

## Opinia nr 114/2019

z dnia 23 grudnia 2019 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: białaczka plazmatycznokomórkowa (ICD-10: C90.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

**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 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: białaczka plazmatycznokomórkowa (ICD-10: C90.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: białaczka plazmatycznokomórkowa (ICD-10: C90.1) za niezasadne.

Zgodnie z przedstawionym zleceniem lek daratumumab miałby być stosowany w monoterapii u pacjentów z białaczką plazmatycznokomórkową. Nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych na tak zdefiniowane leczenie (nawet pojedynczego opisu przypadku).

W ramach analizy klinicznej przedstawiono jeden opis przypadku, jednakże dotyczył on terapii daratumumabem skojarzonej z bortezomibem i cyklofosfamidem. Efektu, który został przedstawiony w publikacji nie można przełożyć na monoterapię daratumumabem, ze względu na zastosowanie dodatkowych substancji leczniczych.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania daratumumabu, ale w terapiach skojarzonych (powołując się na przytoczony wyżej opis przypadku), a nie monoterapii.

## Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: białaczka plazmatycznokomórkowa (ICD-10: C90.1), 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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu lek Darzalex miałby być stosowany w monoterapii, a wcześniejsze leczenie we wnioskowanej populacji obejmowało:

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

## Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Białaczka plazmatycznokomórkowa (ang. *plasma cell leukemia*, PCL) (ICD10 C90.1) to rzadka i agresywna białaczka i dyskracja plazmocytów. Wyróżnia się białaczkę plazmatycznokomórkową pierwotną i wtórną, która występuje jako schyłkowe stadium szpiczaka mnogiego (ang. *multiple myeloma*, MM). Obie postaci przebiegają agresywnie i w obu postaciach obserwuje się częstą inaktywację genu TP53 przez mutację lub delecję 17p13, co się wiąże ze złym rokowaniem i krótkim okresem przeżycia.

Szacuje się, że rozpowszechnienie PCL w Europie wynosi 4/10 000 000 osób na rok i dotyczy 0,5% pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W przeszłości pierwotna PCL występowała częściej niż wtórna postać choroby. Niemniej w ostatnich latach liczba przypadków wtórnej PCL wzrasta, prawdopodobnie w związku z poprawą przeżycia pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Mediana czasu przeżycia wynosi około 1 rok od rozpoznania. Z powodu agresywnego przebiegu choroby leczenie należy rozpocząć jak najwcześniej. Leczenie PCL klasyczną chemioterapią wiąże się z niską skutecznością. Natomiast stosowanie nowych terapii (bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu) i przeszczepu autologicznego wpłynęło na poprawę rokowania, niemniej pozostaje ono złe.

## Alternatywne technologie medyczne

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 EMN 2018, 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 natomiast terapię skojarzoną lenalidomidem lub bortezomibem, a z nowych terapii oprócz przeciwciał monoklonalnych wymieniane są terapie skojarzone z pomalidomidem lub karfilzomibem.

Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do stosowania innych opcji terapeutycznych w monoterapii u pacjentów z białaczką plazmatycznokomórkową. Wytyczne EMN 2018, w oparciu o konsensus ekspercki wskazują na potencjalne zastosowanie elotuzumabu w terapiach skojarzonych z lenalidomidem lub bortezomibem. Jednocześnie, z informacji zawartych w zleceniu MZ wynika, że

zastosowanie daratumumabu miałyby miejsce po wcześniejszym leczeniu lenalidomidem i bortezomibem w terapiach skojarzonych.

Z potencjalnych komparatorów wykluczono również inhibitory proteasomów: karfilzomib i iksazomib ze względu na fakt, iż należą one do tej samej grupy leków co wykorzystany już w terapii bortezomib. Za wykluczeniem z grona komparatorów inhibitorów proteasomów przemawia również wskazanie rejestracyjne leku Darzalex, który jest wskazany do stosowania w monoterapii 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.

Ponadto podkreślić należy, iż doniesienia dotyczące skuteczności dostępnych potencjalnych terapii alternatywnych pochodzą z badań z najniższych poziomów hierarchii dowodów naukowych tj. pojedynczych opisów przypadków lub bazują na opiniach eksperckich, stąd wnioskowanie na ich podstawie jest ograniczone.

Podsumowując brak jest danych pozwalających wnioskować o możliwości zastosowania elotuzumabu, karfilzomibu, iksazomibu jako alternatywnych opcji terapeutycznych dla daratumumabu stosowanego w monoterapii w leczeniu białaczki plazmatycznokomórkowej. Biorąc pod uwagę fakt, iż we wnioskowanej populacji wykorzystano już część potencjalnych komparatorów wymienianych w wytycznych klinicznych, tj. terapie skojarzone z: bortezomibem, lenalidomidem i pomalidomidem, jako komparator dla daratumumabu w monoterapii w ocenianym wskazaniu przyjęto brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej, BSC).

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

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.

Produkt leczniczy Darzalex jest wskazany:

- w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia 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.

Wskazanie wnioskowane dotyczy leczenia białaczki plazmatycznokomórkowej i nie mieści się bezpośrednio w ramach zarejestrowanych wskazań. Jednakże wtórna białaczka plazmatycznokomórkowa występuje w przebiegu zaawansowanego szpiczaka plazmocytozy, którego leczenie zawiera się w powyżej wymienionych wskazaniach.

