



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 277/2018 z dnia 15 października 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku DARZALEX (daratumumab) we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytozowego daratumumabem w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku DARZALEX (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 400 mg/20 ml, we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytozowego daratumumabem w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera.*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Przedmiotem aktualnej analizy jest zastosowanie w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych daratumumabu we wskazaniu szpiczaka plazmocytozowego współwystępującego z chorobą Gauchera. Częstość występowania szpiczaka oceniana jest na 1 do 4 przypadki na 100 tys. Choroba Gauchera prawdopodobnie występuje z częstością 1 na 50 tys. Skrzyżowanie tych danych wskazuje, iż występowanie łączne obu tych patologii jest mniejsze niż 1 na milion (Miller W. et al. Multiple Myeloma Complicating Gaucher's Disease. West J. Med. 136:122-128, 1982, Nair S. et al. Clonal Immunoglobulin against Lysolipids in the Origin of Myeloma, N Engl J Med. 2016; 374:55-561).*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Darzalex (daratumumab) jest przeciwciałem monoklonalnym ukierunkowanym na receptory powierzchniowe CD-38 komórek plazmatycznych, produkujących przeciwciała, zarejestrowanym do stosowania u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. Jest stosowany zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu ze steroidami i chemioterapeutykami z grupy talidomidu, u pacjentów, u których odnotowano niepowodzenie terapii.*



Rada Przejrzystości dwukrotnie opiniowała stosowanie daratumumabu. Pierwszy raz 2. października wypowiedziała się negatywnie odnośnie stosowania w ramach RDTL we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy. Głównymi przesłankami był brak wówczas danych dotyczących długoterminowych przeżyć całkowitych w próbach klinicznych, a 12 miesięczna obserwacja nie wykazywała istotnych klinicznie różnic skojarzenia daratumumabu z leczeniem standardowym, tj. lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem (Bhatnagar V, *The Oncologist* 2017). Dodatkową przesłanką była stosunkowo wysoka częstość działań niepożądanych daratumumabu. Ostatecznie w 2017 r. Rada uznała finansowanie daratumumabu za przedwczesne, ale wskazała iż „Zdaniem Rady należy w przyszłości rozważyć ocenę zasadności objęcia refundacją w ramach programu lekowego, w obu omawianych wskazaniach”.

Drugi raz 16 lipca b.r. Rada zajęła stanowisko, w którym uznała za zasadne objęcie refundacją leku Darzalex w ramach programu lekowego „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)”. Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania daratumumabu w omawianym wskazaniu jest istotny statystycznie, znaczący klinicznie i zadowalająco udokumentowany wpływ tego leku na wydłużenie czasu do progresji choroby (schemat DARA+BOR+DEX vs. BOR+DEX). Jednocześnie, istotne ograniczenie dla wiarygodności przeprowadzonej przez producenta analizy ekonomicznej stanowi niepewność dotycząca wpływu daratumumabu na przeżycia całkowite chorych i brak odniesienia w analizie ekonomicznej do innych schematów leczenia stosowanych w omawianej sytuacji klinicznej. Ponadto, ze względu na relatywnie krótki okres obserwacji chorych w badaniu CASTOR nie jest zadowalająco poznana optymalna długość leczenia daratumumabem, zwłaszcza u chorych, którzy odnoszą długotrwałą korzyść z jego stosowania.

Wobec bardzo rzadkiego łącznego występowania choroby Gauchera i szpiczaka nie można opinii opierać o wyniki badań empirycznych. Przegląd literatury potwierdza ten fakt – brak jest badań w takim, unikalnym wskazaniu. W takiej sytuacji odpowiedź mogą dostarczyć przesłanki patofizjologiczne. Badania nad zależnością pomiędzy spichrzeniową chorobą Gauchera i zaburzeniami produkcji przeciwciał przez plazmocyty w szpiczaku mnogim wskazują na różnorodne powiązania patofizjologiczne i genetyczne obu tych patologii (Rosenbloom BE et al. *Multiple myeloma and Gaucher genes*, *Genetics in Medicine* 2009, 11, 134, Nair S. et al. *Clonal Immunoglobulin against Lysolipids in the Origin of Myeloma*, *N Engl J Med.* 2016; 374:55-561).

#### Bezpieczeństwo stosowania

Podobnie jak w przypadku skuteczności również w odniesieniu do bezpieczeństwa pacjenta istnieje duże prawdopodobieństwo, iż pod

względem bezpieczeństwa nie ma istotnej różnicy pomiędzy pacjentami objętymi programem lekowym a pacjentem z rozpatrywanym wskazaniem.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Istnieje wysokie prawdopodobieństwo, iż podobnie jak w programie lekowym mamy w przypadku rozpatrywanego wskazania do czynienia z korzystnym stosunkiem korzyści zdrowotnych do ryzyka terapii.

#### Konkurencyjność cenowa

Wobec braku alternatywnych schematów terapii w 4 linii leczenia, przy nieskuteczności dotychczasowych, brak danych do rozpatrywania konkurencyjności cenowej.

#### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Z uwagi na bardzo ograniczoną populację pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym oraz równocześnie spichrzeniową chorobą Gauchera wpływ pozytywnej decyzji na wydatki podmiotu finansującego terapię będzie ograniczony.

#### Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Brak.

#### Główne argumenty decyzji

W świetle badań nad współwystępowaniem szpiczaka plazmocytozy i choroby Gauchera istnieje duże prawdopodobieństwo, iż pacjenci ze szpiczakiem i chorobą Gauchera zareagują podobnie pozytywnie na leczenie Darzalexem, jak pacjenci ze szpiczakiem i bez tej choroby, u których uzyskano potwierdzenie empiryczne w próbach klinicznych.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.42.2018 „Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytozy daratumumabem w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych u indywidualnego pacjenta”. Data ukończenia: 12 października 2018 r.