

Opinia nr 25/2019

z dnia 21 marca 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab), we wskazaniu: amyloidoza serca, nerek oraz szpiku, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 400 mg/20 ml, we wskazaniu: amyloidoza serca, nerek oraz szpiku, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz konkurencyjność cenową uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii daratumumabem u pacjentów z amyloidozą serca, nerek oraz szpiku.

W ramach oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono 3 publikacje dotyczące opisów i serii przypadków oraz 1 badanie retrospektywne oceniające skuteczność daratumumabu w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, w leczeniu pacjentów z amyloidozą pierwotną. Wyniki odnalezionych badań wskazują na potencjalną rolę daratumumabu w leczeniu zaawansowanej amyloidozy AL z zajęciem wielonarządowym. W publikacjach wskazywano na uzyskiwanie odpowiedzi (w postaci normalizacji stężenia łańcuchów lekkich w surowicy) lub częściowej remisji w wyniku terapii daratumumabem. Jednak wskazane wyniki odnoszą się do zastępczych punktów końcowych. Profil bezpieczeństwa ocenianej technologii wykazał, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z infuzją leku. Jednak należy zwrócić uwagę na ograniczenia przedstawionych danych wynikające z małej liczby włączonych pacjentów oraz niskiej jakości badań, a także fakt, że włączone publikacje odnoszą się do populacji szerszej niż populacja zdefiniowana w zleceniu MZ - pacjenci z amyloidozą i chorobami współistniejącymi. Powyższe obniża wiarygodność wnioskowania.

Koszt terapii daratumumabem jest istotnie wyższy od kosztów leczenia alternatywnych technologii medycznych wymienianych w standardach postępowania w leczeniu amyloidoz (lenalidomid, pomalidomid i bendamustyna).

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: amyloidoza serca, nerek oraz szpiku, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Amyloidoza (skrobiawica) to grupa chorób, których wspólną cechą jest pozakomórkowe gromadzenie się w tkankach i narządach nierozpuszczalnych białek o budowie włóknkowej, zwanych amyloidem. Amyloidozy dzieli się na kilka typów w zależności od gromadzonych białek we włóknach amyloidu oraz obrazu klinicznego.

Najczęstszym typem układowej amyloidozy jest amyloidoza łańcuchów lekkich (AL), stanowiąca 80% wszystkich przypadków amyloidoz. Układowa AL poprzedza rozwój objawowego szpiczaka plazmocytozy (SzP), występuje w czasie jego trwania (6%), a także współistnieje z szpiczakiem plazmocytozy (10-15% przypadków) i z makroglobulinemią Waldenströma (MW). Amyloidoza zlokalizowana (AZ) stanowi ok. 10% wszystkich typów amyloidoz i nie ulega przemianie w układową AL. W tym typie amyloidozy nie stwierdza się obecności białka monoklonalnego (M) w surowicy i/lub moczu, a odkładanie amyloidu jest zazwyczaj ograniczone do jednego układu. Najczęściej są to drogi oddechowe, układ moczowo-płciowy, przewód pokarmowy i skóra.

Objawami klinicznymi amyloidozy AL są m.in.: powiększenie wątroby lub śledziony, obrzęki związane z białkomoczem i hipoalbuminemią oraz niewydolnością serca, objawy obwodowej neuropatii czuciowej, zespołu cieśni nadgarstka, biegunka lub zaparcie związane z dysfunkcją układu węgetatywnego, hipotensja ortostatyczna, objawy kardiomiopatii (u 50% chorych), powiększony język – objaw patognomiczny (u 10% chorych).

Nieleczeni chorzy na amyloidozę AL przeżywają do roku od rozpoznania. Rokowanie pogarsza zajęcie serca.

