

## Opinia nr 12/2020

z dnia 12 lutego 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0), 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 pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0) za zasadne.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono badanie Boyle 2019. Jest to otwarte badanie II fazy, w którym przedstawiono wyniki leczenia daratumumabem w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów: z wcześniej leczonym szpiczakiem, po nieskutecznym leczeniu lenalidomidem, pomalidomidem i bortezomibem i którzy nie zostali zakwalifikowani do ponownego leczenia tymi lekami.

Ogólny odsetek odpowiedzi i wskaźnik korzyści klinicznych wyniósł odpowiednio 33% (n = 19) i 48% (n = 27). Pięciu (8,8%) pacjentów uzyskało bardzo dobrą odpowiedź częściową lub lepszą. Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 4 tygodnie. Dla pacjentów odpowiadających mediana przeżycia bez progresji wyniosła 6,6 msc, w porównaniu z 3,7 msc dla osób z minimalną lub stabilną chorobą.

Mediana przeżycia całkowitego (OS – ang. overall survival) wśród 57 pacjentów wyniosła 16,7 miesiąca. Przyczyna śmierci była bezpośrednio związana z postępującą chorobą w 83%

zgonów. Mediana OS wśród 19 pacjentów co najmniej z osiągniętą odpowiedzią częściową wyniosła 23,7 miesiąca, wśród 27 pacjentów, którzy osiągnęli stabilizację choroby lub minimalną odpowiedź, wynosiła 17,7 (95% CI: 11,7 – nie osiągnięto) i 2,97 miesięcy (95% CI 2,03 - nie osiągnięto) wśród tych, u których postępowała choroba.

Częstość występowania reakcji niepożądanych związanych z infuzją wynosiła 37%. Zdarzenia niepożądane z nimi związane były łatwo niwelowane za pomocą rutynowych procedur i nie doprowadziły do zmniejszenia dawki ani trwałego przerwania leczenia.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0), 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 ze zleceniem daratumumab w skojarzeniu z deksametazonem miałby być zastosowany w populacji pacjentów, u których zastosowano:

- CTD – cyklofosfamid, talidomid, deksametazon;
- VCD – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon;
- PomDex – pomalidomid, deksametazon;
- auto-PBSCT – przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych uzyskanych z krwi obwodowej.

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy) (ICD-10 C90.0) jest nadmiernym i nieprawidłowym mnożeniem się nieprawidłowych plazmocytów najczęściej zlokalizowanym w kościach płaskich. Oporny szpiczak jest określany jako choroba, która nie odpowiada na pierwotną lub kolejne terapie bądź następuje progresja występująca w ciągu 60 dni od ostatniej terapii.

Najczęstszym symptomem jest ból kostny (łędźwiowy odcinek kręgosłupa, miednica, żebra), któremu towarzyszą objawy neurologiczne, hiperkalcemia i jej następstwa, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego, niewydolność nerek, neuropatia obwodowa. Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 5,8/100 000. W Polsce zarejestrowano: 1 504 w 2013 r. i 1 413 w 2012 r. nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), jednak dane te są najprawdopodobniej zaniżone.

Szpiczak mnogi pozostaje nieuleczalną chorobą, w której ok. 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia, a ewentualny nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź. Nawrót szpiczaka może rozwijać się powoli bez klinicznych oznak i objawów lub szybko z lub bez klinicznych komplikacji.

Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-6 lat, zwłaszcza w grupie chorych młodszych. Mediana czasu przeżycia u pacjentów z nawrotem choroby wynosi tylko 1,5 roku, a przebieg kliniczny charakteryzuje się skróceniem trwania odpowiedzi wraz ze wzrostem liczby schematów terapii ratunkowych.

## Alternatywne technologie medyczne

Polskie wytyczne wskazują, że w leczeniu nawrotowych i opornych postaci szpiczaka stosuje się kombinacje 2-lekowe (talidomid, lenalidomid, bortezomib, pomalidomid + deksametazon albo cytostatyk) oraz kombinacje 3- i 4-lekowe (inhibitor proteasomów +/- lek immunomodulujący +/- deksametazon +/- cytostatyk). Chorzy po co najmniej trzech liniach leczenia zawierającego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub u chorych podwójnie opornych na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący mogą być leczeni daratumumabem. Wytyczne jako alternatywę wymieniają: karfilzomib, elotuzumab i iksazomib (zarejestrowane do leczenia chorych, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia), a także pomalidomid i panobinostat (zarejestrowane do stosowania u pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio, co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby).

