



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Darzalex (daratumumab)

we wskazaniu:

leczenie szpiczaka plazmocytoowego 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.

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych

Nr: OT.422.42.2018

Data ukończenia: 12 października 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Janssen-Cilag Polska Sp. z o. o., Novartis Poland Sp. z o.o. oraz Celgene Europe Limited.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag Polska Sp. z o. o., Novartis Poland Sp. z o.o. oraz Celgene Europe Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag Polska Sp. z o. o., Novartis Poland Sp. z o.o. oraz Celgene Europe Limited.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	Odpowiedź całkowita (complete response)
DoR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (duration of response)
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
m.c.	Masa ciała
MR	Odpowiedź minimalna (minimal response)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	Niemierzalny (not estimable)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	Ogólny współczynnik odpowiedzi na leczenie (overall response rate)
OS	Całkowite przeżycie (overall survival)
PD	Progresja choroby (progressive disease)
PFS	Czas przeżycia bez progresji choroby (progression-free survival)
PGS	Polska Grupa Szpiczakowa
PR	Odpowiedź częściowa (partial response)
PSUR	Okresowy raport o bezpieczeństwie (periodic safety update report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
sCR	Rygorystyczna odpowiedź całkowita (stringent complete response)
SD	Stabilizacja choroby (stable disease)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.)
TtBR	Czas do najlepszej odpowiedzi (time to best response)
TtFR	Czas do pierwszej odpowiedzi (time to first response)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
VGPR	Bardzo dobra odpowiedź częściowa (very good partial response)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
3. Problem decyzyjny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Technologia wnioskowana	10
3.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	11
6. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją	13
7. Skuteczność kliniczna i praktyczna	15
7.1. Opis metodyki.....	15
7.2. Opis badań włączonych do przeglądu	15
7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	15
7.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu	17
7.3. Wyniki.....	19
8. Bezpieczeństwo stosowania	31
9. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	37
10. Konkurencyjność cenowa	38
11. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	39
12. Piśmiennictwo	40
13. Załączniki.....	41
13.1 Strategia wyszukiwania publikacji	41
13.2 Diagram selekcji badań	42

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (2018.10.12 r.) i znak pisma zlecającego:

2018.10.12 r., znak: PLD.46434.5072.2018

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 400 mg/20 ml
- Wnioskowane wskazanie:

leczenie szpiczaka plazmocytowego 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.

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ / 12 tyg. leczenia

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 12.10.2018 r., znak PLD.46434.5072.2018 (data wpływu do AOTMiT 12.10.2018 r. Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 400 mg/20 ml

we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytoowego 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.

Ze względu na ograniczenia czasowe, niniejsze opracowanie przygotowano w oparciu o wcześniejsze raporty Agencji dotyczące podobnych zagadnień:

- Raport nr OT.434.32.2017- dotyczący zastosowania leku Darzalex w monoterapii u pacjentów po co najmniej III liniach leczenia (pacjenci, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący, i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia);
- Analiza Weryfikacyjna Agencji nr OT.4331.12.2018 - dotycząca zastosowywania leku Darzalex w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu i deksametazonem – u pacjentów leczonych wcześniej przynajmniej jedną linią leczenia.

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

Definiowanie problemu zdrowotnego

Szpiczak plazmocytowy (syn. szpiczak mnogi) (IDC-10: C90.0) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową charakteryzującą się proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytów wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty. Nowotwory z komórki plazmatycznej obejmują trzy większe grupy chorób: szpiczak plazmocytowy, izolowany guz plazmatyczno-komórkowy i zespoły związane z odkładaniem się immunoglobulin w tkankach.

Źródło: [Szczeklik, 2016; PGS, 2016]

Etiologia i patogenezę

Etiologia choroby nie jest znana. Pewną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym i długotrwałej stymulacji antygenowej w przebiegu zakażeń bakteryjnych lub wirusowych. Znaczenie może mieć długotrwała ekspozycja na promieniowanie jonizujące, benzen, azbest, środki ochrony roślin i inne substancje toksyczne stosowane w przemyśle chemicznym. Rozwój szpiczaka jest kilkietapowy. W następstwie translokacji chromosomowych w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin, powstających w czasie przełączania klasy i somatycznych hipermutacji, dochodzi do zestawienia sekwencji wzmacniających geny kodujące immunoglobulinę z onkogenami, co prowadzi do unieśmiertelnienia komórki i pojawienia się ograniczonej liczby monoklonalnych plazmocytów (MGUS). Komórka, w której dochodzi do zmian zapoczątkowujących proces nowotworowy, to najprawdopodobniej limfocyt B pamięci immunologicznej. Przejściu MGUS w szpiczaka plazmocytozowego sprzyjają niestabilność kariotypu i dodatkowe aberracje genetyczne obejmujące geny MYC, BRAF i RAS (KRAS, NRAS). Badania genomu wykazały znaczną różnorodność subklonalną w szpiczaku, co się wiąże z odpornością na leczenie i szybkim nawrotem choroby. Nowotworowe komórki plazmatyczne szpiczaka wytwarzają poza immunoglobulinami wiele cytokin i same podlegają ich wpływowi, co stymuluje ich proliferację – jest to charakterystyczna cecha tych komórek. Komórki szpiczakowe ponadto wchodzi w liczne interakcje z komórkami podścieliska szpiku, w czym pośredniczą różne cząsteczki, m. in. VCAM-1 i integryna VLA-4. W wyniku tej interakcji zwiększa się wydzielanie IL-6 i VEGF, które, stymulując angiogenezę, promują wzrost szpiczaka. Najbardziej typową cechą szpiczaka są zmiany osteolityczne, spowodowane m. in. nadmiernym pobudzeniem osteoklastów. Uważa się, że aktywacja osteoklastów jest wynikiem zaburzenia równowagi między nasilonym wytwarzaniem liganda aktywatora receptora jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (RANKL) a zmniejszonym wytwarzaniem osteoprotegeryny (OPG). Aktywowane przez komórki podścieliska osteoklasty, wydzielając osteopontynę, nasilają angiogenezę, przez co promują wzrost szpiczaka. Zwiększonej aktywacji osteoklastów towarzyszy zmniejszona aktywność osteoblastów wskutek wytwarzanego przez komórki szpiczaka homologu białka DKK1 (dickkopf1). Komórki szpiczaka hamując również kluczowy czynnik transkrypcyjny osteoblastów RUBX2, hamują ich dojrzewanie.

Źródło: [Szczeklik, 2016]

Epidemiologia

Szpiczak plazmocytowy stanowi ~1% wszystkich nowotworów złośliwych i ~14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5 do 5,8/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). 20-30% chorych ma >80 lat, ~5% chorych - <60 lat, a <2% - <40 lat. Ryzyko zachorowania u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi jest 3,7-krotnie większe.

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. Według dostępnych aktualnie 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.

Źródło: [Szczeklik, 2016; PGS, 2016]

Obraz kliniczny

Objawy są powodowane przez rozrost komórek nowotworowych i wydzielanie przez te komórki białek i cytokin.

- 1) Objawy ogólne - osłabienie (32%), utrata masy ciała (24%)
- 2) Ból kostny (najczęstszy objaw, u 60-70% chorych) – zlokalizowany w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, miednicy, żebrach, rzadziej czaszce i kościach długich; wywołany przez zmiany osteolityczne i patologiczne złamania kości, np. kompresyjne złamania kręgow
- 3) Objawy neurologiczne
 - a. Wskutek ucisku lub uszkodzenia rdzenia kręgowego, korzeni nerwów rdzeniowych lub nerwów czaszkowych przez złamania patologiczne (głównie złamania kompresyjne kręgow) lub bezpośrednio przez guz nowotworowy: najczęściej radikulopatia, może występować niedowład lub porażenie kończyn, nietrzymanie moczu i stolca,
 - b. Polineuropatia obwodowa czuciowa lub czuciowo-ruchowa, symetryczna i dystalna; rzadko przy rozpoznaniu choroby (<10%) – prawie wyłącznie u chorych ze współistniejącą amyloidozą AL oraz w zespole POEMS; znaczenie częściej (do 75%) u chorych leczonych lekami neurotoksycznymi
- 4) Objawy niedokrwistości – rozdz. VI.D
- 5) Objawy hiperkalcemii i jej następstw (10-20%) – rozdz. XII.F.3
- 6) Nawracające zakażenia – najczęściej bakteryjne układu oddechowego i moczowego
- 7) Objawy niewydolności nerek (~30% chorych w chwili rozpoznania szpiczaka, później do 50%) - wskutek
 - a. Dużych ilości łańcuchów lekkich immunoglobulin w moczu, które po połączeniu z białkiem Tamma i Horsfalla tworzą wałeczki wewnątrz cewek dalszych oraz bezpośrednio uszkodzają komórki cewek bliższych, co prowadzi do rozwoju cewkowo-śródmiaższowego zapalenia nerek – tzw. nefropatia wałeczkowa (najczęstsza [90%] postać choroby nerek w przebiegu szpiczaka)
 - b. Hiperkalcemii i hiperkalciurii, z następczą hipowolemią prowadzącą do przednerkowej niewydolności nerek; ponadto w cewkach nerkowych odkładają się złogi wapnia, co prowadzi do śródmiaższowego zapalenia nerek
 - c. Amyloidozy AL (u ~10%) lub choroby złogów łańcuchów lekkich (rozdz. C.E.2.3 i rozdz. V.E.2.4)
 - d. Hiperurykemii – kryształy kwasu moczowego wytrącają się wewnątrz i wokół cewek zbiorczych
- 8) Objawy zespołu nadmiernej lepkości (u ~10%) spowodowane dużym stężeniem białka M
- 9) Guzy plazmocytowe pozaszpikowe (7-13%)
- 10) Objawy współistniejącej amyloidozy AL u ~10% chorych
- 11) Inne rzadkie
 - a. Powiększenie wątroby (4%), rzadko obwodowych węzłów chłonnych i śledziony (1%) – związane z naciekaniami plazmocytów
 - b. Żółtaki dłoni i podeszwy części stopy (zespół paranowotworowy)
 - c. Zespół Fanconiego bez niewydolności nerek wskutek upośledzenia funkcji reabsorpcyjnej cewek bliższych przez łańcuchy lekkie – rozdz. V.G.8.

Źródło: [Szczeklik, 2016]

Przebieg naturalny

Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych i unieśmiertelnieniem komórki B centrum rozrodczego grudki chłonnej a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi 20 – 30 lat, a nawet dłużej. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3 – 4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłuża się do 5 – 6 lat, zwłaszcza w grupie chorych młodszych.

Źródło: [Szczeklik, 2016]

Leczenie

Choroba, która nie odpowiada na leczenie pierwszoliniowe, może niekiedy być stabilna klinicznie bez progresji przez dłuższy czas. W takiej sytuacji chorzy nie wymagają eskalacji leczenia, tylko rozważnego monitorowania. Dla pacjentów nietolerujących talidomidu lub opornych na ten lek, rekomendowane są programy z alternatywnym nowym lekiem, zwłaszcza z bortezomibem, np. VMP, jeżeli w pierwszoliniowym leczeniu stosowano CTD. Dla chorych otrzymujących w pierwszej linii VMP i z polineuropatią stopnia >2, zaleca się układy z lenalidomidem lub z bendamustyną. W aktualnie prowadzonych badaniach klinicznych często

nie wyodrębnia się chorych opornych, dlatego potencjalną alternatywą, dotychczas bez refundacji w Polsce, są karfilzomib i elotuzumab zarejestrowane przez EMA odpowiednio w 2015 i 2016 w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem do leczenia chorych, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia, a także pomalidomid zarejestrowany przez EMA w 2013 r. do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio, co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid, jak i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. U chorych otrzymujących co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący możliwe jest stosowanie panobinostatu, zarejestrowanego przez EMA w 2015 roku w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem. Kolejnym lekiem jest iksazomib, pierwszy doustny inhibitor proteasomów. Lek uzyskał w listopadzie 2015 r. akceptację FDA do leczenia szpiczaka plazmocytoowego w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem, u chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 linię leczenia. Wszystkie te leki przeznaczone są do stosowania długoterminowego, tj. do utraty odpowiedzi lub nietolerancji leczenia. Chorzy po co najmniej trzech liniach leczenia zawierającego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub u chorych podwójnie oporni na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący mogą być leczeni daratumumabem, przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38 zarejestrowanym przez FDA w 2015.

Źródło: [Polskie Towarzystwo Szpiczaka, 2016]

Rokowanie

Leczenie umożliwia uzyskanie remisji, wydłużenie przeżycia wolnego od choroby oraz przeżycia całkowitego. Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze. Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia.

Źródło: [Szczeklik, 2016]

Z opinii eksperta klinicznego zaczerpniętej z raportu OT.434.32.2017 (dr hab. n. med. Marek Hus - konsultant wojewódzki w dziedzinie hematologii) wynika, że rokowanie jest bardzo złe jak w nawrotowych lub opornych postaciach limfoproliferacji.

3.2. Technologia wnioskowana

3.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Darzalex, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fiolka 400 mg/20 ml, 5909991275235																															
Kod ATC	L01XC24																															
Substancja czynna	Daratumumab																															
Wnioskowane wskazanie	Szpiczak plazmocytowy (ICD10: C90.0) IgG lambda, w ramach IV linii leczenia u pacjentów z współwystępującą chorobą Gauchera typu I, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.																															
Dawkowanie	<p>Produkt leczniczy Darzalex powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji.</p> <p>Dawkowanie</p> <p>W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IRR) daratumumabu należy podawać dodatkowe leki przed i po infuzji.</p> <p>Zalecaną dawką produktu leczniczego Darzalex jest 16 mg/kg masy ciała podawane w dożylnym wlewie zgodnie z następującym schematem dawkowania:</p> <p>Schemat dawkowania Darzalex</p> <table border="1" data-bbox="624 913 1240 1084"> <thead> <tr> <th>Schemat</th> <th>Tygodnie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Raz w tygodniu</td> <td>Tygodnie 1 do 8</td> </tr> <tr> <td>Co 2 tygodnie</td> <td>Tygodnie 9 do 24</td> </tr> <tr> <td>Co 4 tygodnie</td> <td>Od tygodnia 25 aż do progresji choroby</td> </tr> </tbody> </table> <p>Po rozcieńczeniu produkt leczniczy Darzalex należy podać w infuzji dożylną z właściwą wstępną szybkością. Można rozważyć stopniowe zwiększanie szybkości infuzji, gdy wcześniejsze infuzje daratumumabu były dobrze tolerowane.</p> <table border="1" data-bbox="493 1167 1370 1480"> <thead> <tr> <th></th> <th>Objętość rozcieńczenia</th> <th>Wstępna szybkość infuzji (pierwsza godzina)</th> <th>Stopniowe zwiększanie szybkości infuzji</th> <th>Maksymalna szybkość infuzji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pierwsza infuzja</td> <td>1000 ml</td> <td>50 ml/godzinę</td> <td>50 ml/godzinę co godzinę</td> <td>200 ml/godzinę</td> </tr> <tr> <td>Druga infuzja</td> <td>500 ml</td> <td>50 ml/godzinę</td> <td>50 ml/godzinę co godzinę</td> <td>200 ml/godzinę</td> </tr> <tr> <td>Kolejne infuzje</td> <td>500 ml</td> <td>100 ml/godzinę</td> <td>50 ml/godzinę co godzinę</td> <td>200 ml/godzinę</td> </tr> </tbody> </table>				Schemat	Tygodnie	Raz w tygodniu	Tygodnie 1 do 8	Co 2 tygodnie	Tygodnie 9 do 24	Co 4 tygodnie	Od tygodnia 25 aż do progresji choroby		Objętość rozcieńczenia	Wstępna szybkość infuzji (pierwsza godzina)	Stopniowe zwiększanie szybkości infuzji	Maksymalna szybkość infuzji	Pierwsza infuzja	1000 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę co godzinę	200 ml/godzinę	Druga infuzja	500 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę co godzinę	200 ml/godzinę	Kolejne infuzje	500 ml	100 ml/godzinę	50 ml/godzinę co godzinę	200 ml/godzinę
Schemat	Tygodnie																															
Raz w tygodniu	Tygodnie 1 do 8																															
Co 2 tygodnie	Tygodnie 9 do 24																															
Co 4 tygodnie	Od tygodnia 25 aż do progresji choroby																															
	Objętość rozcieńczenia	Wstępna szybkość infuzji (pierwsza godzina)	Stopniowe zwiększanie szybkości infuzji	Maksymalna szybkość infuzji																												
Pierwsza infuzja	1000 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę co godzinę	200 ml/godzinę																												
Druga infuzja	500 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę co godzinę	200 ml/godzinę																												
Kolejne infuzje	500 ml	100 ml/godzinę	50 ml/godzinę co godzinę	200 ml/godzinę																												
Droga podania	Produkt Darzalex jest do stosowania dożylnego. Podaje się go w dożylną infuzji po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań.																															
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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.																															
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	Wniosek dotyczy 12 tygodni leczenia, z planem kontynuowania terapii zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego																															

Źródło: ChPL Darzalex, zlecenie MZ

3.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	20 maja 2016 r. EMA (dopuszczenie warunkowe) 28 kwietnia 2017 r. EMA (pełne pozwolenie)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy DARZALEX jest wskazany: <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Status leku sierocego	Tak, we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (EU/3/13/1153)
Symbol czarnego trójkąta	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Darzalex

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ze względu na ograniczony czas na realizację zlecenia oraz podobieństwo wskazań (kolejne linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego) poniżej przedstawiono informacje z opracowania Agencji nr OT.434.32.2017 (opracowanie ukończono 27 września 2017 roku).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.09.2017 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu szpiczak plazmocytoowy

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
European Society for Medical Oncology, ESMO 2017 (Europa)	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 (USA)	Wytyczne zalecają stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> - panobinostat 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.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2017 (USA)	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 karfilzomibem i deksametazonem lub bortezomibem i 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 (Wielka Brytania)	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 (Polska)	Wytyczne zalecają stosowanie: - panobinostat 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 (Polska)	Wytyczne zalecają stosowanie karfilzomibu lub pomalidomidu w przypadku oporności na bortezomib i lenalidomid.

Poniżej dane dotyczące efektywności klinicznej (źródło: wytyczne Mayo 2017) i działań niepożądanych (źródło: ChPL dla leków) dla technologii alternatywnych:

Elotuzumab (Empliciti)

- Efektywność kliniczna: ORR = 79%, PFS = 19,4 miesięcy,
- 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 miesięcy,
- Działania niepożądane: zakażenia 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 miesięcy,
- 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 (bezsennosc), 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 miesiące,
- 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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej - u 3,3% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym neutropenia (41,7%), niedokrwistość (27%) i trombocytopenia (20,7%); zakażenia

i zarażenia pasożytnicze, w tym zapalenie płuc (9%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym zmęczenie (4,7%), gorączka (3%) oraz obrzęk obwodowy (1,3%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zapalenie płuc (9,3%). Inne zgłaszane ciężkie działania niepożądane obejmowały gorączkę neutropeniczną (4%), neutropenię (2,0%), trombocytopenię (1,7%) oraz zdarzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (1,7%).

Poniżej zamieszczono opinię eksperta klinicznego, przygotowaną na potrzeby realizacji raportu nr OT.434.32.2017 (opracowanie ukończono 27 września 2017 roku) odnośnie interwencji stosowanych w Polsce.

Tabela 4. Opinia eksperta – interwencje obecnie stosowane w Polsce

Ekspert	dr hab. n. med. Marek Hus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii (woj. Lubelskie)
interwencje stosowane obecnie	„najczęściej stosowane postępowanie paliatywne”
interwencje najtańsze	Talidomid, melfalan, deksametazon
interwencje najskuteczniejsze	Revlimid
interwencje rekomendowane	„wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej, oparte na rekomendacji ESMO”

6. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Ze względu na ograniczony czas na realizację zlecenia oraz podobieństwo wskazań (kolejne linie leczenia szpiczaka plazmocytozy) poniżej przedstawiono informacje z opracowania Agencji nr OT.434.32.2017 (opracowanie ukończono 27 września 2017 roku). Należy mieć na uwadze, że poniższe informacje odnoszą się do monoterapii daratumumabem.

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	dr hab. n. med. Marek Hus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii (woj. Lubelskie)
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	

Tabela 6. Opinie ekspertów – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Ekspert/uzyskany stan		dr hab. n. med. Marek Hus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii (woj. Lubelskie)	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		
	Jakieś problemy z chodzeniem	x	x
	Brak możliwości chodzenia		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		
	Jakieś problemy z samoopieką	x	x
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	x
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych		
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		

	Umiarkowany ból lub dyskomfort	x	x
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		x
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	x	

Użyteczność podano na podstawie publikacji *Golicki 2010* w oparciu o odpowiedzi eksperta klinicznego. Na podstawie powyższej opinii, użyteczność wynosi przed leczeniem **0,535**, natomiast po leczeniu **0,716** (zgodnie z formularzem EQ5D).

Powyższe dane oszacowane są z pewnymi ograniczeniami. W związku z faktem, że niemożliwe jest przeprowadzenie ankiety za pomocą kwestionariusza EQ-5D wśród pacjentów, odpowiedzi udzielali ankietowani lekarze. Odpowiedzi udzielone przez lekarza mogą odbiegać od tych udzielanych przez pacjenta lub inną osobę (w badaniu *Golicki 2010* respondentami były osoby odwiedzające pacjentów w szpitalu), a co za tym idzie oszacowana w ten sposób użyteczność może odbiegać od tej szacowanej na podstawie odpowiedzi innych osób.

Tabela 7. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	dr hab. n. med. Marek Hus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii (woj. Lubelskie)
Przedwczesny zgon	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	
Niezdolność do pracy	
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x
Obniżenie jakości życia	x
Jakie objawy, konsekwencje choroby są najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na schorzenie wskazane w formularzu eksperckim?	obniżenie jakości życia, przewlekły ból (choroba kostna), wykluczenie społeczne (niezdolność do pracy) oraz przedwczesny zgon

¹Wg Ustawy o świadczeniach

7. Skuteczność kliniczna i praktyczna

7.1. Opis metodyki

Ze względu na czas realizacji zlecenia, wyszukiwanie dowodów pierwotnych i wtórnych ograniczono tylko do bazy PubMed.

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowy i współwystępującą chorobą Gauchera typu I wykonano przeszukiwanie w bazie danych PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.10.2018. Zastosowana strategia wyszukiwania została przedstawiona w rozdziale 13.1 „Strategia wyszukiwania”.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: szpiczak plazmocytowy IgG lambda z współwystępującą chorobą Gauchera (zgodnie z informacją zawartą w załączniku do zlecenia MZ populację docelową zawężono do pacjentów z IgG lambda);

Interwencja: Darzalex (daratumumab) – nie zawężona ze względu na dawkowanie;

Komparator: dowolny;

Punkty końcowe: dowolne;

Typ badań: dowolne;

Inne: publikacje w języku angielskim lub polskim.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych publikacji spełniających predefiniowane kryteria PICOS, z tego powodu postanowiono przedstawić dowody dla populacji szerszej niż wnioskowana – pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym po co najmniej 1 linii leczenia. W tym celu wykorzystano dane z Analizy Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4331.12.2018 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)”, która odnosiła się do pacjentów po co najmniej jednej linii leczenia, więc do populacji szerszej niż wnioskowana.

7.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do analizy włączono 1 badanie porównujące efektywność kliniczną schematu DVd (DARA+BOR+DEX) ze schematem Vd (BOR+DEX) – badanie CASTOR.

Badanie CASTOR odnosi się do populacji szerszej niż populacja zdefiniowana w zleceniu MZ (szpiczak plazmocytowy IgG lambda ze współwystępującą chorobą Gauchera u dorosłych pacjentów) – pacjenci po co najmniej jednej linii leczenia bez względu na stan IgG, współwystępowanie choroby Gauchera nie zostało określone jako kryterium wykluczenia z badania (brak informacji odnoszącej się do choroby Gauchera w uwzględnionych publikacjach oraz ChPL Darzalex – badania CASTOR to badania rejestracyjne).

W ramach przeglądu wykonanego na potrzeby realizacji niniejszego zlecenia nie odnaleziono innych danych, w tym badań dotyczących skuteczności praktycznej w ocenianym wskazaniu. Odnaleziono natomiast wyniki badania CASTOR, które pochodzą z publikacji Spencer 2018 i stanowią aktualizację danych uwzględnionych w AWA nr OT.4331.12.2018. Ze względu na czas realizacji niniejszego opracowania oraz charakter wnioskowanej populacji (pacjenci z IgG po 3 liniach leczenia) przedstawione w kolejnych rozdziałach wyniki pochodzą z AWA nr OT.4331.12.2018. W publikacji Spencer 2018 wyniki analizy podgrup nie uwzględniają statusu IgG a pod względem linii leczenia odnoszą się do pacjentów po 1, 2-3, >3 oraz 1-3 liniach leczenia, zatem brak wyników dla pacjentów z IgG, a także dla pacjentów po 3 liniach leczenia.

7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 8. Charakterystyka badania włączonego do opracowania (CASTOR), na podstawie AWA nr OT.4331.12.2018