Częstość występowania AL jest określana na ok. 1 nowy przypadek/100 000 osób/rok i jest prawdopodobnie niedoszacowana. Przyjmując, że zachorowalność na AL w Polsce jest porównywalna z obserwowaną w innych krajach europejskich, w ciągu roku należy spodziewać się około 300 nowych zachorowań.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi za technologie alternatywne (aktualnie nie finansowane we wnioskowanym wskazaniu) w leczeniu amyloidozy serca, nerek oraz szpiku należy uznać: lenalidomid, pomalidomid oraz bendamustynę. Są one finansowane ze środków publicznych jednak w innym wskazaniu niż oceniane.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Daratumumab (DARA) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które łączy się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka mnogiego, a także na innych rodzajach komórek i tkanek w różnych poziomach. Białko CD38 ma wiele funkcji,

takich jak: receptor pośredniczący w adhezji komórek, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatyczna.

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

- w skojarzeniu z lekami bortezomib (BOR), melfalan i prednizon u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych;
- w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, 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 mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

Wnioskowane wskazanie – „amyloidoza serca, nerek oraz szpiku“ nie znajduje odzwierciedlenia we wskazaniach zarejestrowanych dla ocenianego leku, tym samym jego zastosowanie będzie odbywać się poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label).

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

Do analizy włączono:

- Kaufman 2017 – retrospektywne badanie oceniające stosowanie daratumumabu u 25 pacjentów z uprzednio leczoną pierwotną układową amyloidozą łańcuchów lekkich AL. W badaniu uczestniczyło 68% mężczyzn, mediana wieku wynosiła 66 lat. Wszyscy pacjenci otrzymywali 12 podań daratumumabu w dawce 16 mg/kg masy ciała raz/tydzień przez 8 pierwszych podań, następnie co 4 tygodnie. Przed rozpoczęciem leczenia DARA wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej bortezomib lub karfilzomib. Ponadto 18 pacjentów (72%) było uprzednio leczonych zarówno inhibitorami proteasomów, jak i lekami immunomodulującymi, a u 4 (16%) wykonano auto-SCT (+HDM) - autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplantation*). Ponadto u 72% odnotowano zajęcie serca. Okres leczenia wynosił 24 tygodnie;
- Arnall 2018 – opis przypadku 43-letniej pacjentki z amyloidozą łańcuchów lekkich ze współistniejącym szpiczakiem mnogim. Pacjentkę początkowo leczono schematem zawierającym cyklofosfamid, bortezomib, oraz deksametazon (5 cykli), który w związku z brakiem korzyści klinicznych został zmieniony na terapię daratumumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, jako terapię pomostową do wykonania SCT. ;
- Gran 2018 - opis dwóch przypadków: 43-letniej pacjentki z amyloidozą łańcuchów lekkich z epilepsją, anemią podczas przyjęcia oraz hepatosplenomegalią (okres leczenia – 8 tygodni) oraz 59-letniej pacjentki z nadciśnieniem, hipelipidemią, niedoczynnością tarczycy i fibromialgią, oraz z zawałem serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (okres leczenia – 12 tygodni);
- Sher 2016 – opis dwóch przypadków pacjentów ze szpiczakiem mnogim i amyloidozą układową AL. Okres leczenia wynosił 8 tygodni i 12 tygodni.

W ramach przedstawionych publikacji oceniano następujące punkty dotyczące odpowiedzi hematologicznej:

- całkowitą odpowiedź na leczenie (CR, ang. *complete response*) oznaczającą normalizację poziomów i proporcji wolnych łańcuchów lekkich (FLC, ang. *free light chain*), oraz ujemne oznaczanie immunoglobulin w surowicy i moczu;

- częściową odpowiedź na leczenie (PR, ang. *partial response*) oznaczającą redukcję o ponad 50% wartość dFLC (różnica między stężeniem w surowicy FLC zaangażowanych i niezaangażowanych w proces nowotworowy; ang. *difference between involved and uninvolved FLC*);
- bardzo dobrą remisję częściową (VGPR, ang. *very good partial remission*) oznaczającą różnicę stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC, a łańcuchem nieklonalnym (dFLC), do 40 mg/l;
- brak odpowiedzi – redukcja mniejsza niż w PR.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Arnall 2018

Po 4 tygodniach leczenia schematem daratumumabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem odnotowano normalizację stężenia łańcuchów lekkich w surowicy (κ ; kappa) (poziom wyjściowy: 150 mg/l; po leczeniu: ~ 0 mg/l). Leczenie kontynuowano przez kolejnych 5 cykli, a pacjentka utrzymała hematologiczną odpowiedź na leczenie amyloidozy. Następnie pacjentka otrzymywała melfalan w wysokich dawkach i auto-SCT.