W ramach omawianej populacji zastosowano już schematy oparte o bortezomib, pomalidomid a także talidomid. Z leków wymienianych w wytycznych (tj. karfilzomib, elotuzumab, iksazomib, pomalidomid i panobinostat) karfilzomib jest aktualnie refundowany w Polsce i dostępny w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”, co wyklucza go z puli potencjalnych komparatorów. Ostatecznie jako nierefundowane w Polsce terapie alternatywne dla daratumumabu (w skojarzeniu z deksametazonem) wybrano leczenie skojarzone oparte o elotuzumab, iksazomib i panobinostat.

## 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 rozpoznanym 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.

Wnioskowane wskazanie jest podobne do drugiej pozycji i dotyczy leczenia daratumumabem w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów: z wcześniej leczonym szpiczakiem, po nieskutecznym leczeniu talidomidem, pomalidomid i bortezomibem,.

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

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono badanie Boyle 2019. Jest to otwarte badanie II fazy, w którym przedstawiono wyniki leczenia daratumumabem w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów: z wcześniej leczonym szpiczakiem, po nieskutecznym leczeniu lenalidomidem, pomalidomid i bortezomibem, którzy nie zostali zakwalifikowani do ponownego leczenia tymi lekami. Mediana czasu obserwacji w momencie analizy wyniosła 22,8 msc (95% CI 20–27,8). Do badania włączono 57 pacjentów.

### Skuteczność kliniczna

Mediana liczby cykli daratumumabu przed progresją wynosiła cztery (zakres 1–31). Sześćdziesiąt procent pacjentów ukończyło co najmniej cztery cykle terapii, a 26% otrzymało co najmniej osiem cykli. Spośród 57 ocenianych pacjentów 49 (86%) zaprzestało leczenia z powodu postępującej choroby, a czterech (7%) zaprzestało wcześniejszego leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, z których 75% nie miało odpowiedzi na daratumumab.

Wśród 57 ocenianych pacjentów ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 33%. U jednego (1,8%), czterech (7%) i 14 (25%) wystąpiły odpowiednio odpowiedź całkowita (CR – ang. *complete response*), bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR – ang. *very good partial response*) i odpowiedź częściowa (PR – ang. *partial response*). Kolejnych ośmiu (14%) pacjentów miało minimalną odpowiedź (MR – ang. *minimal response*) na daratumumab. Leczenie daratumumabem prowadzi do stabilnej choroby (SD) u dodatkowych 33% pacjentów. Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła cztery tygodnie (zakres: 4–12), a mediana czasu do najlepszej odpowiedzi wyniosła osiem tygodni (zakres: 4–48).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS – ang. *progression-free survival*) wyniosła 4,17 miesiąca. Mediana PFS wśród 19 pacjentów z odpowiedzią (CR + VGPR + PR) wyniosła 6,6 miesiąca (95% CI 3,7–14). Pacjenci z SD lub MR mieli PFS wynoszący 3,7 miesiąca (95% CI 3,0–5,5).

Mediana przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) wśród 57 pacjentów wyniosła 16,7 miesiąca (95% CI: 11,2–24,0). Przyczyna śmierci była bezpośrednio związana z postępującą chorobą w 83% zgonów. Inne przyczyny obejmowały infekcje 5 stopnia (9,7%), krwotok śródczaszkowy (5%) i inne przyczyny (7,3%). Mediana OS wśród 19 pacjentów co najmniej z osiągniętą PR wyniosła 23,7 miesiąca (95%CI: 14,8 – nie osiągnięto), wśród 27 pacjentów, którzy osiągnęli SD lub MR, wyniosła 17,7 (95% CI: 11,7 – nie osiągnięto) i 2,97 miesięcy (95% CI 2,03 - nie osiągnięto) wśród tych, u których postępowała choroba.

Wśród pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej PR 84% miało maksymalny wzrost hemoglobiny co najmniej o 10 g / l, a 53% miało maksymalny wzrost hemoglobiny co najmniej o 20 g/l. Ponadto zaprzestano podawania erytropoetyny (EPO) i osiągnięto niezależność od transfuzji u pięciu pacjentów odpowiadających na leczenie, a dawkę EPO zmniejszono u dodatkowego pacjenta, co wskazuje na poprawę hematopoezy. U 58% pacjentów zwiększył się stan sprawności wg ECOG.