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

Nie odnaleziono dowodów z wyższych poziomów klasyfikacji, tj. przeglądów systematycznych, randomizowanych badań klinicznych lub badań obserwacyjnych dotyczących oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania daratumumabu w ocenianej populacji.

Nie odnaleziono doniesień klinicznych dotyczących efektywności klinicznej stosowania daratumumabu w monoterapii w analizowanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę ograniczoną dostępność badań dla daratumumabu w tym wskazaniu, zdecydowano o dodatkowym włączeniu do przeglądu systematycznego 1 opisu przypadku Ngu 2019, w którym przedstawiono wyniki leczenia pacjentki z pierwotną białaczką plazmatycznokomórkową, u której zastosowano daratumumab w chemioterapii skojarzonej z bortezomibem, cyklofosfamidem.

#### *Skuteczność*

Zgodnie z publikacją Ngu 2019 u pacjentki zareportowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie. Pacjentka pozostawała w dobrym stanie przez 6-miesięczny okres obserwacji. Pod warunkiem braku powikłań, leczenie z zastosowaniem bortezomibu lub daratumumab planowano kontynuować, ze względu na brak spełnienia kryteriów kwalifikacji do przeszczepu.

#### *Bezpieczeństwo*

W publikacji Ngu 2019 nie przedstawiono informacji odnoszących się do bezpieczeństwa terapii daratumumabem.

Zgodnie z ChPL 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 plazmocytozy.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Nie zidentyfikowano terapii alternatywnych.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Ceny hurtowe brutto (CHB) leku Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ wynoszą odpowiednio 1 992,32 PLN za 1 fiole. á 5 ml oraz 7 969,30 za 1 fiole. á 20 ml i są [REDACTED] od CHB obliczonych na podstawie danych przedstawionych w zleceniu MZ, które wynoszą [REDACTED] PLN i [REDACTED] PLN. [REDACTED]

Zgodnie z ChPL Darzalex, daratumumab w monoterapii należy podawać 1 raz w tygodniu w tygodniach 1.- 8., następnie co 2 tyg. w tygodniach 9.-24. oraz od 25. tygodnia 1 raz na 4 tygodnie. Zalecana dawka wynosi 16 mg/kg m.c. Wskazane w zleceniu MZ dawkowanie zakłada przyjmowanie 896 mg

daratumambu w jednym podaniu, co obejmuje zużycie łącznie 20 fiolek á 20 ml oraz 10 fiolek á 5 ml leku w trakcie 3-miesięcznej terapii.

Bazując na zleceniu MZ oraz ChPL Darzalex przyjęto, iż jedno podanie wiąże się ze zużyciem 2 fiolek á 20 ml oraz 1 fiołki á 5 ml leku, a na roczną terapię składają się 23 podania leku.

Koszt 3-miesięcznej terapii (12 tyg.) daratumumabem dla 1 pacjenta przy zakładanym dawkowaniu wg zlecenia MZ wyniesie ok. ██████████ PLN brutto. Przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ koszt ten wyniesie około 179,3 tys. zł. Natomiast koszt roczny to ok. ██████████ PLN brutto oraz 412,4 tys. PLN brutto odpowiednio przy wykorzystaniu cen ze zlecenia MZ i Obwieszczenia MZ.

Ograniczeniem powyższych oszacowań jest uzależnienie dawkowania daratumumabu od masy ciała pacjenta, co będzie miało przełożenie na zużycie leku i finalnie koszty terapii, tym samym przedstawione wyniki mają charakter orientacyjny.

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ w 2018 r. całkowita liczba chorych z rozpoznaniem białaczka plazmatycznokomórkowa ICD-10: C90.1 wyniosła 257 pacjentów.

Korzystając z powyższych danych przeprowadzono oszacowania wydatków płatnika w wariantcie maksymalnym, w którym założono, iż wszyscy raportowani pacjenci mogą kwalifikować się do terapii daratumumabem. W obliczeniach wykorzystano ceny z aktualnego Obwieszczenia MZ oraz ceny oszacowane na podstawie zlecenia MZ (██████████). Schemat dawkowania daratumumabu w monoterapii oparto o ChPL Darzalex. Za zleceniem MZ przyjęto, iż jedno podanie wiąże się z zużyciem 2 fiolek á 20 ml oraz 1 fiołki á 5 ml leku Darzalex.

Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 12 miesięcy, roczny koszt terapii daratumumabem dla płatnika publicznego dla 257 pacjentów wyniesie odpowiednio:

- ok. ██████████ przy uwzględnieniu ceny ze zlecenia MZ oraz
- ok. 105,99 mln PLN przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ.

#### *Ograniczenia*

Podstawowe ograniczenie powyższych oszacowań jest identyczne jak w przypadku oceny konkurencyjności cenowej, ze względu na uzależnienie dawkowania daratumumabu od masy ciała pacjenta, przedstawione wyniki mają charakter orientacyjny.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne:

- American Society of Clinical Oncology/ Cancer Care Ontario (ASCO/CCO) 2019;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017;
- European Myeloma Network (EMN) 2018.

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 EMN 2018, 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 natomiast 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.

Wytyczne ASCO/CCO 2019 wskazują jedynie, że u pacjentów z białaczką plazmatycznokomórkową (wtórną) konwencjonalna chemioterapia może odgrywać pewną rolę.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia: 27.11.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.6613.2019.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: białaczka plazmatycznokomórkowa (ICD-10: C90.1), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie 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) oraz raportu nr OT.422.106.2019 Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: białaczka plazmatycznokomórkowa (ICD-10: C90.1). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.