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
CASTOR <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development	Międzynarodowe, wielośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy III z randomizacją i kontrolą aktywną	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> chorzy ≥ 18 r.ż. chorzy z PCM, którzy leczeni byli wcześniej co najmniej jedną linią leczenia, mieli co najmniej częściową odpowiedź na jedną lub więcej wcześniejszych terapii i mieli 	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (PFS), tj. czas od randomizacji do wystąpienia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Liczba ośrodków: 115 ośrodków w 16 krajach (Europa, Ameryka Płn i Płd, region Azji i Pacyfiku)</p> <p>Liczba ramion: 2 (Dvd vs Vd);</p> <p>Randomizacja: tak;</p> <p>Zaślepienie: nie;</p> <p>Typ hipotezy: superiority;</p> <p>Interwencje: Grupa A: Dvd (DARA 16 mg/kg mc.; BOR 1,3 mg/m², DEX 20 mg) Grupa B: Vd (BOR 1,3 mg/m²; DEX 20 mg)</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: IIA;</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3;</p> <p>Okres obserwacji: 7,4 msc. (badanie w toku — dostępne są wyniki z dłuższego okresu obserwacji w postaci doniesień konferencyjnych i raportów wewnętrznych Wnioskodawcy — mediana 13,0 i 19,4 m-ca)</p>	<p>udokumentowaną chorobę postępującą zgodnie z kryteriami IMWG podczas lub po zakończeniu ostatniego schematu leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> • choroba mierzalna na wizycie przesiewowej, • chorzy z odpowiedzią (częściową lub lepszą w oparciu o ocenę odpowiedzi przez badacza wg kryteriów IMWG) na co najmniej 1 schemat terapeutyczny stosowany przed włączeniem do badania, • stopień sprawności wg ECOG 0,1 lub 2, • w przypadku chorych, u których wystąpiły działania toksyczne w związku z wcześniejszym leczeniem (w tym neuropatia obwodowa), muszą one ustąpić lub ustabilizować się do stopnia ≤ 1, • u kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest zobowiązanie do powstrzymania się od heteroseksualnego stosunku seksualnego albo jednoczesnego stosowania dwóch skutecznych metod antykoncepcji jednocześnie, • u kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążowego (z moczu lub krwi) podczas badania przesiewowego w ciągu 14 dni przed randomizacją, • udzielenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu klinicznym. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie DARA lub inną terapią anti-CD38, • liczba neutrofilii ≤ 1 000/mm³, poziom hemoglobiny ≤ 7,5/dl, liczba płytek krwi ≤ 75 000/mm³, klirens kreatyniny ≤ 20 ml/min/1,73 m², poziom aminotransferaza alaninowa lub aminotransferaza asparaginianowa ≥ 2,5 x GGN (górną granicą normy), poziom bilirubiny ≥ 1,5 x GGN; • chorzy z chorobą oporną na Velcade lub nieakceptowalnymi efektami ubocznymi stosowania Velcade, z chorobą oporną na inny inh bitor proteasomu, lub z obwodową neuropatią lub bólem neuropatycznym stopnia ≥ 2, • wcześniejsze leczenie antyszpiczakowe w ciągu 2 tygodni lub 5 farmakokinetycznych okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, przed datą randomizacji, • autologiczny SCT w ciągu 12 tyg. przed datą randomizacji lub przeżyty allogeniczny SCT, • osoby planujące zabieg SCT przed wystąpieniem progresji choroby w badaniu, • osoby, u których wykryto nowotwór (inny niż PCM) w ciągu 3 lat przed datą randomizacji (wyjątki w protokole), • rozpoznana POChP z FEV1 < 50% od przewidywanej normy lub: rozpoznana umiarkowana lub ciężka uporczywa astma lub astma w ciągu ostatnich 2 lat lub obecnie niekontrolowana astma, • klinicznie istotna choroba serca, w tym: zawał serca w ciągu 6 miesięcy przed datą randomizacji lub niestabilna lub niekontrolowana choroba związana z lub 	<p>progresji choroby (na podstawie kryteriów IMWG) lub zgonu, w zależności od tego co wystąpiło pierwsze.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do progresji choroby (TTP), • całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), • bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR) lub lepsza, • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), • przeżycie całkowite (OS), • Poza tym w badaniu oceniano: • bezpieczeństwo leczenia • czas do kolejnej terapii PCM.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>wpływająca na czynność serca; niekontrolowana arytmia lub klinicznie istotne zaburzenia w EKG; QTcF w 12-odprowadzeniowym EKG > 470 ms,</p> <ul style="list-style-type: none"> HIV, seropozytywny, pozytywny antygen powierzchniowy WZW B, wcześniejsze WZW C, chorzy z białaczką komórek plazmatycznych, makroglobulinemią Waldenströma lub syndromem POEMS, lub amyloidozą, poważna operacja w ciągu 2 tygodni przed randomizacją lub niepełny powrót do zdrowia po wcześniejszej operacji, lub zaplanowane zabiegi chirurgiczne w czasie, gdy pacjent miałby uczestniczyć w badaniu lub w ciągu 2 tygodni po podaniu ostatniej dawki badanego leku. <p style="text-align: center;"><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 251 Grupa B: 247</p>	

7.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę ryzyka błędu systematycznego badania CASTOR wg zaleceń Cochrane – na podstawie AWA nr OT.4331.12.2018.

Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CASTOR wg. zaleceń Cochrane – na podstawie AWA nr OT.4331.12.2018

Badanie	CASTOR
Randomizacja	Niskie ryzyko
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie ryzyko
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niejednoznaczne
Zaślepienie oceny efektów	Niskie ryzyko
Niekompletne wyniki	Niskie ryzyko
Selektywne raportowanie	Niskie ryzyko
Inne czynniki	Niskie ryzyko
Ogólne ryzyko błędu	Niskie ryzyko

Zgodnie z AWA nr OT.4331.12.2018:

„Międzynarodowe, wielośrodkowe, otwarte badanie III fazy z randomizacją i aktywną kontrolą – CASTOR porównuje bezpośrednio stosowanie schematu DVd (DARA+BOR+DEX) ze schematem Vd w predefiniowanych subpopulacjach chorych m. in. [redacted]. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grup DVd lub Vd. Randomizacja była stratyfikowana zgodnie ze stopniem zaawansowania na podstawie klasyfikacji ISS (Międzynarodowy System Stopniowania, ang. International Staging System) przydzielonej w momencie badania przesiewowego (stadium I, II lub III; wyższe stopnie wskazują na cięższą chorobę), liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs 2 lub 3 vs > 3) i wcześniejsze leczenie bortezomibem (nieleczeni vs leczeni). Populacja badania CASTOR objęła chorych z nawrotowym lub nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmacytowym (N=498, [redacted]). Do badania CASTOR włączono grupę 498 chorych, z czego 251 było leczonych schematem DVd (DAR 16 mg/kg mc.; BOR 1,3 mg/m², DEX 20 mg), a 247 Vd (BOR 1,3 mg/m², DEX 20 mg). Wszyscy chorzy dostawali do 8 cykli (cykle 21-dniowe) BOR i DEX. Dodatkowo w ramieniu DVd DAR w dawce 16 mg/kg mc. był podawany dożylnie raz na tydzień (dni 1, 8, 15) w cyklach 1-3, raz na 3 tyg. (dzień 1) w cyklach 4-8 i raz na 4 tyg. w kolejnych cyklach, dopóki pacjent nie wycofał zgody, nastąpiła progresja choroby lub wystąpiły niedopuszczalne efekty toksyczne. Pacjenci z grupy daratumumabu otrzymywali leki przed lub po infuzji daratumumabu, w razie potrzeby w celu opanowania reakcji związanych z infuzją. Mediana okresu obserwacji, którego dotyczą wyniosła 7,4 miesiąca. Wyniki z dłuższego okresu obserwacji uzupełniono w oparciu o doniesienia konferencyjne lub w raporty wewnętrzne Wnioskodawcy - zaktualizowane wyniki dotyczą mediana obserwacji 13 m-cy, 19,4 m-cy oraz 26,9 m-cy. Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona zgodnie

z zaplanowanym leczeniem, która objęła wszystkich randomizowanych pacjentów. Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w badaniu.”

Ograniczenia jakości badań:

- „Ze względu na możliwy brak dedykowanych badań klinicznych w wyszukiwaniu badań [REDAKTOWANE] podyktowane polską specyfiką i do analizy włączono badania dotyczące populacji szerszej, tj. dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych wcześniej przynajmniej jedną linią leczenia. Włączone badanie CASTOR obejmuje dorosłych (≥ 18 lat) chorych z nawrotowym lub nawrotowym i opornym PCM, którzy leczeni byli wcześniej co najmniej jedną linią leczenia a więc populację szerszą niż wnioskowana w ramach programu lekowego. Jednakże, w ramach zidentyfikowanego badania pierwotnego włączonego do [REDAKTOWANE]
- (...) Badanie CASTOR charakteryzowało się umiarkowaną jakością wg Jadad ze względu na brak zaślepienia próby. Zgodnie z wynikami dokonanej oceny metodą Cochrane, w zakresie większości domen metodyka badania CASTOR charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznych. Jedynie w domenie „Zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko błędów systematycznych jest niejednoznaczne, co wynika wprost z charakteru badania, przy czym wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej.
- (...) W badaniu CASTOR proces randomizacji w badaniach był prawidłowy i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup, z wyjątkiem stosowania czynnika alkilującego w wywiadzie, stosowania leku immunomodulującego w wywiadzie oraz wyjściowego klirensu kreatyniny.
- Wyniki raportowane są bardzo szczegółowo, choć niekiedy brakuje podania 95% przedziału ufności dla oszacowanych median, co jednak nie wpływa znacząco na analizę danych. Brak jest wyników dla części punktów końcowych dla najbardziej aktualnego okresu obserwacji [REDAKTOWANE] przeżycia chorych w badaniu, jednakże dostępne są dane z wcześniejszych okresów obserwacji). Dane dotyczące oceny jakości życia nie zostały opublikowane, ale ogólne wyniki dla mediany 7,4 m-ca zostały dostarczone przez Wnioskodawcę. Brak jest danych odnośnie bezpieczeństwa porównywanych terapii w podgrupach chorych leczonych [REDAKTOWANE] jednakże nie powinno to mieć istotnego wpływu na wyniki, biorąc pod uwagę, [REDAKTOWANE]
- W publikacji z badania CASTOR (Palumbo 2016) przedstawiono wyniki uzyskane przed zakończeniem badania (stanowi ona wcześniej zaplanowaną analizę przejściową — patrz niżej), a mediana okresu obserwacji, którego dotyczą wyniosła 7,4 miesiąca. Należy zauważyć, że na podstawie wyników analizy przejściowej niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo zalecił, aby monoterapia daratumumabem oferowana była chorym w grupie kontrolnej, u których nastąpiła progresja choroby, ponieważ została przekroczona wcześniej zdefiniowana granica statystyczna (poziom alfa 0,0102) dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. PFS. Może skutkować to poprawą wyników w grupie kontrolnej w dłuższym horyzoncie czasowym i brakiem istotności wyników porównania między grupą interwencji i grupą kontrolną — duża liczba osób z grupy Vd otrzymujących leczenie daratumumabem może zaburzyć analizę przeżycia całkowitego.
- Wyniki z dłuższego okresu obserwacji uzupełniono w oparciu o doniesienia konferencyjne lub w raporty wewnętrzne Wnioskodawcy. Zaktualizowane wyniki dotyczą mediany obserwacji 13,0 oraz 19,4 m-ca (...).

- Pomimo możliwości przejścia w grupie kontrolnej z leczenia Vd na leczenie daratumumabem po medianie obserwacji 7,4 m-ca wyniki dotyczące przeżycia całkowitego są na korzyść terapii DVd również w dłuższym okresie obserwacji. Nieistotność statystyczna wyniku dla OS w najdłuższym okresie obserwacji może być spowodowana wspomnianą możliwością zmiany terapii w grupie kontrolnej, w związku z czym brak różnic istotnych statystycznie w przypadku przeżycia całkowitego nie powinien być podstawą wnioskowania. Końcowa analiza przeżycia całkowitego ma nastąpić po wystąpieniu 320 zgonów w badaniu, wcześniejsze analizy, w tym po 160 zgonów, stanowią analizy przejściowe.
- W badaniu formalną hipotezę kliniczną przedstawiono jako wykazanie 30% poprawy w odniesieniu do ryzyka progresji choroby lub zgonu (HR=0,70) w grupie daratumumabu w porównaniu z grupą kontrolną – hipoteza *superiority*. Oszacowano, że w próbie wielkości 480 chorych wystąpi ok. 295 zdarzeń progresji choroby lub zgonu (ma to miejsce w przypadku analizy dla mediany obserwacji 19,4 m-ca), co pozwoli na wykrycie 30% zmniejszenia ryzyka progresji choroby lub zgonu z 85% mocą testu. Założono, że zostanie wykonana analiza przejściowa po zaobserwowaniu ok. 177 zdarzeń (tj. 60% zaplanowanej liczby zdarzeń w analizie końcowej, czemu odpowiada analiza dla mediany obserwacji 7,4 m-ca) i analiza końcowa po 330 zdarzeniach.
- W przypadku mediany obserwacji 19,4 miesiąca, po uzyskaniu zakładanej liczby progresji choroby lub zgonów, udało się osiągnąć medianę przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu DVd [redacted] podczas gdy mediana przeżycia całkowitego nadal nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion – pomimo dość długiego okresu obserwacji przeżycie w badaniu było wciąż wysokie (przeżywało ponad 70% chorych w populacji całkowitej; predefiniowana analiza przejściowa przeżycia całkowitego ma nastąpić po wystąpieniu 160 zgonów w badaniu; dalsze monitorowanie chorych ma trwać do momentu wystąpienia 320 zgonów). W związku z długim przeżyciem chorych w grupie DVd wnioskowanie o skuteczności wnioskowanej terapii w porównaniu z Vd należy oprzeć na przeżyciu wolnym od progresji choroby”.
- Wysoka liczba cenzorowanych pacjentów;
- Dane dla okresów obserwacji powyżej 7,4 miesiąca nie pochodzą z publikacji pełnotekstowych.

7.3. Wyniki

Ze względu na brak danych dotyczących populacji wnioskowanej (szpiczak plazmocytowy IgG lambda, w ramach IV linii leczenia u pacjentów ze współwystępującą chorobą Gauchera typu I), poniżej przedstawiono wyniki dla populacji szerszej niż wnioskowana – pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym po co najmniej 1 linii leczenia oraz po 2-3 liniach leczenia, na podstawie badania CASTOR.

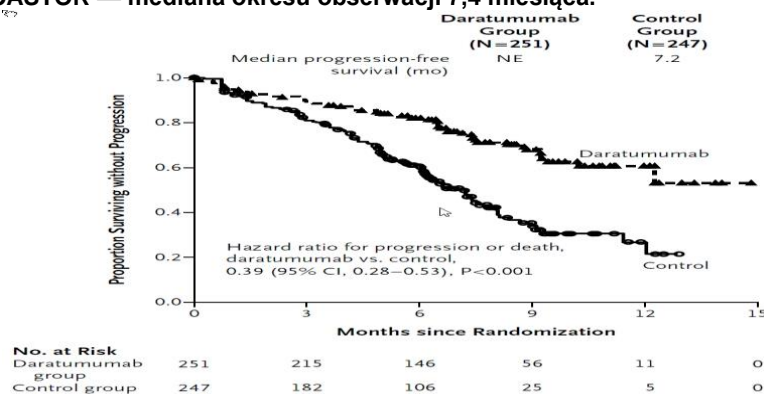
Warto zwrócić uwagę, że w ramach badania CASTOR przeprowadzono analizę w podgrupach i dostępne są wyniki m. in. dla pacjentów z IgG oraz po 1, 2 ,3 i powyżej 3 wcześniejszych liniach leczenia. W badaniu nie wyodrębniano pacjentów z chorobą Gauchera (brak danych czy tacy pacjenci brali w badaniu udział). Na podstawie analizy podgrup nie jest możliwe wyłonienie wyników dla pacjentów z IgG po 3 liniach leczenia – szczegóły patrz Rysunek 2. poniżej.

Zgodnie z AWA nr OT.4331.12.2018:

„Przeżycie bez progresji choroby (PFS)”

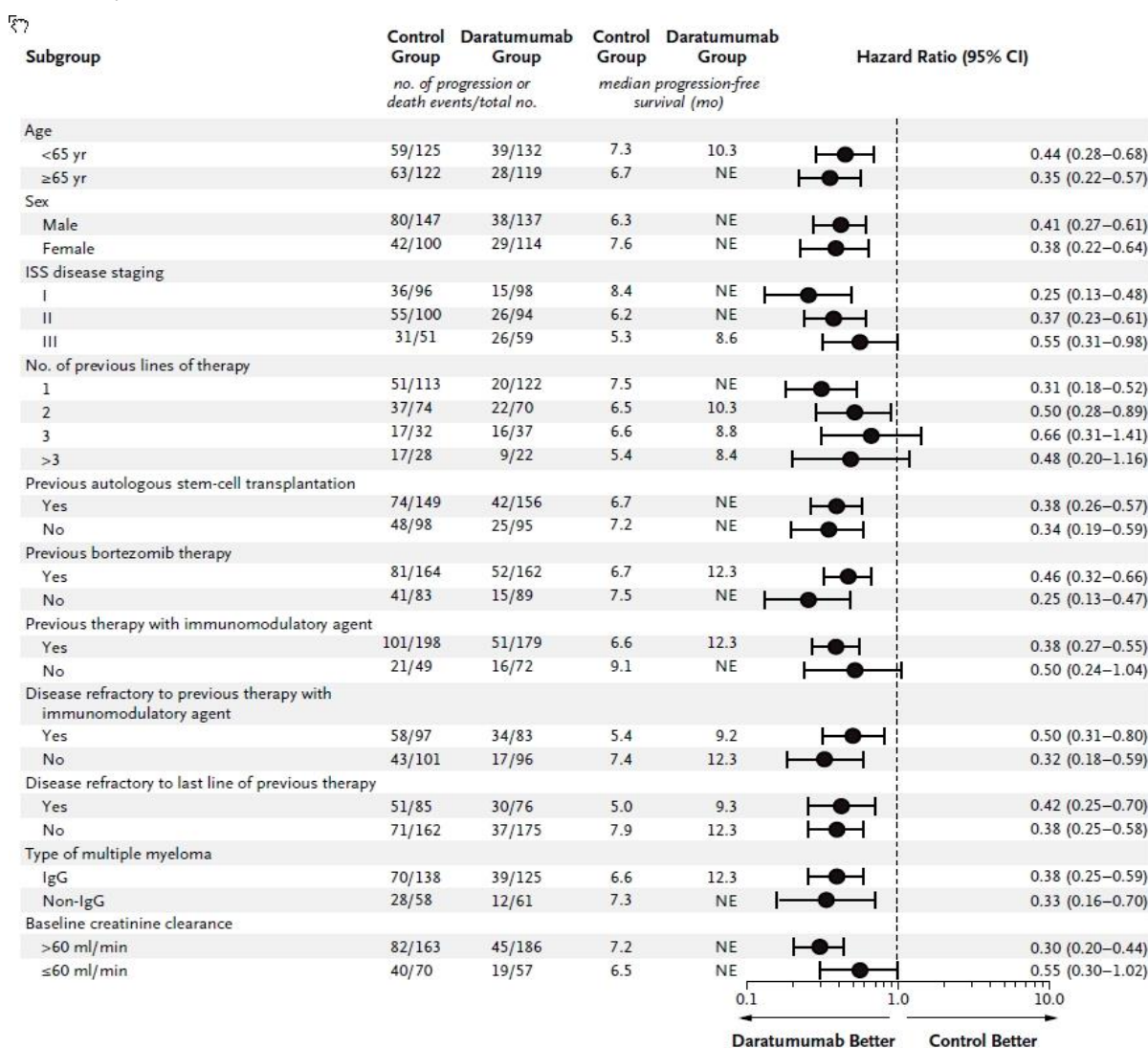
Na wykresach i w tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie przeżycia wolnego od progresji.

Rys. 1. PFS w badaniu CASTOR — mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.



Źródło: AWA OT.4331.12.2018

Rys. 2. PFS w badaniu CASTOR we wcześniej zdefiniowanych podgrupach chorych — mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.



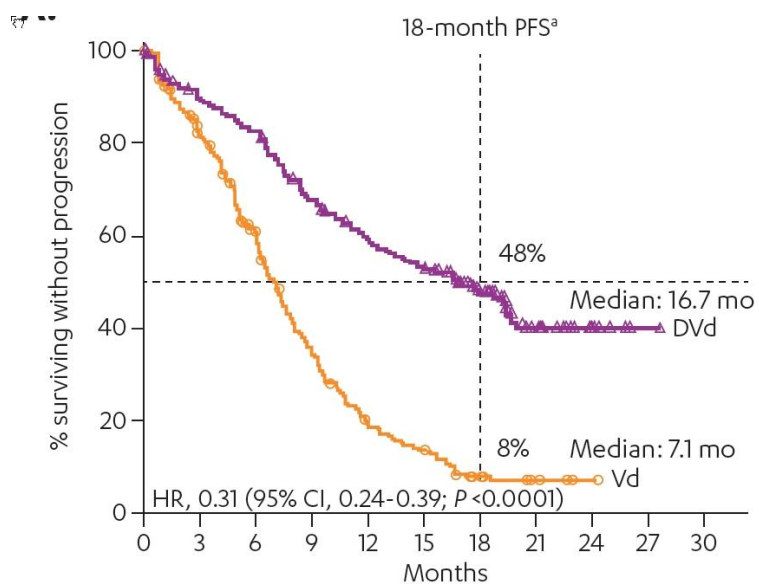
Źródło: AWA OT.4331.12.2018

Komentarz Agencji:

W publikacji Spencer 2018, stanowiącej aktualizację wyników badania CASTOR przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów po 2-3 liniach leczenia oraz dla pacjentów po >3 liniach leczenia, wyniki te są istotne statystycznie na korzyść daratumumabu (odpowiednio HR=0,51 [0,36; 0,71] oraz HR=0,37 [0,17; 0,80]). W publikacji Spencer brak danych dla subpopulacji z IgG oraz dla subpopulacji po konkretnie 3 liniach leczenia.

Źródło: AWA OT.4331.12.2018

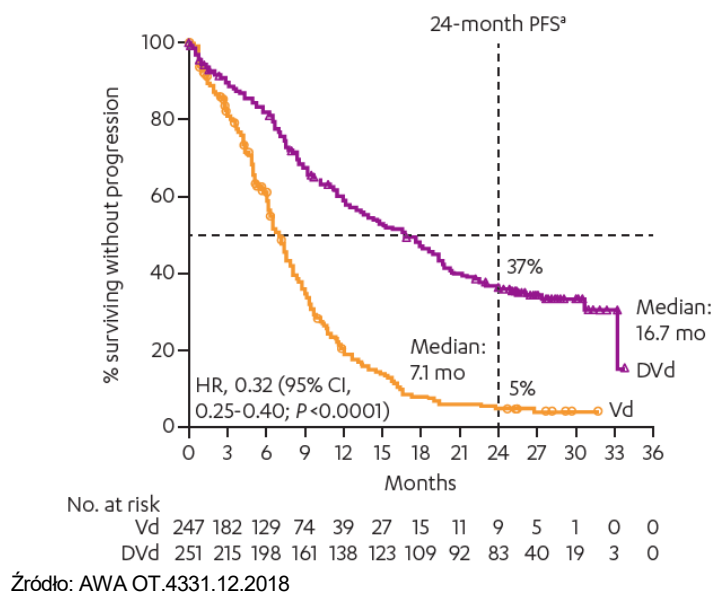
Rys. 4. PFS w badaniu CASTOR — mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.



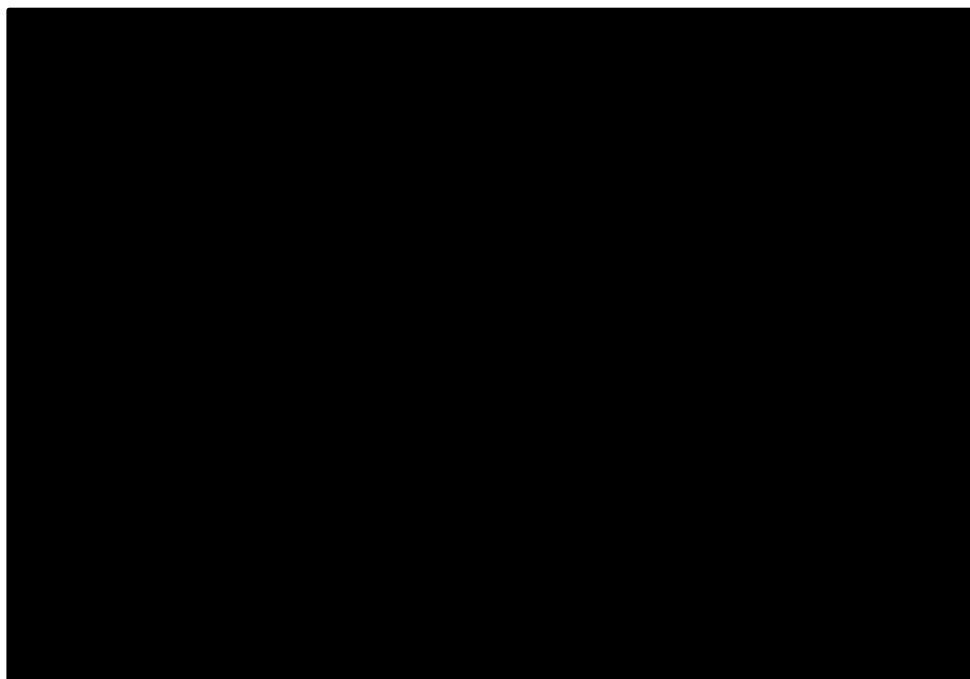
No. at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Vd	247	182	129	74	39	27	11	5	1	0	0	0
DVd	251	215	198	161	138	124	79	30	8	1	0	0

Źródło: AWA OT.4331.12.2018

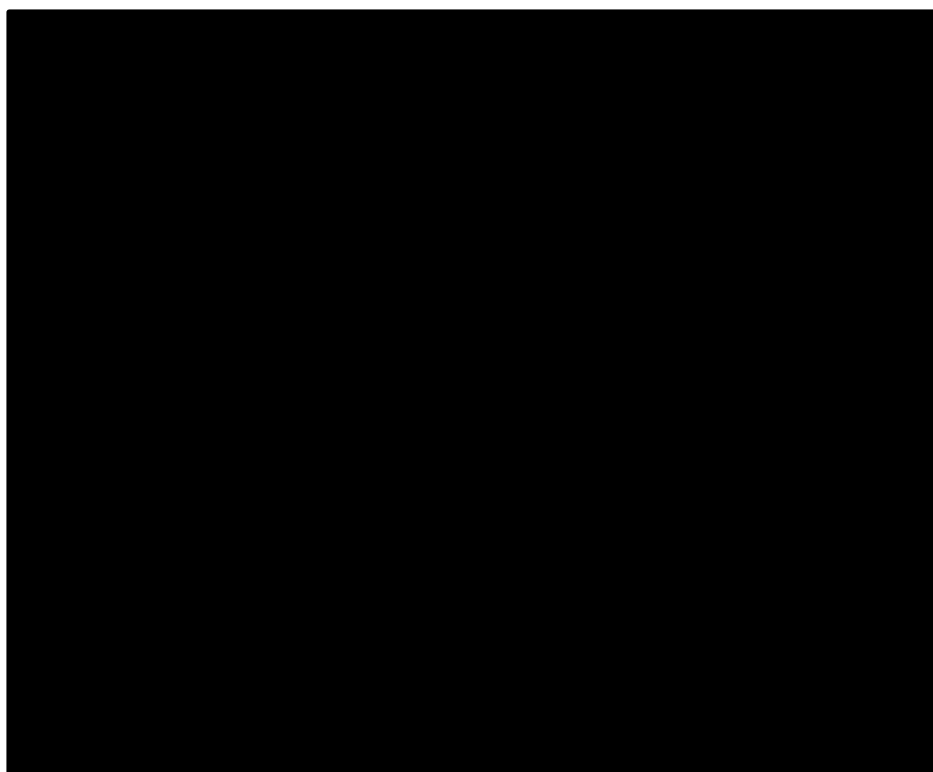
Rys. 5. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu CASTOR — mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.



Rys. 6. PFS w badaniu CASTOR u chorych [REDACTED] — mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

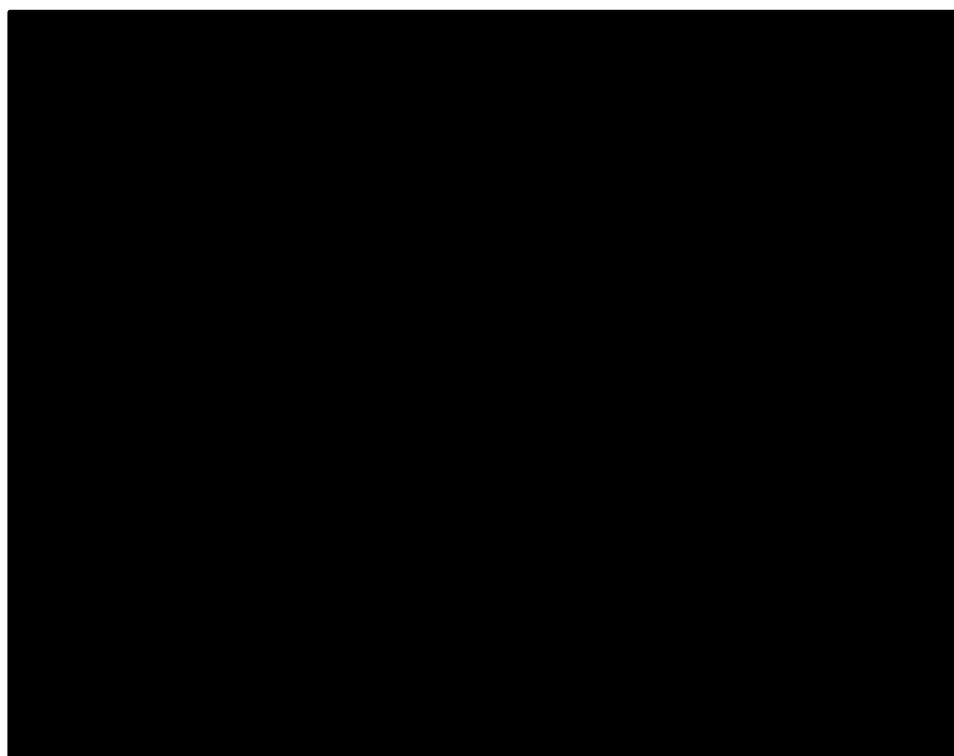


Źródło: AWA OT.4331.12.2018



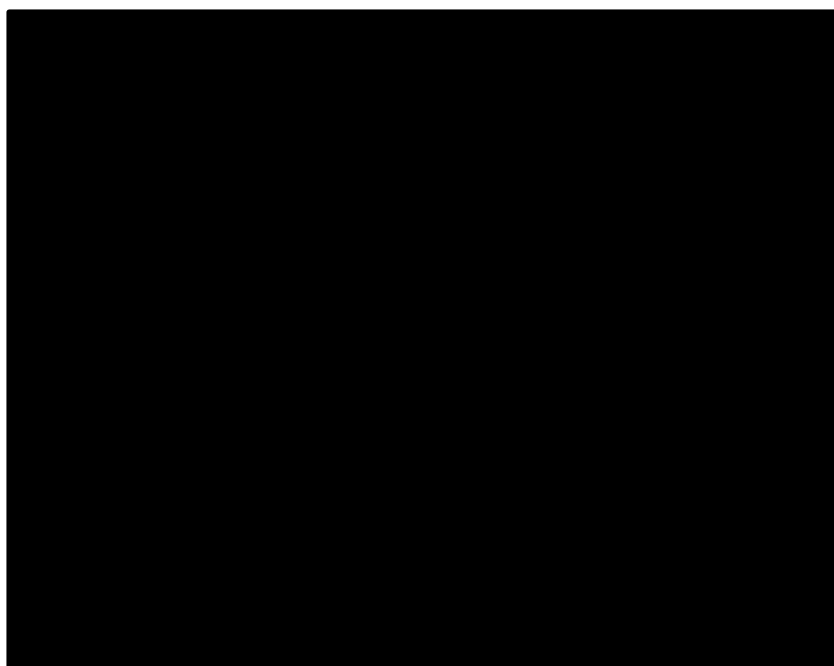
Źródło: AWA OT.4331.12.2018

Rys. 8. PFS w badaniu CASTOR u chorych [redacted] — mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.



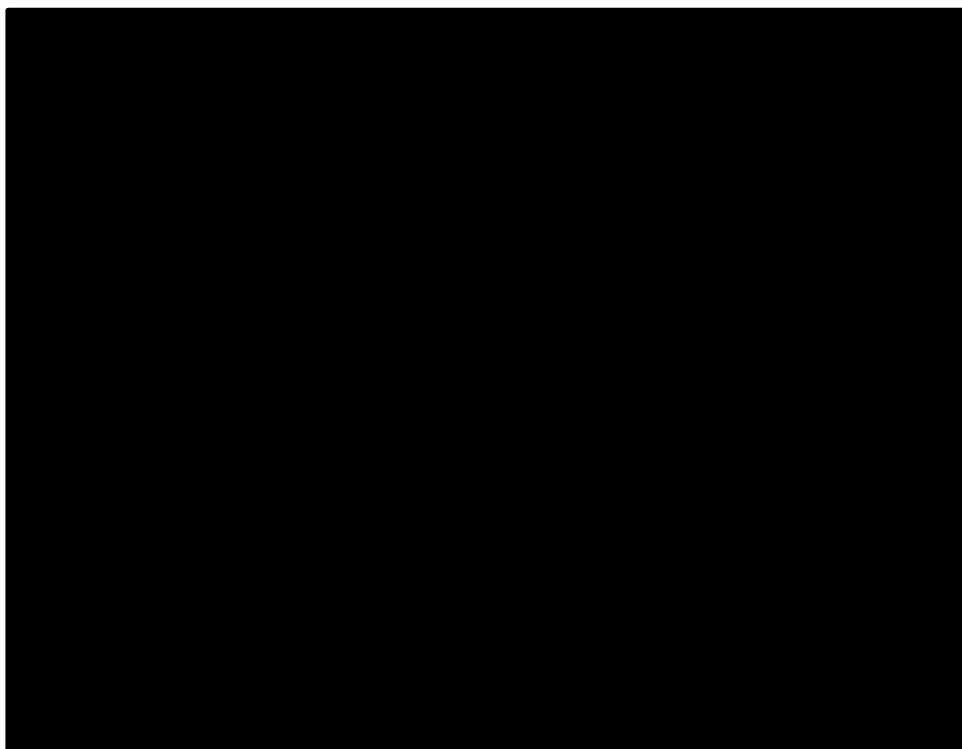
Źródło: AWA OT.4331.12.2018

Rys. 9. PFS w badaniu CASTOR u chorych [redacted] — mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.



Źródło: AWA OT.4331.12.2018

Rys. 10. PFS w badaniu CASTOR u chorych [redacted] — mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

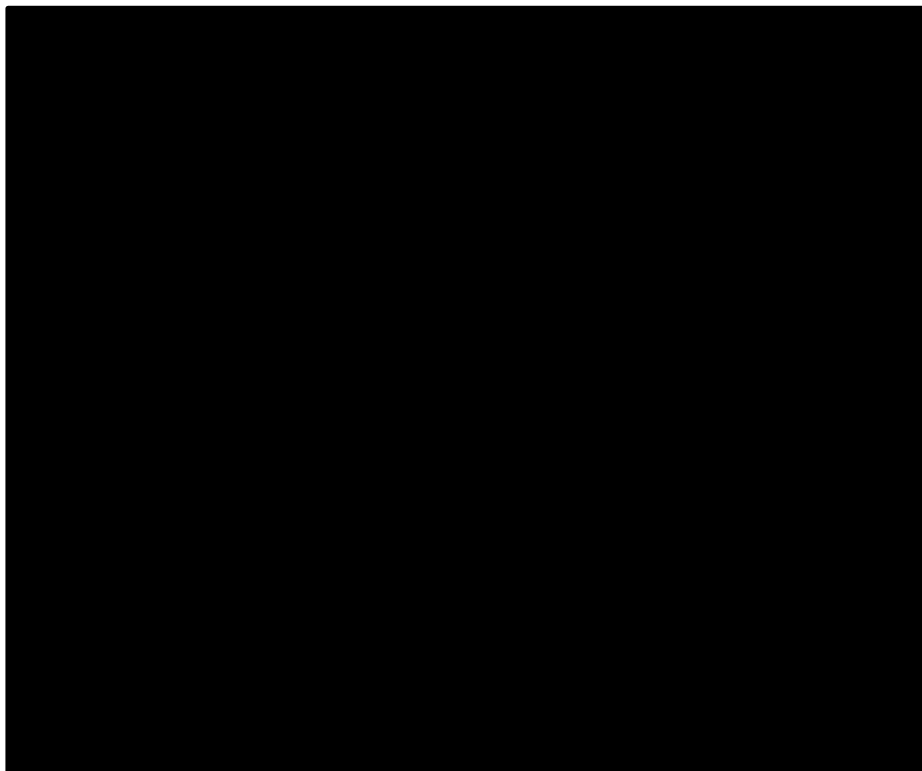


Źródło: AWA OT.4331.12.2018



Źródło: AWA OT.4331.12.2018

Rys. 12. PFS w badaniu CASTOR u chorych [redacted] — mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.



Źródło: AWA OT.4331.12.2018

Tabela 10. Analiza skuteczności – PFS

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia				
mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca				
PD lub zgon	251/247	0,37 [0,26; 0,54]	-0,23 [-0,31; -0,14]	5 [4; 7]
Prognozowane PFS w 12 m-cu	251/247	4,21 [2,88; 6,15]	0,34 [0,26; 0,42]	3 [3; 4]
PD lub zgon podczas kolejnej linii leczenia	251/247	0,57 [0,35; 0,93]	-0,07 [-0,14; -0,01]	14 [8; 95]
mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca				
PFS w 12 m-cu	251/247	5,4 [3,64; 8]	0,38 [0,3; 0,46]	3 [3; 4]
mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca				
PFS w 18 m-cu	251/247	10,40 [6,18; 17,49]	0,40 [0,33; 0,47]	3 [3; 4]
mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca				
mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca				
PFS w 12 m-cu	122/113	8,53 [4,73; 15,38]	0,49 [0,38; 0,60]	3 [2; 3]
mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca				
mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca				
mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca				

i - Grupa interwencji badanej; k - grupa kontrolna; N – liczebność grupy

Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia - Mediana obserwacji 7,4, 13,0, 19,4, 26,9 miesiąca

Mediana PFS w ramieniu DVd nie została osiągnięta, natomiast w ramieniu Vd wyniosła 7,2 miesiąca (7,4 msc.), 7,1 miesiąca (13 msc.). W medianie okresu obserwacji 19,4 oraz 26,9 miesiąca mediana PFS wynosiła w schemacie DVd 16,7, a w Vd 7,1 miesiąca. DVd zmniejsza o 61% - 7,4 msc., 67% - 13,0 msc., 69% - 19,4 msc., 68% - 26,9 msc. ryzyko progresji choroby lub zgonu. Liczba pacjentów z PD lub zgonem w pierwszej oraz podczas kolejnej linii leczenia była istotnie statystycznie mniejsza w grupie schematu DVd niż Vd. Wyniki analizy PFS w predefiniowanych podgrupach pacjentów w medianie obserwacji 7,4 miesiąca potwierdzają przewagę terapii DVd nad Vd we wszystkich analizowanych podgrupach, w tym w podgrupie chorych leczonych wcześniej BOR (rys.11). W medianie obserwacji 13 miesiąca ryzyko względne DVd zmniejsza o 63% ryzyko progresji choroby lub zgonu w podgrupie pacjentów wcześniej leczonych BOR.

Mediana obserwacji 7,4, 13,0, 19,4, 26,9 miesiąca

Mediana PFS w ramieniu DVd nie została osiągnięta, w ramieniu Vd wyniosła 7,5 miesiąca (7,4 msc.), 7,9 miesiąca (13 i 19,4 msc.). W medianie okresu obserwacji 26,9 miesiąca mediana PFS wynosiła w schemacie

DVd 26,2, a w Vd 7,9 miesiąca. DVd zmniejsza o 69% - 7,4 msc., 78% - 13,0 msc., 81% - 19,4 msc., 77% - 26,9 msc. ryzyko progresji choroby lub zgonu. W medianie obserwacji 13 miesiąca ryzyko względne DVd zmniejsza o 77% ryzyko progresji choroby lub zgonu w podgrupie pacjentów wcześniej leczonych BOR.

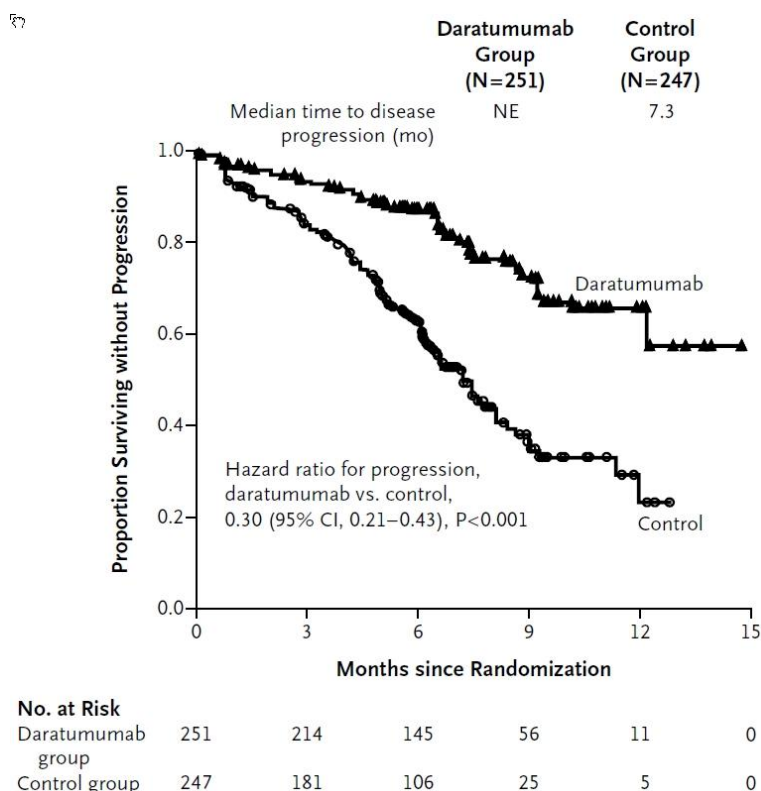
Mediana obserwacji 7,4, 13,0, 19,4 miesiąca

Mediana PFS wynosiła w schemacie DVd 9,3 (7,4 msc.), 9,8 (13 i 19,4 msc.), a w Vd 6,5 miesiąca (7,4 msc.), 6,3 (13 i 19,4 msc.). DVd zmniejsza o 48% - 7,4 msc., 49% - 13 i 19,4 msc. ryzyko progresji choroby lub zgonu.

Czas do progresji choroby (TTP)

Na rysunkach i w tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie czasu do progresji choroby.

Rys. 13. TTP w badaniu CASTOR — mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.



Źródło: AWA OT.4331.12.2018

Tabela 11. Analiza skuteczności – TTP

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia				
mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca				
Bez PD w 12 m-cu	251/247	4,67 [3,20; 6,82]	0,37 [0,28; 0,45]	3 [3; 4]

i - Grupa interwencji badanej; k - grupa kontrolna; N – liczebność grupy

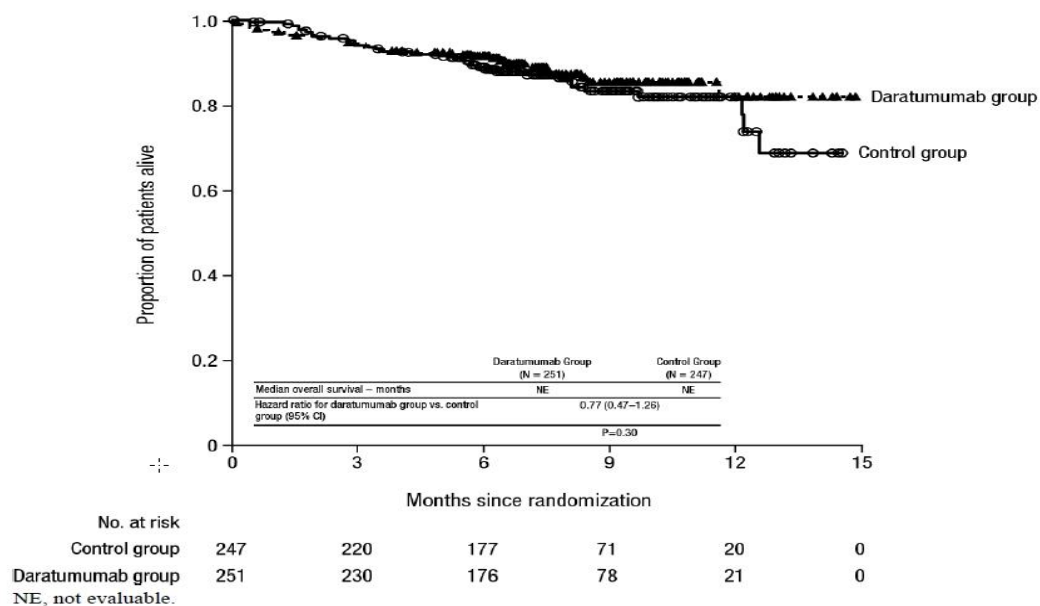
Mediana obserwacji 7,4 miesiąca

Mediana czasu do progresji choroby w ramieniu DVd nie została osiągnięta, w Vd wyniosła 7,3 miesiąca. DVd zmniejsza o 70% ryzyko progresji choroby. Prognozowana liczba pacjentów bez progresji w 12 miesiącu była w DVd istotnie statystycznie większa niż Vd.

Przeżycie całkowite (OS)

Na rysunkach oraz w tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie przeżycia całkowitego.

Rys. 14. OS w badaniu CASTOR — mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.



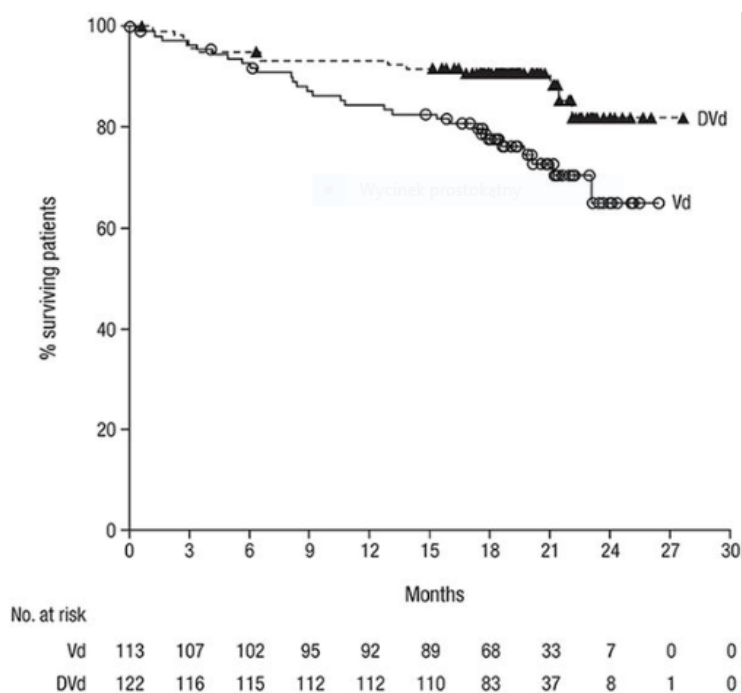
Źródło: AWA OT.4331.12.2018

Źródło: AWA OT.4331.12.2018



Źródło: AWA OT.4331.12.2018

Rys. 17. OS w badaniu CASTOR [redacted] — mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.



Źródło: AWA OT.4331.12.2018

Tabela 12. Analiza skuteczności – OS

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia				
mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca				
Zgon	251/247	0,77 [0,45; 1,29]	-0,03 [-0,09; 0,03]	na
mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca				
Zgon	251/247	0,56 [0,36; 0,89]	-0,09 [-0,16; -0,02]	12 [7; 54]
mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca				
Zgon	251/247	0,70 [0,47; 1,05]	-0,07 [-0,15; 0,01]	na
[REDACTED]				
mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

i - Grupa interwencji badanej; k - grupa kontrolna; N – liczebność grupy

Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia - Mediana obserwacji 7,4, 13,0, 19,4 miesiąca

Mediana OS w ramieniu DVd nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion w żadnym okresie obserwacji. DVd zmniejsza o 23% - m. 7,4 msc., 37% - m.13,0 msc., 23% - m. 19,4 msc. ryzyko zgonu, ale wynik nie osiągnął istotności. W medianie obserwacji 7,4 i 19,4 miesiąca liczba zgonów istotnie statystycznie nie różniła się między grupami DVd i Vd, natomiast w okresie obserwacji 13 miesiąca liczba ta była mniejsza w grupie DVd niż Vd.

[REDACTED] - Mediana obserwacji 13,0, 19,4 miesiąca

[REDACTED]

[REDACTED] - Mediana obserwacji 13,0, 19,4 miesiąca

[REDACTED]

Efektywność daratumumabu została wykazana we wszystkich okresach obserwacji badania, a najnowsze wyniki z 26,9 miesiąca obserwacji potwierdziły skuteczność w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego oraz punktów drugorzędowych z badania oraz dobry profil bezpieczeństwa leku."

8. Bezpieczeństwo stosowania

Ze względu na brak danych dotyczących populacji wnioskowanej (szpiczak plazmocytowy IgG lambda, w ramach IV linii leczenia u pacjentów z współwystępującą chorobą Gauchera typu I) poniżej przedstawiono dane dotyczące szerszej populacji: pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym po co najmniej 1 linii leczenia. Poniższe dane pochodzą z AWA nr OT.4331.12.2018.

„Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono z podziałem na medianę obserwacji: okresu 7,4 miesiąca, 13,0 miesiąca, 19,4 miesiąca oraz 26,9 miesiąca. Wszystkie dostępne wyniki dotyczą całkowitej populacji badania CASTOR, tj. chorych leczonych wcześniej co najmniej 1 linią leczenia, zatem populacji szerszej niż wnioskowana.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego terapii DVd z Vd na podstawie badania CASTOR.

Tabela 13. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca				
ZN łącznie	243/237	3,89 [1,07; 14,14]	0,03 [0,004; 0,06]	29 [15; 256]
ZN 3-4 stopnia	243/237	1,92 [1,29; 2,85]	0,14 [0,06; 0,22]	7 [4; 18]
ZN powodujące przerwanie leczenia	243/237	0,78 [0,41; 1,50]	-0,02 [-0,07; 0,03]	na
ZN prowadzące do zgonu	243/237	0,90 [0,41; 1,96]	-0,01 [-0,05; 0,04]	na
mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca				
ZN 3-4 stopnia	243/237	2,22 [1,48; 3,34]	0,16 [0,08; 0,24]	7 [5; 13]
ZN powodujące przerwanie leczenia	243/237	0,97 [0,52; 1,83]	-0,001 [-0,05; 0,05]	na
mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca				
ZN powodujące przerwanie leczenia	243/237	1,02 [0,55; 1,89]	0,002 [-0,05; 0,05]	na
mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca				
ZN powodujące przerwanie leczenia	243/237	1,02 [0,55; 1,89]	0,002 [-0,05; 0,05]	na

i - Grupa interwencji badanej; k - grupa kontrolna; N – liczebność grupy

Zdarzenia niepożądane łącznie (w tym również 3-4 stopnia) w medianach wszystkich ww. okresów obserwacji raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie terapii DVd niż Vd. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia oraz prowadzące do zgonu były zgłaszane ze zbliżoną częstością.

Dla mediany obserwacji 19,4 [redacted] ZN powodujące przerwanie leczenia [redacted] raportowano ze zbliżoną częstością w grupie DVd i w grupie Vd (odpowiednio 10% vs 9% i [redacted]).

Tabela 14. Analiza bezpieczeństwa – hematologiczne zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie ciężkości)

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca				
Trombocytopenia	243/237	1,83 [1,27; 2,63]	0,15 [0,06; 0,24]	6 [4; 16]

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
Niedokrwistość	243/237	0,79 [0,53; 1,17]	-0,05 [-0,13; 0,03]	na
Neutropenia	243/237	2,10 [1,21; 3,64]	0,08 [0,02; 0,14]	11 [6; 42]
Limfopenia	243/237	3,84 [1,79; 8,24]	0,09 [0,04; 0,14]	10 [7; 22]
mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca				
Trombocytopenia	243/237	1,86 [1,29; 2,67]	0,15 [0,07; 0,24]	6 [4; 15]
Niedokrwistość	243/237	0,82 [0,56; 1,22]	-0,04 [-0,12; 0,04]	na
Neutropenia	243/237	2,11 [1,23; 3,62]	0,09 [0,03; 0,15]	10 [6; 33]
Limfopenia	243/237	3,84 [1,79; 8,24]	0,09 [0,04; 0,14]	10 [7; 22]
mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca				
Trombocytopenia	243/237	1,86 [1,29; 2,67]	0,15 [0,07; 0,24]	6 [4; 15]
Niedokrwistość	243/237	0,86 [0,58; 1,27]	-0,03 [-0,11; 0,05]	na
Neutropenia	243/237	2,17 [1,27; 3,72]	0,09 [0,03; 0,15]	10 [6; 33]
Limfopenia	243/237	3,84 [1,79; 8,24]	0,09 [0,04; 0,14]	10 [7; 22]
mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca				
Trombocytopenia	243/237	1,86 [1,29; 2,67]	0,15 [0,07; 0,24]	6 [4; 15]
Niedokrwistość	243/237	0,86 [0,58; 1,27]	-0,03 [-0,11; 0,05]	Na
Neutropenia	243/237	2,17 [1,27; 3,72]	0,09 [0,03; 0,15]	10 [6; 33]
Limfopenia	243/237	3,84 [1,79; 8,24]	0,09 [0,04; 0,14]	10 [7; 22]

i - Grupa interwencji badanej; k - grupa kontrolna; N – liczebność grupy

W grupie hematologicznych działań niepożądanych: trombocytopenia, neutropenia i limfopenia we wszystkich okresach obserwacji były zgłaszane istotnie statystycznie częściej w grupie terapii DVd niż Vd. Natomiast liczba chorych zgłaszających niedokrwistość była zbliżona w obydwu grupach.

Dla mediany obserwacji wynoszącej 19,4 miesiąca trombocytopenię, neutropenię i limfopenię raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie DVd niż w grupie Vd, odpowiednio 60% vs 44%, 19% vs 10% i 13% vs 4%. Liczba chorych, u których raportowano niedokrwistość była zbliżona w grupie DVd i w grupie Vd. Trombocytopenię, neutropenię i limfopenię stopnia 3-4 raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie DVd niż w grupie Vd, odpowiednio 45% vs 33%, 14% vs 5% i 10% vs 3%. Liczba chorych, u których raportowano niedokrwistość stopnia 3-4 była zbliżona w grupie DVd i w grupie Vd.

Dla mediany obserwacji wynoszącej 26,9 miesiąca najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi hematologicznymi były trombocytopenia (59,7% vs 44,3% odpowiednio w grupie DVd i Vd), niedokrwistość (28,4% vs 31,6%) i neutropenia (18,9% vs 9,7%). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi hematologicznymi stopnia 3-4 były trombocytopenia (45,7% vs 32,9% odpowiednio w grupie DVd i Vd), niedokrwistość (15,2% vs 16,0%) i neutropenia (13,6% vs 4,6%). U 9,5% pacjentów w grupie DVd i u 9,3% w grupie Vd zdarzenie niepożądane w stopniu 3-4 doprowadziły do przerwania terapii.

Tabela 15. Analiza bezpieczeństwa – niehematologiczne zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie ciężkości)

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca				
Obwodowa neuropatia czuciowa	243/237	1,49 [1,04; 2,15]	0,10 [0,01; 0,19]	10 [5; 102]

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
Biegunka	243/237	1,61 [1,07; 2,42]	0,09 [0,01; 0,17]	10 [5; 70]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	243/237	1,48 [0,95; 2,30]	0,07 [-0,01; 0,14]	na
Zmęczenie	243/237	0,84 [0,55; 1,29]	-0,03 [-0,11; 0,04]	na
Kaszel	243/237	2,16 [1,33; 3,51]	0,11 [0,04; 0,18]	8 [5; 22]
Zaparcie	243/237	1,33 [0,83; 2,13]	0,04 [-0,03; 0,11]	na
Duszność	243/237	2,34 [1,35; 4,06]	0,10 [0,04; 0,16]	10 [6; 27]
Bezsenność	243/237	1,17 [0,72; 1,91]	0,02 [-0,04; 0,09]	na
Obrzęk obwodowy	243/237	2,26 [1,27; 4,03]	0,08 [0,03; 0,14]	11 [7; 37]
Astenia	243/237	0,51 [0,29; 0,90]	-0,07 [-0,13; -0,01]	na
Gorączka	243/237	1,44 [0,85; 2,45]	0,04 [-0,02; 0,10]	na
Zapalenie płuc	243/237	1,65 [0,89; 3,06]	0,04 [-0,01; 0,10]	na
Nadciśnienie	243/237	2,71 [1,17; 6,24]	0,05 [0,01; 0,09]	18 [10; 95]
Krwawienia	243/237	1,91 [0,83; 4,36]	0,03 [-0,01; 0,07]	na
mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca				
Obwodowa neuropatia czuciowa	243/237	1,59 [1,11; 2,29]	0,11 [0,03; 0,20]	8 [5; 33]
Biegunka	243/237	1,80 [1,20; 2,70]	0,12 [0,04; 0,20]	8 [5; 25]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	243/237	1,90 [1,24; 2,92]	0,11 [0,04; 0,19]	7 [4; 18]
Kaszel	243/237	2,57 [1,60; 4,14]	0,15 [0,08; 0,22]	6 [4; 12]
Zmęczenie	243/237	0,84 [0,55; 1,29]	-0,03 [-0,11; 0,04]	na
Zapalenie płuc	243/237	1,17 [0,68; 2,01]	0,02 [-0,04; 0,08]	na
Nadciśnienie	243/237	2,85 [1,24; 6,54]	0,06 [0,01; 0,10]	16 [10; 71]
mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca				
Obwodowa neuropatia czuciowa	243/237	1,62 [1,13; 2,33]	0,12 [0,03; 0,21]	8 [4; 33]
Biegunka	243/237	1,87 [1,25; 2,80]	0,13 [0,05; 0,21]	7 [4; 21]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	243/237	2,05 [1,34; 3,15]	0,13 [0,06; 0,21]	7 [4; 18]
Kaszel	243/237	2,68 [1,67; 4,31]	0,15 [0,08; 0,22]	6 [4; 12]
Zapalenie płuc	243/237	1,16 [0,69; 1,94]	0,02 [-0,04; 0,08]	na
Nadciśnienie	243/237	2,99 [1,31; 6,83]	0,06 [0,02; 0,10]	16 [9; 57]
mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca				
Obwodowa neuropata czuciowa	243/237	1,62 [1,13; 2,33]	0,12 [0,03; 0,21]	8 [4; 33]

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
Biegunka	243/237	1,90 [1,27; 2,85]	0,13 [0,05; 0,21]	7 [4; 19]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	243/237	2,21 [1,45; 3,39]	0,15 [0,07; 0,22]	6 [4; 14]
Kaszel	243/237	2,68 [1,67; 4,31]	0,15 [0,08; 0,22]	6 [4; 12]
Zapalenie płuc	243/237	1,23 [0,74; 2,06]	0,03 [-0,04; 0,09]	Na
Nadciśnienie	243/237	3,14 [1,38; 7,13]	0,07 [0,02; 0,11]	15 [9; 47]

i - Grupa interwencji badanej; k - grupa kontrolna; N – liczebność grupy

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie ciężkości): obwodowa neuropatia czuciowa, biegunka, kaszel, duszności i obrzęk obwodowego (jedynie w 7,4 miesiącu), nadciśnienie, zakażeń górnych dróg oddechowych (13 miesiąc) w medianach wszystkich ww. okresów obserwacji były zgłaszane istotnie statystycznie częściej w grupie terapii DVd niż w Vd. Występowanie astenii w okresie obserwacji 7,4 miesiąca raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie DVd niż w Vd. Ze zbliżoną częstością w obu grupach raportowano występowanie: zakażeń górnych dróg oddechowych, zaparć, bezsenności, gorączki, krwawień (7,4 miesiąca), zapalenia płuc (jedynie 13, 19,4 i 26,9 miesiąc) i zmęczenia (13 miesiąc).

Dla mediany obserwacji wynoszącej 19,4 miesiąca istotnie statystycznie częściej w grupie DVd niż w grupie Vd raportowano występowanie: obwodowej neuropatii czuciowej (50% vs 38%), biegunki (35% vs 22%), zakażeń górnych dróg oddechowych (31% vs 18%), kaszlu (28% vs 13%), nadciśnienia (10% vs 3%). Ze zbliżoną częstością w obu grupach raportowano występowanie zapalenia płuc. Istotnie statystycznie częściej w grupie DVd niż w grupie Vd raportowano występowanie nadciśnienia stopnia 3-4 (7% vs 1%). Ze zbliżoną częstością

w obu grupach raportowano występowanie następujących niehematologicznych ZN stopnia 3-4: obwodowej neuropatii czuciowej, biegunki, zakażeń górnych dróg oddechowych i zapalenia płuc.

Dla mediany obserwacji wynoszącej 26,9 miesiąca najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi niehematologicznymi były obwodowa neuropata czuciowa (49,8% vs 38,0% odpowiednio w grupie DVd i Vd), biegunka (35,4% vs 22,4%), zakażenie górnych dróg oddechowych (32,9% vs 18,1%) oraz kaszel (28,0% vs 12,7%). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi niehematologicznymi stopnia 3-4 były zapalenie płuc (10,3% vs 10,1% odpowiednio w grupie DVd i Vd), nadciśnienie (6,6% vs 0,8%), obwodowa neuropata czuciowa (4,5% vs 6,8%) oraz biegunka (3,7% vs 1,3%).

Odnosnie kolejnych pierwotnych nowotworów dla mediany obserwacji wynoszącej 7,4 miesiąca raportowano 6 przypadków kolejnych nowotworów pierwotnych w grupie DVd i 1 w grupie Vd — wynik porównania pomiędzy grupami nie był istotny statystycznie (OR=5,97; [95% CI: 0,71;50,01]; RD=0,02; [95% CI: -0,001; 0,04]; p=0,06). Większość z nich pojawiła się w ciągu 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia w badaniu u chorych wcześniej leczonych czynnikami alkilującymi i immunomodulującymi. Dla mediany obserwacji wynoszącej 26,9 miesiąca kolejne nowotwory pierwotne raportowano ze zbliżoną częstością w grupie DVd i w grupie Vd, odpowiednio 4,1% vs 1,3% (OR=3,35; [95% CI: 0,91; 12,32]; RD=0,03; [95% CI: -0,00003; 0,06]).

Reakcje związane z infuzją (IRR) raportowano u 110 (45,3%) w grupie DVd (u 98,2% z tych chorych IRR wystąpiły podczas pierwszej infuzji). Raportowano IRR głównie w stopniach 1-2, a w stopniu 3 IRR raportowano u 21 (8,6%) chorych; brak IRR stopnia 4. Najczęstsze ZN zaklasyfikowane jako IRR to: duszność u 26 (10,7%) chorych, skurcz oskrzeli u 22 (9,1%) chorych i kaszel u 17 (7,0%) chorych. W przypadku IRR nie przedstawiono parametrów względnych i bezwzględnych dla DVd vs Vd z powodu braku informacji odnośnie tych zdarzeń w grupie Vd, który zgodnie z metodyką badania mógł być podany w formie infuzji, a więc takie zdarzenia też mogły mieć miejsce.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane wg. ChPL

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z infuzją (48%). Innymi często zgłaszanymi działaniami (≥ 20%) były zmęczenie (39%), gorączka (21%), kaszel (21%), nudności (27%), ból pleców (23%), zakażenie górnych dróg oddechowych (20%), niedokrwistość (27%), neutropenia (22%) i trombocytopenia (20%).

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych definiowano następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000) i bardzo rzadko

(< 1/10000). Działania niepożądane w każdej kategorii częstości uporządkowano zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 16. Działania niepożądane u pacjentów z PCM leczonych produktem leczniczym Darzalex 16 mg/kg

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości (wszystkie stopnie)	Częstość (%)	
			Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc **	Bardzo często	11	6*
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		20	1*
	Zapalenie nosa i gardła		15	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Bardzo często	27	17*
	Neutropenia		22	12
	Trombocytopenia		20	14
	Limfopenia	Często	6	6*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Bardzo często	15	1*
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często	12	1*
Zaburzenia naczyń	Nadciśnienie	Bardzo często	10	4*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Bardzo często	21	0
	Zatkanie nosa		17	0
	Duszność		15	1*
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo często	27	0
	Biegunka		16	1*
	Zaparcia		15	0
	Wymioty		13	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Bardzo często	23	2*
	Ból stawów		17	0
	Ból kończyn		15	1*
	Mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej		12	1*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Bardzo często	39	2*
	Gorączka		21	1*
	Dreszcze		10	0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją	Bardzo często	48	3*

*Brak stopnia 4

**Zapalenie płuc obejmuje także streptokokowe i płątowe zapalenie płuc

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją obejmowały m.in. działania niepożądane opisywane następującymi terminami: zatkanie nosa, kaszel, dreszcze, alergiczny nieżyt nosa, podrażnienie gardła, duszność, nudności (wszystkie $\geq 5\%$), skurcz oskrzeli (2,6%), nadciśnienie (1,3%) i niedotlenienie (1,3%). Mediana czasu wystąpienia reakcji wyniosła 1,5 godziny (zakres: 0,02 do 9,3 godzin). Mediany czasu trwania infuzji dla pierwszej, drugiej i kolejnych infuzji wyniosły odpowiednio: 7,0; 4,6 i 3,4 godzin.

Hemoliza

Istnieje teoretyczne ryzyko hemolizy. W badaniach klinicznych i obserwacjach postmarketingowych będzie prowadzone ciągłe monitorowanie tego zagrożenia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL**Reakcje związane z infuzją**

U około połowy pacjentów leczonych produktem leczniczym DARZALEX zgłaszano reakcje związane z infuzją (IRR). Należy dokładnie obserwować takich pacjentów w trakcie oraz po infuzji.

Większość (95%) IRR wystąpiło podczas pierwszej infuzji. Pięć procent wszystkich pacjentów miało IRR podczas więcej niż jednej infuzji. Objawy głównie obejmowały ($\geq 5\%$) zatkanie nosa, dreszcze, kaszel, alergiczny nieżyt nosa, podrażnienie gardła, duszności, nudności i miały nasilenie łagodne do umiarkowanego. Zgłaszano również ciężkie IRR (3%) obejmujące skurcz oskrzeli (1,3%), nadciśnienie (0,6%) i niedotlenienie (0,6%).

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia IRR należy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym DARZALEX premedykować pacjentów z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i kortykosteroidów. Należy przerwać infuzję produktu leczniczego DARZALEX w razie wystąpienia IRR o jakimkolwiek nasileniu. W razie potrzeby należy wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne/leczenie wspomagające w celu zminimalizowania IRR. Szybkość infuzji należy zmniejszyć przy jej wznowieniu.

Aby zapobiec późnym IRR, należy w pierwszym i drugim dniu po infuzji podawać pacjentom doustny kortykosteroid. Ponadto, u pacjentów z chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie, aby zapobiec ewentualnym powikłaniom oddechowym, należy rozważyć zastosowanie po infuzji wziewnych kortykosteroidów, krótko- i długodziałających leków rozszerzających oskrzela.

Należy trwale odstawić produkt leczniczy DARZALEX w razie wystąpienia IRR zagrażających życiu.

Wpływ na wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (test pośredni Coombs'a)

Daratumumab wiąże się z CD38 występującym w małych ilościach na erytrocytach (RBC), co może skutkować dodatnim wynikiem pośredniego testu Coombs'a. Ten dodatni wynik może utrzymywać się nawet przez 6 miesięcy od ostatniej infuzji daratumumabu. Należy wspomnieć, że daratumumab związany z RBC może maskować wykrywanie przeciwciał na słabsze antygeny w surowicy pacjenta. Oznaczanie grupy krwi pacjenta – AB0 i Rh nie jest zaburzone.

Przed rozpoczęciem leczenia daratumumabem należy przeprowadzić typowanie i skryning pacjentów. Można rozważyć badanie fenotypu przed rozpoczęciem leczenia zgodnie z lokalną praktyką. Daratumumab nie wpływa na wyniki badań genotypu erytrocytów, więc można je wykonać w dowolnym czasie.

W razie planowanego przetoczenia krwi należy poinformować ośrodek krwiodawstwa o zaburzonych wynikach testów antyglobulinowych. W razie konieczności natychmiastowego przetoczenia krwi można podać bez próby krzyżowej erytrocyty AB0/RhD- zgodnie z lokalną praktyką.

Wpływ na ocenę całkowitej odpowiedzi

Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG kappa które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy (SPE) oraz immunofiksacji (IFE) stosowanych w monitorowaniu klinicznym endogennej M-proteiny. Ta interakcja może wpływać na ocenę odpowiedzi całkowitej i progresji choroby u niektórych pacjentów z białkiem szpiczakowym IgG kappa.

Substancje pomocnicze

Każda fiolka 5 ml i 20 ml produktu leczniczego DARZALEX zawiera odpowiednio 0,4 mmol i 1,6 mmol (9,3 mg i 37,3 mg) sodu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie

Informacje ze strony EMA

Na stronie internetowej EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla daratumumabu, jednakże przedstawione zostały zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących daratumumab (tabela poniżej).

Tabela 17. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących daratumumab.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	220	5	225
Zaburzenia serca	86	6	92
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	2	0	2

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia ucha i błędnika	1	0	1
Zaburzenia endokrynologiczne	2	0	2
Zaburzenia oka	20	7	27
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	111	16	127
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	371	66	437
Zaburzenia wątroby	15	1	16
Zaburzenia układu immunologicznego	33	4	37
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	264	19	282
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	311	34	345
Nieprawidłowe wyniki badań	179	30	209
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	63	11	74
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	61	19	80
Choroby nowotworowe	68	3	71
Zaburzenia układu nerwowego	127	25	152
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	0	0
Problemy związane z produktem	5	1	6
Zaburzenia psychiczne	42	8	52
Zaburzenia nerek i układu moczowego	44	2	43
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	5	0	5
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	267	38	305
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	50	6	56
Sytuacje społeczne	3	3	6
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	27	7	34
Zaburzenia naczyniowe	71	6	77
Łącznie	2 447	317	2 764

Informacje ze strony FDA i URPL

Na stronach internetowych FDA i URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla daratumumabu.”

9. 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 ChPL Darzalex nie odnaleziono informacji dotyczących pacjentów z chorobą Gauchera typu I.

W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

10. Konkurencyjność cenowa

W toku procesu analitycznego zidentyfikowano alternatywne technologie możliwe do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu, tj.: elotuzumab, iksazomib, panobinostat, pomalidomid. Wszystkie powyższe technologie nie są objęte refundacją w Polsce. W poniższej tabeli przedstawiono dane kosztowe dla 2 leków ocenianych w Agencji, tj. Imnovidu (pomalidomid) oraz Farydaku (panobinostat). Dla pozostałych dwóch leków, tj. Empliciti (elotuzumab) oraz Ninlaro (iksazomib) nie udało się ustalić ceny.

W tabeli uwzględniono wyłącznie koszt zakupu leków wnioskowanych (bez pozostałych leków, jeśli stosuje się leczenie skojarzone). Imnovid stosowany jest w skojarzeniu z deksametazonem. Farydak stosowany jest w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem.

W poniższej tabeli oszacowano koszty technologii wnioskowanej oraz technologii alternatywnych. Przyjęto założenie, że terapia jest stosowana przez cały okres leczenia w pełnej dawce, nie uwzględniono kosztu leków podawanych w skojarzeniu z danym lekiem, nie uwzględniono kosztów podania leków – poniższe koszty uwzględniają jedynie koszty leków. Przyjęto, że 1 miesiąc trwa 30 dni, natomiast rok 365,25 dni. Dawkowanie leków uwzględniono zgodnie z ChPL poszczególnych produktów leczniczych.

Tabela 18. Dane kosztowe – na podstawie opracowania Agencji nr OT.434.32.2017. Koszty terapii podano z uwzględnieniem podatku VAT (8%) oraz marży hurtowej (5%)

Dane kosztowe	Darzalex (daratumumab)	Imnovid (pomalidomid)	Farydak (panobinostat)
Cena leku (PLN)	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████
Koszt 1 miesięcznej terapii	██████████	██████████	██████████
Koszt 3 miesięcznej terapii	██████████	██████████	██████████
Roczny koszt terapii	██████████	██████████	██████████

* - założono, że jedno opakowanie leku wystarcza 28 dniowy cykl leczenia.; ** - założono, że na każdy 21 dniowy kurs pacjent przyjmuje 6 tabletek leku (1 opakowanie); *** - zgodnie z ChPL maksymalny okres terapii wynosi 16 cykli leczenia – 48 tygodni.

Nie zidentyfikowano leków generycznych we wnioskowanym wskazaniu.

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

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Darzalex (daratumumab) we wnioskowanym wskazaniu. Ze względu czas wyznaczony na realizację zlecenia MZ nie możliwe było wystąpienie o opinie ekspertów klinicznych, stąd brak jest jakichkolwiek danych pomocnych w oszacowaniu wielkości populacji docelowej.

Z powodu braku danych poniżej przedstawiono maksymalne koszty leczenia jednego pacjenta – koszty te odnoszą się jedynie do wnioskowanego leku i nie uwzględniają kosztów podania leków oraz kosztów terapii dodanej – bortezomib i deksametazon. (szczegółowe założenia odnośnie szacowania kosztów przedstawiono w rozdziale 10. Konkurencyjność cenowa).

Tabela 19. Dane kosztowe dla technologii ocenianej, maksymalny koszt terapii jednego pacjenta

Dane kosztowe [PLN]	Darzalex (daratumumab) (cena hurtowa brutto)
Cena leku	Cena hurtowa brutto za 1 opakowanie wnioskowanego leku: [REDAKTOWANE] Cena netto z wniosku [REDAKTOWANE]
Koszt 1 miesięcznej terapii	[REDAKTOWANE]
Koszt 3 miesięcznej terapii	[REDAKTOWANE]
Roczny koszt terapii	[REDAKTOWANE]

12. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne	
ESMO 2017	Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Clinical Practice Guidelines, European Society for Medicine Oncology Published online 27 april 2017, doi:10.1093/annonc/mdx096 [dostęp: 2017.09.11]
Mayo 2017	Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy, Published online 27 April 2017, The Mayo Clinic. http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.01.003 [dostęp: 2017.09.11]
NCCN 2017	NNC Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma, National Comprehensive Cancer Network 2017. www.nccn.org/patients [dostęp: 2017.09.09]
NICE 2016	Myeloma: diagnosis and management, Published: 10 February 2016, National Institute for Health and Clinical Excellence. http://nice.org.uk/guidance/ng35 [dostęp: 2017.09.18]
PGS 2016	Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2016, Polska Grupa Szpiczakowa 2016. http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2016.04.010 [dostęp: 2017.09.12]
PTOK 2013	Nowotwory z komórek plazmatycznych Krzysztof Jamrozik, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013, https://onkologia.zalecenia.med.pl [dostęp: 2017.09.11]
Badania kliniczne	
Spencer 2018 (CASTOR)	Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, Masszi T, Lauri B, Levin MD, Bosi A, Hungria V, Cavo M, Lee JJ, Nooka AK, Quach H, Lee C, Barreto W, Corradini P, Min CK, Scott EC, Chanan-Khan AA, Horvath N, Capra M, Beksac M, Ovilla R, Jo JC, Shin HJ, Sonneveld P, Soong D, Casneuf T, Chiu C, Amin H, Qi M, Thiyagarajah P, Sasser AK, Schechter JM, Mateos MV. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. <i>Haematologica</i> . 2018 Sep 20. pii: haematol.2018.194118. doi: 10.3324/haematol.2018.194118. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30237264.
Palumbo 2016 (CASTOR)	Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I1, Hungria V, Munder M1, Mateos MV Mark TM, Qi M, Schechter J, Amin H1, Qin X, Deraedt W, Ahmadi T, Spencer A, Sonneveld P; CASTOR Investigators. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. <i>N Engl J Med</i> . 2016 Aug 25;375(8):754-66.
Spencer 2017 (CASTOR)	Spencer, Andrew, et al. "Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (Dvd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Analysis of Castor." (2017): 3145-3145
Pozostałe publikacje	
ChPL Darzalex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Darzalex.
ChPL Empliciti	Charakterystyka Produktu Leczniczego Empliciti.
ChPL Farydak	Charakterystyka Produktu Leczniczego Farydak.
ChPL Imnovid	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imnovid.
ChPL Ninlaro	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ninlaro.
Golicki 2010	Golicki D et al. Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe. <i>Value in Health</i> 2010 (13), 2: 289-297.
Szczeklika 2016	Interna Szczeklika 2016, Gajewski P., red., Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; VI:1802-1808.
OT.4331.12.2018	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)”; OT.4331.12.2108; 05.07.2018
OT.434.32.2017	Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: szpiczak plazmocytoowy, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych; OT.434.32.2017; 27.09.2017

13. Załączniki

13.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 12.10.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#31	Search (((((Glucocerebrosid*[Title/Abstract]) OR ("Gaucher Disease"[Mesh]) OR Gauche*[Title/Abstract]))) AND (((((((Kahler Disease[Title/Abstract]) OR Disease, Kahler[Title/Abstract]) OR Myelomatos*[Title/Abstract])) OR (((Multipl*[Title/Abstract]) OR ((Plasma-Cell[Title/Abstract]) OR Plasma Cell[Title/Abstract]))) AND ((Myeloma[Title/Abstract]) OR Myelom*[Title/Abstract]))) OR "Multiple Myeloma"[Mesh])) AND ((Darzalex[Title/Abstract]) OR daratumuma*[Title/Abstract]) OR "daratumumab" [Supplementary Concept])	0
#30	Search (((((Glucocerebrosid*[Title/Abstract]) OR ("Gaucher Disease"[Mesh]) OR Gauche*[Title/Abstract]))) AND (((((((Kahler Disease[Title/Abstract]) OR Disease, Kahler[Title/Abstract]) OR Myelomatos*[Title/Abstract])) OR (((Multipl*[Title/Abstract]) OR ((Plasma-Cell[Title/Abstract]) OR Plasma Cell[Title/Abstract]))) AND ((Myeloma[Title/Abstract]) OR Myelom*[Title/Abstract]))) OR "Multiple Myeloma"[Mesh]))	92
#29	Search (Glucocerebrosid*[Title/Abstract]) OR ("Gaucher Disease"[Mesh]) OR Gauche*[Title/Abstract])	8351
#28	Search Glucocerebrosid*[Title/Abstract]	2122
#27	Search ("Gaucher Disease"[Mesh]) OR Gauche*[Title/Abstract]	7736
#26	Search Gauche*[Title/Abstract]	7148
#25	Search "Gaucher Disease"[Mesh]	4418
#22	Search (((((Darzalex[Title/Abstract]) OR daratumuma*[Title/Abstract]) OR "daratumumab" [Supplementary Concept]) AND (((((((Kahler Disease[Title/Abstract]) OR Disease, Kahler[Title/Abstract]) OR Myelomatos*[Title/Abstract])) OR (((Multipl*[Title/Abstract]) OR ((Plasma-Cell[Title/Abstract]) OR Plasma Cell[Title/Abstract]))) AND ((Myeloma[Title/Abstract]) OR Myelom*[Title/Abstract]))) OR "Multiple Myeloma"[Mesh]))	280
#21	Search ((Darzalex[Title/Abstract]) OR daratumuma*[Title/Abstract]) OR "daratumumab" [Supplementary Concept]	333
#20	Search Darzalex[Title/Abstract]	9
#19	Search daratumuma*[Title/Abstract]	309
#18	Search "daratumumab" [Supplementary Concept]	115
#16	Search (((((((Kahler Disease[Title/Abstract]) OR Disease, Kahler[Title/Abstract]) OR Myelomatos*[Title/Abstract])) OR (((Multipl*[Title/Abstract]) OR ((Plasma-Cell[Title/Abstract]) OR Plasma Cell[Title/Abstract]))) AND ((Myeloma[Title/Abstract]) OR Myelom*[Title/Abstract]))) OR "Multiple Myeloma"[Mesh])	48822
#15	Search (((((Kahler Disease[Title/Abstract]) OR Disease, Kahler[Title/Abstract]) OR Myelomatos*[Title/Abstract])) OR (((Multipl*[Title/Abstract]) OR ((Plasma-Cell[Title/Abstract]) OR Plasma Cell[Title/Abstract]))) AND ((Myeloma[Title/Abstract]) OR Myelom*[Title/Abstract]))	37236
#14	Search ((Kahler Disease[Title/Abstract]) OR Disease, Kahler[Title/Abstract]) OR Myelomatos*[Title/Abstract]	783
#13	Search Myelomatos*[Title/Abstract]	764
#12	Search Disease, Kahler[Title/Abstract]	0
#11	Search Kahler Disease[Title/Abstract]	19
#10	Search (((Multipl*[Title/Abstract]) OR ((Plasma-Cell[Title/Abstract]) OR Plasma Cell[Title/Abstract]))) AND ((Myeloma[Title/Abstract]) OR Myelom*[Title/Abstract])	36835
#9	Search (Myeloma[Title/Abstract]) OR Myelom*[Title/Abstract]	59173
#8	Search Myelom*[Title/Abstract]	59173
#7	Search Myeloma[Title/Abstract]	48206
#6	Search (Multipl*[Title/Abstract]) OR ((Plasma-Cell[Title/Abstract]) OR Plasma Cell[Title/Abstract])	1220598
#5	Search (Plasma-Cell[Title/Abstract]) OR Plasma Cell[Title/Abstract]	13836
#4	Search Multipl*[Title/Abstract]	1211138
#3	Search "Multiple Myeloma"[Mesh]	38015

13.2 Diagram selekcji badań