### Bezpieczeństwo

Sześćdziesięciu czterech pacjentów poddano ocenie pod kątem analizy bezpieczeństwa. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (AE – ang. *adverse events*) były cytopenia i osłabienie. Objawy związane z infuzją wystąpiły w 35% przypadków, z których 91% wystąpiło w trakcie pierwszej infuzji i zwykle były łagodne do umiarkowanych. Infuzje były przerwane, ale nie zaprzestano ich kontynuowania, a zdarzenia niepożądane z nimi związane były łatwo niwelowane za pomocą rutynowych procedur. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi III stopnia były niedokrwistość, występująca u 33% pacjentów, neutropenia (26%), trombocytopenia (17%) i nadciśnienie (5%). Działania niepożądane klasy IV wystąpiły u 33% pacjentów i obejmowały małopłytkowość (14%) i neutropenię (7,8%). Wszystkie inne zdarzenia niepożądane klasy IV wystąpiły u ≤2% pacjentów.

Ogółem 18,5% pacjentów doświadczyło zakażenia stopnia 3 lub wyższego stopnia pomimo zastosowania profilaktyki przeciwko zapaleniu płuc wywołanego przez *Pneumocystis carinii* (77% pacjentów) i profilaktyki wirusa ospy wietrznej i półpaśca (86%), 24% otrzymało profilaktyczne antybiotyki, a 16% otrzymało dożylnie lub podskórnie immunoglobuliny. Zdarzenia niepożądane związane z lekami nie doprowadziły do przerwania leczenia daratumumabem. Ogólnie żaden pacjent nie wymagał zmniejszenia dawki daratumumabu; zmniejszenie dawki deksametazonu obserwowano u 36% pacjentów po AE. Trzynastu pacjentów (20%) zmarło w ciągu 30 dni po ostatniej dawce daratumumabu, większość z przyczyn związanych z postępującą chorobą. Z wyjątkiem infekcji, nie stwierdzono bezpośrednio żadnych zgonów jako potencjalnie związanych z leczeniem daratumumabem lub deksametazonem.

Kwestionariusze QLQ-C30, QLQ-My20 i EQ5Q zostały wykorzystane do oszacowania różnych aspektów jakości życia wśród pacjentów otrzymujących leczenie. Nie stwierdzono oznak sugerujących, że związane z leczeniem zdarzenia niepożądane wpływają na jakość życia, ale biorąc pod uwagę liczbę brakujących kwestionariuszy, dane te należy interpretować ostrożnie.

Zgodnie z ChPL najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) były: reakcje związane z infuzją, zmęczenie, nudności, biegunka, zaparcia, gorączka, duszność, kaszel, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, obrzęki obwodowe, astenia, czuciowa neuropatia obwodowa i zakażenie górnych dróg oddechowych. Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, obrzęk płuc, grypa, gorączka, odwodnienie, biegunka i migotanie przedsionków.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazania rejestracyjne dla leku Darzalex obejmują:

- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,
- w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię,
- 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.

Ocena relacji korzyści do ryzyka przeprowadzona przez EMA we wskazaniach rejestracyjnych częściowo znajduje zastosowanie w rozpatrywanym wskazaniu (tj. leczenie nawrotowego / opornego na leczenie szpiczaka mnogiego daratumumabem podanym w skojarzeniu z deksametazonem).

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych wyników stanowi brak randomizowanych badań dowodzących skuteczności wnioskowanej technologii.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

##### Skuteczność icksazomibu na podstawie ChPL Ninlaro

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania icksazomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem oceniono w randomizowanym, zaślepionym badaniu, z grupą kontrolną otrzymującą placebo (NCT01564537), u pacjentów z nawrotowym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których uprzednio zastosowano co najmniej jeden schemat leczenia. U wszystkich 722 uczestników badania porównywano schemat leczenia skojarzonego icksazomibem, lenalidomidem i deksametazonem (N = 360; schemat icksazomib) ze schematem leczenia skojarzonego placebo, lenalidomidem i deksametazonem (N = 362; schemat placebo) do progresji choroby lub wystąpienia ciężkich objawów toksyczności. Mediana czasu obserwacji wyniosła 14,7 msc. Zgodnie z uzyskanymi wynikami stosowanie wnioskowanej itnerwencji wiązało się ze statystycznie istotnym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji o 5,9 msc. Mediany wynosiły 20,6 msc vs 14,7 msc, a HR=0,74 (95% CI: 0,59; 0,94). Wydłużeniu PFS u pacjentów leczonych icksazomibem towarzyszyło zwiększenie odsetka odpowiedzi całkowitej. W żadnym ze schematów leczenia nie osiągnięto mediany

ogólnego czasu przeżycia. Na etapie tej analizy szacowana mediana PFS wyniosła 20 miesięcy u pacjentów leczonych icksazomibem i 15,9 miesięcy (różnica nie była istotna statystycznie) u pacjentów otrzymujących placebo w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