Odnotowano istotną poprawę jakości życia, poprawę stanu odżywienia i ustąpienie nawrotowej niedrożności jelit, a także znacznie zmniejszyła się potrzeba rehospitalizacji.

Autorzy publikacji wskazali, że na czas wydania publikacji pacjentka utrzymała hematologiczną odpowiedź całkowitą.

Terapia z wykorzystaniem daratumumabu była dobrze tolerowana, nie odnotowano znacznych zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AEs).

Gran 2018

- I. Przypadek 43-letniej pacjentki z amyloidozą łańcuchów lekkich z epilepsją, anemią podczas przyjęcia oraz hepatosplenomegalią.

Pacjentka leczona bortezomibem, cyklofosfamidem i deksometazonem (schemat VCD (Valcade, Cyklofosfamid, Dexametazon) - 5 cykli), gdzie osiągnięto czasową odpowiedź częściową. Następnie zastosowano leczenie lenalidominem i deksometazonem (6 cykli), podczas którego nastąpiła progresja choroby. Po progresji powtórnie zastosowano VCD (2 cykle), po czym wykonano auto-SCT.

Po 30 miesiącach po auto-SCT stwierdzono krańcową niewydolność nerek i wdrożono hemodializy. Ponadto stwierdzono niewydolność serca z powodu progresji amyloidozy.

Po 52 miesiącach od początkowej diagnozy rozpoczęto podawanie daratumumabu w dawce 16 mg/kg raz na tydzień, co skutkowało szybkim spadkiem stężenia łańcuchów lekkich (λ ; lambda) z 345 do 90 mg/l i IgG λ z 13 do 6 g/l.

Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych.

- II. Przypadek 59-letniej pacjentki z amyloidozą, nadciśnieniem, hipelipidemią, niedoczynnością tarczycy i fibromialgią, z zawałem serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (ang. NSTEMI - *Non ST-elevation Myocardial Infarction*) oraz z ostrym zawałem mięśnia sercowego (AMI - *Acute Myocardial Infarction*).

Pacjentka leczona schematem VCD ze zmniejszoną intensywnością (2 cykle), gdzie osiągnięto bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR). Następnie stosowano wyłącznie terapię bortezomibem i deksometazonem (9 cykli), a po 5-miesięcznej przerwie lenalidomidem i deksometazonem. W 22. miesiącu po AMI konieczna była transplantacja serca. Pacjentka otrzymała prednizolon, takrolimus i mykofenolan mofetylu po transplantacji, natomiast przerwano leczenie lenalidomidem i deksometazonem. Z powodu progresji amyloidozy, 5 miesięcy po przeszczepie włączono leczenie daratumumabem w dawce 16 mg/kg co drugi tydzień (3 cykle).

Podczas pierwszego podania daratumumabu wystąpiły reakcje związane z infuzją (IRR, ang. *infusion-related reactions*) w postaci swędzenia błony śluzowej w jamie ustnej oraz desaturacji. Podano salbutamol i ipratropium oraz kontynuowano podawanie daratumumabu ze zmniejszoną częstością (co drugi tydzień). Po trzech podaniach odnotowano częściową odpowiedź z >50% redukcją FLC λ (z 417 do 207 mg/l).

Kaufman 2017

W ramach badania Kaufman 2017 uzyskano hematologiczną odpowiedź na leczenie daratumemabem u 17 z 25 pacjentów (76%), w tym u 9 (36%) uzyskano odpowiedź całkowitą (CR), u 6 (24%) bardzo dobrą remisję częściową (VGPR), a u 4 (16%) częściową odpowiedź na leczenie (PR).

Wyniki badania Kaufman 2017 wykazały, że wśród 11 pacjentów z <VGPR na wcześniejsze terapie, daratumumab spowodował uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) u 3 pacjentów oraz bardzo dobrą remisję częściową (VGPR) u 5 pacjentów. Mediana czasu uzyskania głębokiej odpowiedzi hematologicznej wyniosła 1 miesiąc.

Ponadto u 2 pacjentów wystąpiła hematologiczna progresja choroby. U jednego pacjenta uzyskano całkowitą progresję, jednak przerwano terapię daratumumabem z powodu infekcji, a 7 miesięcy później wystąpiła progresja choroby. Natomiast u drugiego pacjenta uzyskano częściową odpowiedź na leczenie po 4 miesiącach terapii, po czym przerwano leczenie po kolejnych 3 miesiącach ze względu na wystąpienie hematologicznej progresji.

Analiza bezpieczeństwa w badaniu Kaufman 2017 wykazała, że:

- u 15 z 25 pacjentów (60%) wystąpiły reakcje związane z infuzją (IRR) w stopniu 1-2;
- u 18 z 25 pacjentów (72%) leczenie było dobrze tolerowane, bez konieczności dostosowania dawki diuretyków;
- u 11 z 25 pacjentów (44%) przerwano leczenie po wystąpieniu AEs 3-4 stopnia – pacjenci po otrzymaniu 8-17 dawek, u których odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) lub bardzo dobrą remisję częściową (VGPR);
- odnotowano pojedynczy przypadek anemii oraz chronicznej niewydolności nerek wymagający transfuzji czerwonych krwinek;
- 4 pacjentów poddano hospitalizacji z powodu wystąpienia AEs 3-4 stopnia (1 przypadek samoistnej odmy opłucnowej, 1 przypadek zdekompensowanej niewydolności serca, 2 przypadki hospitalizacji z powodu zakażeń);
- odnotowano 2 zgony pacjentów po przerwaniu leczenia, ze względu na powikłania amyloidozy AL.

Sher 2016

W publikacji Sher 2016 przedstawiono dwa przypadki pacjentów ze szpiczakiem mnogim i amyloidozą układową AL:

- 62-letni pacjent leczony m.in. lenalidomidem, cyklfosfamidem, bortezomibem oraz deksametazonem. Ponadto dodatkowo stosowano melfalan w zredukowanej dawce. Po wykonanym auto-SCT stosowano terapię karfilzomibem oraz ponownie wprowadzono terapię cyklfosfamidem i deksametazonem. Po wystąpieniu progresji choroby i pogorszeniu stanu klinicznego pacjenta rozpoczęto leczenie daratumumabem, które było dobrze tolerowane. Po 8 tygodniach leczenia odnotowano poprawę jego stanu sprawności, ustąpiło wcześniejsze krwawienie, co doprowadziło do zaprzestania wykonywania transfuzji oraz uzyskano normalizację stężenia FLC w surowicy;
- 55-letni pacjent leczony schematem zawierającym cyklofosfamid, bortezomib, oraz deksametazon, następnie melfalanem w wysokich dawkach oraz po przeprowadzonym SCT.

Po odnotowaniu progresji choroby, włączono leczenie daratumumabem. Po 12 tygodniach leczenia odnotowano poprawę jakości życia pacjenta, poprawę funkcji nerek oraz odnotowano hematologiczną odpowiedź całkowitą. U pacjenta wystąpiła łagodna reakcja związana z infuzją (IRR): odczucie pieczenia oczu, drapanie w gardle.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Darzalex, do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: reakcje związane z infuzją, zmęczenie, gorączka, kaszel, nudności, ból pleców, zakażenie górnych dróg oddechowych, niedokrwistość, neutropenia i trombocytopenia.

