczna: ORR = 31%, PFS = 4 mies.,
 - najczęściej zgłaszanymi w badaniach klinicznych działaniami niepożądanymi były zaburzenia krwi oraz układu chłonnego, w tym niedokrwistość (45,7%), neutropenia (45,3%) oraz trombocytopenia (27%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym zmęczenie (28,3%), gorączka (21%), obrzęk obwodowy (13%); zakażenia i zarażenia pasożytnicze, w tym zapalenie płuc (10,7%). Działania niepożądane dotyczące neuropatii obwodowej zgłoszono u 12,3% pacjentów, natomiast żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej - u 3,3% pacjentów.

Ocena konkurencyjności cenowej

Dla dwóch leków, tj. Empliciti (elotuzumab) oraz Ninlaro (iksazomib) nie udało się ustalić ceny. Natomiast leki Imnovid (pomalidomid) oraz Farydak (panobinostat) były oceniane przez Agencję, dlatego też były dostępne dla nich dane kosztowe.

W ramach oszacowania kosztów u uwzględniono wyłącznie koszt zakupu leków omawianych (bez pozostałych leków, jeśli stosuje się leczenie skojarzone):

- Cena netto za opakowanie leku:
 - Darzalex (daratumumab) – ████████ PLN;
 - Imnovid (pomalidomid) – ████████ PLN;
 - Farydak (panobinostat) – ████████ PLN

- Koszt cyklu leczenia:
 - Darzalex (daratumumab) – ████████ PLN;
 - Imnovid (pomalidomid) – ████████ PLN;
 - Farydak (panobinostat) – ████████ PLN.

Ograniczenia

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że w przypadku stosowania schematów leczenia koszty te będą odpowiednio większe.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego populacja docelowa mogłaby liczyć 120 pacjentów.

Przy założeniu, że pacjenci z grupy docelowej będą leczeni 3 cyklami Darzalexu w monoterapii (koszt to ████████), to potencjalne obciążenie finansowe dla płatnika wyniesie ████████..

Z danych przekazanych przez NFZ, wynika, że liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem C90.0 w latach 2015 – 2017 wynosiła w kolejnych latach odpowiednio: 8 360, 8 815 i 7 270 (styczeń – czerwiec 2017).

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem oszacowań jest brak danych o liczebności pacjentów w stanie klinicznym kwalifikującym do rozpoczęcia terapii Darzalexem. Dane przekazane przez NFZ obejmują szerszą populację pacjentów (szpiczak mnogi, niekoniecznie w określonym stadium klinicznym).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych odnoszących się leczenia szpiczaka plazmocytozy:

- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 – wytyczne zalecają stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w niskich dawkach w przypadku pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 protokoły leczenia, lub daratumumabu w przypadku dorosłych pacjentów, którzy byli leczeni inhibitorami proteasomu i lekami immunomodulującymi i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.
- The Mayo Clinic (Mayo) 2017 – wytyczne zalecają stosowanie:
 - panobinostatu w przypadku pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 3 protokoły leczenia zawierające inhibitory proteasomów oraz leki immunomodulujące,
 - elotuzumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w przypadku pacjentów z indolentnym nawrotem choroby, którzy nie są oporni na lenalidomid i u których zastosowano co najmniej 1 protokół leczenia,
 - daratumumabu w przypadku pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 3 protokoły leczenia zawierające inhibitory proteasomów oraz leki immunomodulujące lub pacjentów podwójnie opornych na leczenie.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017 – wytyczne zalecają stosowanie:
 - daratumumabu w przypadku pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 3 protokoły leczenia zawierające inhibitory proteasomów oraz leki immunomodulujące lub pacjentów opornych na inhibitory proteasomów i leki immunomodulujące,

- elotuzumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w przypadku pacjentów, którzy otrzymali od 1 do 3 protokołów leczenia,
- iksazomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w przypadku pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 protokół leczenia,
- pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem lub karfilzomibuz deksametazonem lub bortezomibem z deksametazonem w przypadku pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 protokoły leczenia zawierające leki immunomodulujące, inhibitory proteasomów oraz którzy mieli progresję choroby w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017 – wytyczne zalecają stosowanie pomalidomidu w przypadku dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 protokoły leczenia, włączając w to lenalidomid i bortezomib, i którzy mieli progresję choroby od ostatniej terapii;
- Polska Grupa Szpiczakowa (PGS) 2016 – wytyczne zalecają stosowanie:
 - panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów otrzymujących co najmniej 2 schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący;
 - iksazomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 linię leczenia,
 - daratumumabu w przypadku pacjentów po co najmniej 3 liniach leczenia zawierającego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub u pacjentów podwójnie opornych na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013 – wytyczne zalecają stosowanie karfilzomibu lub pomalidomidu w przypadku oporności na bortezomib i lenalidomid.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 01.09.2017 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4046.2017.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Darzalex (daratumumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 400 mg/20 ml we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1793, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 322/2017 z dnia 2 października 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku DARZALEX (daratumumab) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD10: C90.0) oraz raportu nr OT.434.32.2017 Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.