#### Skuteczność elotuzumabu w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem na podstawie ChPL Empliciti

CA204004 jest badaniem randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby, w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu Empliciti stosowanego w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (E-Ld) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej jedną do trzech terapii. Łącznie zrandomizowano do leczenia 646 pacjentów: 321 pacjentów do stosowania produktu Empliciti w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem oraz 325 pacjentów do stosowania lenalidomidu i deksametazonu. Mediana liczby cykli leczenia wyniosła 19 w grupie stosującej produkt Empliciti i 14 w grupie stosującej leczenie porównawcze.

Zgodnie z uzyskanymi wynikami stosowanie wnioskowanej interwencji wiązało się ze statystycznie istotnym:

- wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji o 4,2 msc. Mediany wynosiły 18,5 msc vs 14,3 msc, a hazard względny (HR – ang. hazard ratio) wynosił 0,68 (95% CI: 0,55; 0,85).
- wydłużeniem przeżycia całkowitego o 8,68 msc. Mediany wynosiły 48,30 msc vs 39,62 msc, a HR=0,82 (95% CI: 0,68; 1,00).
- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi (ORR – ang. *overall response ratio*) – 78,5% vs 65,5%

Wskaźniki 1-, 2-, 3-, 4- i 5-letniego przeżycia całkowitego w przypadku leczenia produktem Empliciti w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem wynosiły odpowiednio 91%, 73%, 60%, 50% i 40%, w porównaniu z 83%, 69%, 53%, 43% i 33% w grupie leczonej lenalidomidem i deksametazonem.

#### Skuteczność elotuzumabu w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem lenalidomidem i deksametazonem na podstawie ChPL Empliciti

CA204125 jest badaniem randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniem służącym ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Empliciti w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (E-Pd) u pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie linie terapii, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomów (ang. *proteasome inhibitor* - PI) i u których stwierdzono progresję w trakcie ostatnio stosowanego leczenia lub w ciągu 60 dni po jego zakończeniu. Łącznie zrandomizowano do leczenia 117 pacjentów: 60 pacjentów do stosowania elotuzumabu w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem (E-Pd) oraz 57 pacjentów do stosowania pomalidomidu i deksametazonu (Pd). Mediana liczby cykli leczenia wyniosła 9 w grupie E-Pd i 5 w grupie Pd. Pierwszorzędownym punktem końcowym było PFS oceniane przez badacza według zmodyfikowanych kryteriów International Myeloma Working Group (IMWG).

Zgodnie z uzyskanymi wynikami stosowanie wnioskowanej interwencji wiązało się ze statystycznie istotnym:

- wydłużeniem PFS o 5,55 msc (w ocenie niezależnej komisji) - Mediany wynosiły 10,25 msc vs 4,70 msc, a HR=0,51 (95% CI: 0,32; 0,82);
- wydłużeniem OS - mediany OS nie osiągnięto w grupie leczenia E-Pd, a HR=0,54 (95% CI: 0,30; 0,96);
- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ORR – 58,3% vs 24,6%.

#### Skuteczność panobinostatu na podstawie ChPL Farydak

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oceniano w randomizowanym badaniu u pacjentów z nawrotowym lub pierwotnym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali 1-3 linii leczenia. Pacjentów w łącznej liczbie 768 zrandomizowano do grupy otrzymującej panobinostat + bortezomib + deksametazon (n=387) lub do grupy otrzymującej placebo + bortezomib + deksametazon (n=381). Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 28,75 miesiąca w grupie otrzymującej panobinostat + bortezomib + deksametazon oraz 29,04 miesiąca w grupie otrzymującej placebo + bortezomib + deksametazon.

Zgodnie z uzyskanymi wynikami stosowanie wnioskowanej interwencji wiązało się ze statystycznie istotnym:

- wydłużeniem PFS o 3,9 msc – mediany wynosiły 12,0 msc vs 8,1 msc, a HR=0,63 (95% CI: 0,52; 0,76);

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie przeżycia całkowitego.

Dodatkowo przeprowadzono badanie DUS71 - otwarte badanie II fazy, w którym doustny panobinostat (20 mg) w skojarzeniu z bortezomibem (1,3 mg/m<sup>2</sup> pc.) i deksametazonem (20 mg) podawano 55 pacjentom z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), u których stwierdzono oporność na leczenie bortezomibem i którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia.

Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie wyniosła 4,6 miesięcy (zakres: 0,1–24,1 miesiąca). Pacjenci uzyskali ORR [ $\geq$ PR (odpowiedź częściowa)] wynoszący 34,5% i 52,7% [ $\geq$  MR (odpowiedź minimalna)]. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 1,4 miesiąca, a mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 6,0 miesięcy. Mediana OS wyniosła 17,5 miesiąca.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej (20 fiolek à 5 ml i 20 fiolek à 20 ml) terapii lekiem Darzalex wyniesie ██████████ PLN netto. Zgodnie z wnioskiem lek ma być stosowany w skojarzeniu z deksametazonem. Dawkowanie deksametazonu przyjęto zgodnie z badaniem Boyle 2019. Koszt trzech 28-dniowych cykli deksametazonu (łącznie 12 podań po 40 mg) wyniesie 279,00 PLN netto z perspektywy NFZ. Koszt łączny 3-miesięcznej terapii skojarzonej daratumumabu z deksametazonem wyniesie ██████████ PLN netto.

Na podstawie przeglądu wytycznych klinicznych, jako komparatory dla wnioskowanej terapii przyjęto stosowanie elotuzumabu (Empliciti), panobinostatu (Farydak) i iksazomibu (Ninlaro) w terapii skojarzonej.

Koszt 3-miesięcznej terapii daratumumabem w skojarzeniu z deksametazonem (3 cykle po 28 dni) dla 1 pacjenta przy zakładanym dawkowaniu wg zlecenia MZ wyniesie ok. ██████████ PLN netto (██████████ PLN brutto). Natomiast koszt 3-miesięcznej terapii skojarzonej opartej na:

- iksazomibie (Ninlaro) wyniesie ok. ██████████ PLN netto (ok. ██████████ PLN brutto),
- panobinostacie (Farydak) wyniesie ok. ██████████-162 tys. PLN netto (ok. ██████████-184 tys. PLN brutto),
- elotuzumab (Empliciti) wyniesie ok. 113 tys. PLN netto (ok. 128 tys. PLN brutto).

### **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 leczniczego Darzalex we wnioskowanym wskazaniu.

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

Odnaleziono wytyczne kliniczne:

- Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz) z 2018/2019 r.,
- European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2017 r.,
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2019 r.

W polskich wytycznych (Polska Grupa Szpiczakowa 2018/2019) dotyczących leczenia szpiczaka mnogiego zaznaczono, iż nowe leki stosowane są w różnych kombinacjach z tradycyjnymi lekami cytotoksycznymi, co pozwala na uzyskanie odpowiedzi i wydłużenie PFS u większości pacjentów z nawrotowym/ opornym szpiczakiem. Nadmieniono także, iż obecny stan wiedzy nie pozwala jednoznacznie wskazać najlepszego układu chemioterapii ratunkowej. Podstawą doboru leczenia jest zasada stosowania co najmniej 1 leku nowej generacji, w połączeniu z kortykosteroidem i/lub cytostatykiem. Wytyczne podkreślają, że przełomem w leczeniu chorych opornych/ nawrotowych jest wprowadzenie przeciwciał monoklonalnych elotuzumabu oraz daratumumabu. Daratumumab w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem wykazuje nieopisywaną dotychczas skuteczność, z odsetkami odpowiedzi > 90% i redukcją ryzyka progresji. Potencjalną alternatywą są karfilzomib, elotuzumab, daratumumab i iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem do leczenia chorych, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia, a także pomalidomid do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem, u których stosowano uprzednio, co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. W tej grupie chorych może być również stosowany panobinostat zarejestrowany w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem. U chorych otrzymujących, co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący możliwe jest stosowanie pomalidomidu w połączeniu z deksametazonem (PomDex).

Wytyczne European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 wymieniają możliwość stosowania terapii skojarzonej daratumumab plus deksametazon w połączeniu z lenalidomidem/bortezomibem – u pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem proteasomów i lekiem immunomodulującym, i u których stan zdrowia się pogorszył po leczeniu z ich wykorzystaniem. Natomiast wytyczne National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019 u pacjentów z kolejnymi nawrotami, u których zastosowano uprzednio terapię obejmującą inhibitor proteasomu i leki immunomodulujący zalecają zastosowanie daratumumabu w monoterapii jako opcji terapeutycznej.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia: 13.01.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.7133.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0), 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 25/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0) oraz raportu nr OT.422.4.2020. Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych