



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 61/2021 z dnia 31 maja 2021 roku  
w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumabum)  
w ramach programu lekowego  
„Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka  
plazmocytoowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu  
z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości, z uwagi na spodziewane duże obciążenie budżetu płatnika publicznego, proponuje pogłębienie mechanizmu dzielenia ryzyka tak, aby koszt terapii być istotnie zmniejszony.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Szpiczak mnogi ICD-10: C90.0 jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M.*

*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 6/100 000 osób. Zachorowania w wieku poniżej 50 lat obejmują mniej niż 10% wszystkich przypadków. W Polsce wg danych KRN w 2017 r. zarejestrowano 1600 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90) (zachorowalność 4,16/100 000). W tym samym roku w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1407 zgonów (umieralność 3,66/100 000).*



*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. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową, postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat.*

*Celem analizy jest ocena zasadności wprowadzenia nowego programu lekowego - zastosowania daratumumabu (Darzalex) w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Oceniany wniosek proponuje rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla daratumumabu, poprzez utworzenie nowego programu lekowego oraz włączenie go do istniejącej grupy limitowej „1187.0, Daratumumab”. Produkt leczniczy Darzalex jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego: B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)”. Wskazanie to obejmuje zastosowanie leku Darzalex w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego, u których:*

- zastosowano jedną linię leczenia obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego  $\geq 2$  stopnia, lub*
- zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.*

*W ramach aktualnego programu lekowego B.54 refundowane są jedynie dożylnie postacie leku Darzalex, forma podawana podskórną (roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml) nie jest aktualnie refundowany.*

#### *Dowody naukowe*

*Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa daratumumabu (Darzalex) stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, w ramach programu lekowego.*

*Do przeglądu systematycznego włączono jedno randomizowane badanie CASSIOPEIA (NCT02541383), wielośrodkowe, prowadzone bez zaślepienia. Badanie CASSIOPEIA oceniało skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo daratumumabu skojarzonego ze schematem VTD (bortezomib, talidomid*

i deksametazon) w porównaniu z podawaniem tylko VTD w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikujących się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Badanie CASSIOPEIA składa się z dwóch faz. Faza pierwsza obejmowała leczenie indukcyjnej i konsolidującej. Po leczeniu indukcyjnym pacjentom przeprowadzano przeszczepienie komórek macierzystych i poddawano leczeniu konsolidującemu. Pacjenci osiągający odpowiedź na leczenie częściową lub lepszą w 100 dniu po przeszczepieniu przystępowali do fazy 2 badania, w której po drugiej randomizacji pacjenci otrzymywali terapię podtrzymującą daratumumabem lub byli obserwowani bez leczenia podtrzymującego daratumumabem do progresji choroby, maksymalnie przez 2 lata.

#### *Analiza skuteczności*

Analizę skuteczności przeprowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji – łącznie 1085 pacjentów: 543 w grupie D-VTD oraz 542 w grupie VTD.

Odnotowano większe odsetki chorych w grupie leczonych schematem Dara-VTD w porównaniu do grupy VTD w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego - rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (odpowiednio 28,9% vs 20,3% chorych). Szansa uzyskania rygorystycznej odpowiedzi całkowitej po leczeniu konsolidującym była istotnie statystycznie o 60% większa w grupie przyjmującej Dara- VTD vs. VTD. Odnotowano również istotnie większe odsetki chorych w grupie leczonych schematem Dara-VTD w porównaniu do grupy VTD, w zakresie niewystąpienia minimalnej choroby resztkowej po 100 dniach od ASCT, odpowiedzi całkowitej lub lepszej. Redukcja ryzyka progresji choroby lub zgon, był istotnie, o 53% większa w grupie pacjentów leczonych D-VTD w porównaniu do grupy kontrolnej.

W grupie pacjentów otrzymujących D-VTD odnotowano mniej zgonów w porównaniu do grupy VTD (2,6% vs 5,9%), obserwowane różnice były znamienne statystycznie. Mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nie zostały osiągnięte w żadnej z analizowanych grup.

Nie odnotowano istotnych różnic w ocenie jakości życia po 100 dniach od ASCT pomiędzy porównywanymi terapiami w obrębie ogólnego stanu zdrowia (GHS, Global Health Status), użyteczności EQ-5D-5L i oceny VAS.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono wśród pacjentów, którzy zostali poddani pierwszej randomizacji oraz otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia (populacja bezpieczeństwa) – łącznie 1074 pacjentów: 536 w grupie D-VTD oraz 538 w grupie VTD.

#### *Hematologiczne zdarzenia niepożądane*

W grupie pacjentów leczonych schematem D-VTD odnotowano istotnie więcej hematologicznych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z VTD. W grupie leczonej D-VTD w porównaniu do terapii schematem VTD odnotowano znamienne większe ryzyko wystąpienia: neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii.

#### *Niehematologiczne zdarzenia niepożądane*

W grupie pacjentów leczonych schematem D-VTD raportowano większe odsetki niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z VTD, różnie jednak były nieistotne statystycznie. Wyjątek stanowiły nudności, gdzie ryzyko ich wystąpienia było o 25% większe u pacjentów leczonych D+VTD w porównaniu do VTD.

Analiza ryzyka wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia u co najmniej 10% pacjentów w przynajmniej jednej z grup nie wykazała istotnych statystycznie różnic w ocenianych grupach.

*Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) i zdarzenia prowadzące do zgonu.*

W grupie leczonej D-VTD w porównaniu do terapii schematem VTD odnotowano znamienne większe ryzyko wystąpienia neutropenii, natomiast ryzyko wystąpienia zatorowości płucnej było o 60% mniejsze w grupie D-VTD w porównaniu do VTD.

W grupie leczonej D-VTD w porównaniu do terapii schematem VTD odnotowano istotnie o 78% mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu.

#### Problem ekonomiczny

*Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa*

Analizę wykonano przy użyciu techniki kosztów-użyteczności (CUA), w dożywotnym horyzoncie czasowym (30 lat), z perspektywy NFZ. Wnioskowaną technologię stosowaną w schemacie D-VTD porównywano ze schematem VTD.

Ograniczenia analizy ekonomicznej związane były głównie z brakiem dojrzałych danych klinicznych długookresowych i koniecznością ich ekstrapolacji na znacznie dłuższy okres czasu (mediana okresu obserwacji dla wykorzystanych w analizie ekonomicznej danych wynosiła 18,8 miesięcy).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu DVTd w miejsce schematu VTd jest droższe i skuteczniejsze, zarówno w wariacie z RSS, jak i bez RSS. Oszacowany ICUR dla porównania DVTd vs VTd wyniósł [redacted] z RSS ([redacted] bez RSS). Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (155 514 zł/QALY). Oszacowana w ramach deterministycznej analizy wrażliwości wartość współczynnika ICUR mieściła się w zakresie [redacted] w wariacie z RSS ([redacted] bez RSS).

W obu wariantach najmniejszą wartość ICUR uzyskano przy przyjęciu stóp dyskontowych równych 0%. Z kolei maksymalną wartość ICUR osiągnięto w przypadku skrócenia horyzontu analizy do 10 lat (prawie 3-krotny wzrost ICUR względem analizy podstawowej).

W wariancie z RSS dla pozostałych parametrów testowanych w analizie wrażliwości nie zaobserwowano zmiany wnioskowania w porównaniu z analizą podstawową.

Analiza probabilistyczna wykazała, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności DVT-D względem VTD w wariancie z RSS wynosi [redacted], zaś w wariancie bez RSS [redacted].

#### *Wpływ na budżet płatnika publicznego*

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała zwiększenie wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją leku Darzalex (daratumumab), stosowanego w skojarzeniu ze schematem VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) w I linii leczenia nowo zdiagnozowanych chorych na szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych.

Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w analizie podstawowej oszacowano na [redacted] odpowiednio w I (2022) i II (2023) roku analizy. Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet wykazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o [redacted] w I (2022) roku oraz [redacted] w II (2023) roku w wariancie bez RSS, natomiast w wariancie z RSS wydatki wzrosną [redacted].

#### Główne argumenty decyzji

Głównymi argumentami przemawiającymi za zasadnością finansowania przedstawionego schematu leczenia jest jego skuteczność kliniczna, szczególnie w zakresie czasu utrzymywania remisji po autoHCT (autotransplantacji), co jest podstawowym problemem terapeutycznym w szpiczaku.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: 4231.10.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumabum) we wskazaniu: w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem«”; data ukończenia: 21.05.2019 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawicieli pacjentów przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen -Cilag Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Janssen -Cilag Polska Sp. z o.o.)

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 r., 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 2018 r., poz. 419).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Janssen -Cilag Polska Sp. z o.o.).