



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 421/2019 z dnia 23 grudnia 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: białaczka
plazmatycznokomórkowa (ICD-10: C90.1)

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków:

- *Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 20 mg/ml, (5 ml),*
- *Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 20 mg/ml, (20 ml),*

we wskazaniu: białaczka plazmatycznokomórkowa (ICD-10: C90.1).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Białaczka plazmatycznokomórkowa (ang. plasma cell leukemia, PCL) (ICD-10 C90.1) to rzadka i agresywna białaczka i dyskrazja plazmocytów. Wyróżnia się białaczkę plazmatycznokomórkową pierwotną i wtórną, która występuje jako schyłkowe stadium szpiczaka mnogiego. Szacuje się, że rozpowszechnienie PCL w Europie wynosi 4/10 000 000 osób na rok i dotyczy 0,5% pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu lek Darzalex miałby być stosowany w monoterapii, a wcześniejsze leczenie obejmowało:

- *VTD – bortezomib, talidomid, deksametazon,*
- *Rd – lenalidomid, deksametazon,*
- *VCD – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon,*
- *Imnovid-dex – pomalidomid, deksametazon.*

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Leczenie PCL klasyczną chemioterapią wiąże się z niską skutecznością, natomiast stosowanie nowych terapii (bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu) i przeszczepu autologicznego wpłynęło na poprawę rokowania (choć pozostaje ono złe - mediana czasu przeżycia wynosi ok. 1 roku od rozpoznania).



Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, 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. Daratumumab może indukować lizę komórek nowotworowych za pomocą cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza, cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał w nowotworach z ekspresją CD38.

Nie odnaleziono doniesień klinicznych dotyczących efektywności klinicznej stosowania daratumumabu w monoterapii w analizowanym wskazaniu. W literaturze jest jedynie opis przypadku Ngu 2019, niespełniający kryteriów włączenia do analizy w zakresie interwencji, w którym przedstawiono wyniki leczenia pacjentki z pierwotną białaczką plazmatycznokomórkową, u której zastosowano daratumumab w chemioterapii złożonej z bortezomibem i cyklofosfamidem. W badaniu zareportowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie. Pacjentka pozostawała w dobrym stanie przez 6-miesięczny okres obserwacji.

Bezpieczeństwo stosowania

Do działań niepożądanych zgłaszanych najczęściej ($\geq 20\%$) należały: reakcje związane z infuzją, zmęczenie, nudności, biegunka, skurcze mięśni, gorączka, kaszel, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, czuciowa neuropatia obwodowa i zakażenie górnych dróg oddechowych. Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, obrzęk płuc, grypa, gorączka, biegunka i migotanie przedsionków.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazania rejestracyjne dla leku Darzalex stosowanego w monoterapii obejmują leczenie 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. Stosunek korzyści do ryzyka stosowania daratumumabu w monoterapii z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim uznano za pozytywny biorąc pod uwagę korzystne wyniki oceny efektywności klinicznej oraz akceptowalny i możliwy do kontrolowania profil bezpieczeństwa.

Ocena relacji korzyści do ryzyka przeprowadzona przez EMA we wskazaniach rejestracyjnych częściowo znajduje zastosowanie w rozpatrywanym wskazaniu, ze względu na fakt, iż wtórna białaczka plazmatycznokomórkowa występuje w przebiegu zaawansowanego szpiczaka plazmacytowego.

Konkurencyjność cenowa

Koszt 3-miesięcznej (12 tyg.) i rocznej daratumumabem dla 1 pacjenta przy zakładanym dawkowaniu jest wysoki.

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

Produkt Darzalex (daratumumab) jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0).

Zgodnie z bazą danych w 2018 r. całkowita liczba chorych z rozpoznaniem C90.1 wyniosła 257 pacjentów. Korzystając z powyższych danych przeprowadzono oszacowania wydatków płatnika w wariacie maksymalnym, w którym założono, iż wszyscy raportowani pacjenci mogą kwalifikować się do terapii daratumumabem. Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 12 miesięcy, roczny koszt terapii daratumumabem dla płatnika publicznego będzie bardzo wysoki.

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

W polskich wytycznych dotyczących leczenia szpiczaka mnogiego nie przedstawiono szczególnych zaleceń dotyczących terapii pacjentów z białaczką plazmatycznokomórkową. Wytyczne ESMO 2017 wymieniają możliwość stosowania terapii skojarzonej z przeciwciałami monoklonalnymi, do których należy daratumumab w terapii białaczki plazmatycznokomórkowej, występującej w przebiegu szpiczaka mnogiego. Jako pozostałe terapie lekowe rekomendacje wskazują: inhibitory proteasomu, do których należy: bortezomib, karfilzomib i iksazomib oraz leki immunomodulujące lenalidomid, talidomid, pomalidomid.

Europejskie wytyczne, dotyczące leczenia pacjentów z pierwotną białaczką plazmatycznokomórkową w kolejnych liniach leczenia, wskazują na możliwość stosowania przeciwciał monoklonalnych, w tym daratumumabu oraz elotuzumabu w terapiach skojarzonych. Preferowane terapie obejmują terapię skojarzoną lenalidomidem lub bortezomibem, a z nowych terapii, oprócz przeciwciał monoklonalnych, wymieniane są terapie skojarzone z pomalidomidem lub karfilzomibem. Wytyczne te oparte są na konsensusie ekspertów.

Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do stosowania innych opcji terapeutycznych w monoterapii u pacjentów z białaczką plazmatycznokomórkową. Biorąc pod uwagę fakt, iż u pacjenta wykorzystano już część potencjalnych komparatorów wymienianych w wytycznych klinicznych tj. terapie skojarzone z: bortezomibem, lenalidomidem i pomalidomidem, jako

komparator dla daratumumabu w monoterapii przyjęto brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej, BSC).

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.106.2019 „Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: białaczka plazmatycznokomórkowa (ICD-10: C90.1)”. Data ukończenia: 18 grudnia 2019 r.