Na stronie organizacji monitorującej bezpieczeństwo leczenia (Agencja ds. Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration – FDA*) odnaleziono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków zawierających daratumumab.

Zgodnie z dokumentem FDA 2019 najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: reakcje związane z infuzją, neutropenie, trombocytopenie, zmęczenie, nudności, biegunki, zaparcia, wymioty, skurcze mięśni, bóle stawów, bóle pleców, gorączka, dreszcze, zawroty głowy, bezsenność, kaszel, duszność, obrzęki obwodowe, obwodowa czuciowa neuropatia i zakażenie górnych dróg oddechowych.

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących daratumumabu na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) oraz Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency – EMA*).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Darzalex (daratumumab) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczy wskazania: amyloidoza serca, nerek, szpiku, natomiast wskazania rejestracyjne obejmują:

- w skojarzeniu z lekami bortezomib, melfalan i prednizon u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (przeszczep własnych komórek pacjenta wytwarzających krew);
- w monoterapii, kiedy nastąpił nawrót choroby po leczeniu lekami przeciwnowotworowymi (w tym lekami określanymi jako inhibitory proteasomu) i lekami immunomodulacyjnymi lub kiedy choroba nie zareagowała na te leki;
- w skojarzeniu z deksametazonem (lek tłumiący układ odpornościowy) wraz z lenalidomidem lub bortezomibem u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali inne leczenie w związku z chorobą.

Ocena relacji korzyści do ryzyka przeprowadzona przez EMA we wskazaniach rejestracyjnych nie znajduje zastosowania w niniejszym wskazaniu, ze względu na fakt, iż stanowi ono wskazanie pozarejestracyjne.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, iż nie odnaleziono badań w których populacja odpowiadałaby analizowanemu problemowi. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa oparto o opisy przypadków odnoszących się do populacji szerszej niż wnioskowana (amyloidoza serca, nerek oraz szpiku) - pacjenci z amyloidozą i chorobami współistniejącymi (m.in. szpiczak mnogi).

Dodatkowo na niepewność powyższych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- wyniki badań włączonych do analizy odnoszą się wyłącznie do zastępczych punktów końcowych (zgodnie z wytycznymi PGSz uzyskanie określonej odpowiedzi warunkuje dalsze leczenie - kryteria odpowiedzi hematologicznej);

- pacjenci w badaniach stosowali DARA w różnych skojarzeniach, co może wpływać na wyniki przez nich uzyskiwane;
- w badaniach włączonych do analizy raportowano poprawę jakości życia, jednak nie określono sposobu jej oceny;

Należy dodatkowo zaznaczyć, że odnalezione dowody naukowe są klasyfikowane na niskich poziomach hierarchii doniesień naukowych oraz dotyczą małej grupy uczestników, co istotnie ogranicza wnioskowanie na ich podstawie.

Efektywność technologii alternatywnych

Dane dotyczące efektywności klinicznej technologii alternatywnych zaczerpnięto z wytycznych EMN 2018 (European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. Leukemia 2018). Natomiast dane dotyczące działań niepożądanych z ChPL następujących produktów leczniczych:

- Revlimid (lenalidomid):
 - odpowiedź hematologiczna – 40-60%,
 - działania niepożądane (w monoterapii): zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze, zapalenie płuc, trombocytopenia, neutropenia, leukopenia, zmniejszone łaknienie, zawroty głowy, ból głowy, krwawienie z nosa, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcie, wysypka, ból pleców, obrzęki obwodowe, wysypki, sucha skóra, świąd, kurcze mięśni, ból kości, ból mięśniowo-szkieletowy, zmęczenie, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne;
- Imnovid (pomalidomid):
 - odpowiedź hematologiczna – 40-60%,
 - działania niepożądane: zaburzenia krwi oraz układu chłonnego, w tym niedokrwistość, neutropenia oraz trombocytopenia, zaburzenia ogólne w miejscu podania, w tym zmęczenie, gorączka obrzęk obwodowy, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, w tym zapalenie płuc;
- Bendamustine Accord (bendamustyna):
 - odpowiedź hematologiczna – 40-50%,
 - działania niepożądane: objawy hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia), toksyczność dermatologiczna (reakcje uczuleniowe), objawy ogólnoustrojowe (gorączka), objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).

Ocena konkurencyjności cenowej

Informacje kosztowe dla komparatorów zaczerpnięto z danych NFZ. W przypadku wnioskowanej interwencji dane kosztowe zaczerpnięto z omawianego zlecenia.

Przyjęto dawkowanie zgodne ze zleceniem oraz na podstawie badań wymienionych w wytycznych EMN 2018 (dla komparatorów).

W ramach oszacowania kosztów uwzględniono wyłącznie koszt zakupu leków omawianych (bez pozostałych leków, jeśli stosuje się leczenie skojarzone). Koszt brutto 12-tygodniowej terapii (trzech 28-dniowych cykli):

- daratumumab – ██████████
- pomalidomid – 155 711,80 PLN;

- bendamustyna 90 mg/m² – 1 138,59 PLN;
- bendamustyna 100 mg/m² – 1 265,10 PLN;
- lenalidomid – 55 441,15 PLN.

Ograniczenia

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

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

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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Przedstawiono 2 rekomendacje kliniczne odnoszące się do praktyki klinicznej dotyczącej amyloidozy:

- European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias (EMN) 2018 – wytyczne zalecają stosowanie:
 - u pacjentów z niskim ryzykiem cytogenetycznym, kwalifikujących się do transplantacji – schemat bortezomid/ cyklofosfamid/ deksametazon (VCD), następnie auto-SCT (+HDM). W przypadku braku uzyskania odpowiedzi całkowitej można rozważyć zastosowanie bortezomibu po auto-SCT;
 - u pacjentów z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym, nie kwalifikujących się do transplantacji:
 - pacjenci z neuropatią: schemat melfalan/ deksametazon (MDex);
 - pacjenci z delecją 1q21 lub niewydolnością nerek: schemat bortezomib/ cyklofosfamid/ deksametazon (VCD);
 - pacjenci z wysokim dFLC: schemat bortezomib/ melfalan/ deksametazon (BMDex);
 - u pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym rekomenduje się schematy oparte na bortezomibie;
 - u pacjentów z nawrotem lub chorobą oporną na leczenie, u których nie stosowano inhibitorów proteasomów zaleca się stosowanie bortezomibu i iksazomibu;
 - u pacjentów z chorobą oporną na inhibitory proteasomów można rozważyć stosowanie lenalidomidu, pomalidomidu, daratumumabu i bendamustyny;
 - u pacjentów, u których nie stosowano leków alkilujących można rozważyć stosowanie MDex lub auto-SCT, jeśli pacjent się kwalifikuje;
- Polska Grupa Szpiczakowa (PGS) 2017 – zalecenia wskazują, iż określenie standardu leczenia jest trudne z uwagi na zróżnicowanie objawów klinicznych i zaawansowania klinicznego w chwili rozpoznania:
 - standardowa chemioterapia w leczeniu AL:
 - TCD (talidomid, cyklofosfamid, deksametazon);
 - CLD (cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon);

- CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon);
- u pacjentów nie kwalifikujących się do transplantacji – terapia CyBorD lub TCD;
- u pacjentów z nawrotem lub chorobą oporną na leczenie – terapia skojarzona TCD;
- w terapii indukującej remisję przed auto-SCT – CyBorD.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.02.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1031.2019.1), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: amyloidoza serca, nerek oraz szpiku, finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 71/2019 z dnia 18 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku DARZALEX (daratumumab) we wskazaniu: Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: amyloidoza serca, nerek oraz szpiku oraz raportu nr OT.4221.21.2019, Darzalex (daratumumab) we wskazaniu amyloidoza serca, nerek oraz szpiku. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.